



**HAL**  
open science

# La mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil des enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme

Amélie Girard

► **To cite this version:**

Amélie Girard. La mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil des enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03377363

**HAL Id: dumas-03377363**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03377363>**

Submitted on 14 Oct 2021

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°117

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par GIRARD Amélie

Née le 27/08/1996 à Agen

Le 4 octobre 2021

**LA MÉLATONINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
TROUBLES DU SOMMEIL DES ENFANTS ATTEINTS DE  
TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME**

Sous la direction de : Anne COLOMBE

Membres du jury :

Pr COURTOIS, Arnaud  
Dr COLOMBE Anne  
Dr DEILHES Melissa

Président du jury  
Directrice de thèse  
Examineur

## Remerciements

### **A ma directrice de thèse,**

Anne COLOMBE pour tes précieux conseils, ta réactivité et tes nombreuses relectures. Merci de m'avoir guidée et d'avoir été à mes côtés durant toute la rédaction de ma thèse jusqu'à sa soutenance. Je te souhaite plein de bonheur avec l'arrivée de ton bébé.

### **Au président du jury,**

Arnaud COURTOIS d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'honorer de votre présence.

### **A Melissa,**

Pharmacienne de mon village d'enfance, originaire de la Réunion, qui m'a permis de faire mes débuts dans le monde officinal. Merci d'être présente en tant que membre du jury.

### **A Florence VALLET,**

Attachée régionale spécialiste du laboratoire Biocodex, pour avoir pris le temps de discuter avec moi, de répondre à toutes mes questions, et m'avoir fournie toute la documentation nécessaire à la rédaction de cette thèse.

### **A Emmanuelle QUEUILLE,**

Pharmacienne hospitalière à Charles Perrens, merci d'avoir épaulé Anne, et de m'avoir également conseillée et guidée dans la rédaction de cette thèse.

**A Mamoune,**

Mon repère, mon pilier, sans toi je ne serai jamais arrivée jusqu'ici. Tu m'as toujours soutenue et accompagnée dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Tu m'as permis de réaliser des études passionnantes, et maintenant je suis ta petite fille pharmacienne. Aujourd'hui j'ai réalisé un rêve, celui de te rendre fière de moi. Je t'aime.

**A mon Papounet,**

Et tes milliers de bzous, merci pour tous tes encouragements, tes relectures, tes messages affectueux. Merci de m'avoir accompagnée et rassurée pendant chaque période de révision et tout au long de mes études. Je t'aime mon papou.

**A ma grande sœur Pauline,**

Tu es la personne la plus importante à mes yeux, et celle que j'aime le plus dans ce monde. Je suis fière de ce que tu es devenue, une ingénieure accomplie.

**A mes quatre grands-parents,**

Présents et absents, je sais que vous êtes fiers, et j'en suis remplie d'amour. Vous resterez toujours dans mon cœur.

**A Luna,**

Toujours à mes côtés pour travailler, me reconforter et me faire décompresser durant ces sept années d'étude.

**A juju et toto,**

Mes deux coups de cœur de pharma. On ne se quitte plus depuis la P2, et cette amitié perdurera encore et encore. On s'est soutenu dans les moments de stress, de doute, et on a vécu ensemble ceux de réussite et de joie. Hâte de faire de nouveaux voyages avec vous.

**A tous mes autres amis de pharma,**

Mathou, les jumelles, Juliette, Anto, Lisa, Emma, Camille, Vincent, Lucas, Père beu, Elo, Raph, mon p'tit Jb, Marion, Pauline. Merci de m'avoir fait autant aimer mes études avec nos soirées et nos week-end de folie. Notre team s'est bien trouvée, et je sais qu'on la fera durer.

**A Marine, Marie et Alexandre,**

Mes amis de toujours. Merci de m'avoir fait autant rire et passer de si bons moments en votre présence. Merci de votre soutien tout au long de mes études et pour votre aide dans la rédaction de cette thèse : Marine par son soutien et sa motivation, Marie pour son précieux talent d'illustratrice et Alexandre pour la partie traduction. Je vous aime fort.

**A mes autres amis agenais,**

Sofia, Maëva, Maurane, Pauline, Mathilde, François, Lucie et Clémence.

**A toutes les personnes rencontrées sur l'île de la Réunion,**

Pour l'amour et la gentillesse qu'ils ont pu m'apporter durant mes six mois de stage. Je reviens vite.

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>I. Le sommeil.....</b>	<b>13</b>
<b>A. Quelques chiffres.....</b>	<b>13</b>
<b>B. Physiologie du sommeil .....</b>	<b>13</b>
a. Définitions.....	13
b. L'architecture du sommeil .....	14
1. L'état de veille .....	15
2. Le sommeil lent .....	15
3. Le sommeil paradoxal.....	16
c. Mécanismes de régulation du sommeil .....	19
d. Variation du sommeil au cours de la vie .....	19
<b>C. Rôles du sommeil .....</b>	<b>21</b>
a. Apprentissage et mémorisation.....	21
b. Fonction endocrinologue .....	22
c. Équilibre métabolique et cardiovasculaire.....	23
d. Stimulateur du système immunitaire .....	24
e. Régulateur de l'humeur .....	24
f. Autres.....	25
<b>D. Les pathologies du sommeil.....</b>	<b>25</b>
a. Insomnies.....	26
1. Chez l'adulte .....	26
2. Chez le jeune enfant.....	27
b. Les troubles du rythme circadien.....	28
1. Chez l'adulte .....	29
i- Syndrome de retard de phase .....	29
ii- Syndrome d'avance de phase .....	29
iii- Rythme veille sommeil irrégulier .....	29
iv- Rythme hypernyctéméral .....	30
v- Troubles du rythme circadien liés au décalage horaire (jet-lag).....	30
2. Chez l'adolescent.....	30
<b>II. La Mélatonine, hormone de la nuit.....</b>	<b>32</b>
<b>A. Définition .....</b>	<b>32</b>
<b>B. Physiologie de la Mélatonine .....</b>	<b>33</b>
a. Biosynthèse de la mélatonine .....	33
1. Réaction chimique .....	33
2. Cycle de la mélatonine sur 24h.....	34
3. Impact de la lumière sur la biosynthèse .....	35

vi-	Action de la noradrénaline .....	35
vii-	Impact de l'intensité lumineuse.....	35
viii-	Impact du moment d'exposition à la lumière .....	36
4.	Une biosynthèse propre à chaque individu .....	37
i-	L'âge.....	39
ii-	Le sexe .....	39
iii-	Les gènes horloges.....	41
iv-	Le contexte socio-environnemental .....	41
v-	Impact des maladies psychiatriques sur la sécrétion de mélatonine .....	42
vi-	Les médicaments .....	44
b.	Métabolisme .....	44
1.	Les différentes voies de métabolisation .....	44
2.	Les récepteurs mélatoninergiques .....	45
i-	Les récepteurs MT1 et MT2 .....	45
ii-	Le récepteur MT3 .....	47
3.	Action pharmacologique de la mélatonine sur le sommeil .....	48
<b>C.</b>	<b>Les potentialités thérapeutiques de la mélatonine exogène .....</b>	<b>49</b>
a.	Resynchronisation des rythmes biologiques.....	49
b.	Induction du sommeil .....	50
c.	La mélatonine dans les troubles psychiatriques .....	51
d.	Intérêt possible de la mélatonine dans la prise en charge du cancer .....	52
e.	Autres potentialités thérapeutiques.....	53
<b>III.</b>	<b>La Mélatonine chez les enfants atteints de TSA .....</b>	<b>54</b>
<b>A.</b>	<b>Trouble du spectre de l'autisme.....</b>	<b>54</b>
a.	Définition .....	54
b.	Étiologie .....	55
c.	Classification des TSA et symptomatologie.....	57
1.	L'Autisme infantile.....	57
2.	Les autres troubles envahissants du développement (TED).....	57
<b>B.</b>	<b>Troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA .....</b>	<b>58</b>
a.	Épidémiologie .....	58
b.	Lien bidirectionnel entre troubles du sommeil et troubles cognitifs ou comportementaux des TSA ....	59
c.	Sécrétion de mélatonine chez les enfants atteints de TSA .....	61
1.	Altération du rythme veille sommeil.....	61
2.	Altération de la sécrétion de mélatonine .....	61
<b>C.</b>	<b>Intérêt de l'apport en mélatonine chez les enfants atteints de TSA.....</b>	<b>63</b>
a.	Impact sur le temps total de sommeil .....	64
b.	Impact sur la latence d'endormissement.....	65
c.	Impact sur le maintien du sommeil.....	66
d.	Impact sur le comportement .....	67

<b>D. Mélatonine en France et indication dans le TSA.....</b>	<b>69</b>
a. Histoire de la commercialisation.....	69
b. Spécialités en libre accès.....	70
1. Consommation et principales indications .....	70
2. Des spécialités à « partir de 12 ans » .....	70
c. Spécialités sur ordonnance ayant l'indication dans le TSA .....	72
1. Circadin® .....	73
iii- Présentation du médicament .....	73
iv- Circadin® et sa RTU dans les TSA.....	74
2. Slenyto®.....	75
3. Préparations magistrales.....	76
<b>E. Comparaison des différentes spécialités de mélatonine ayant une indication chez les enfants atteints de TSA.....</b>	<b>77</b>
a. Comparaison entre préparations magistrales à libération immédiate et spécialités à libération prolongée.....	77
1. Les avantages d'une préparation magistrale.....	77
2. Les limites d'une libération immédiate .....	78
b. Comparaison entre deux spécialités à libération prolongée : Slenyto® et Circadin® .....	79
1. Forme galénique.....	79
v- Libération prolongée .....	79
vi- Taille des comprimés .....	80
2. Dosage et posologie .....	80
3. Tranche d'âge concernée .....	81
4. Taux de remboursement .....	81
c. Commun aux différentes spécialités.....	81
1. Interactions médicamenteuses .....	81
2. Effets indésirables .....	82
d. Synthèse via un tableau comparatif.....	83
<b>F. Conseils hygiéno-diététiques à associer .....</b>	<b>84</b>
<b>G. Fiches conseils délivrance Slenyto® à l'officine .....</b>	<b>85</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>88</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>89</b>

## Table des illustrations

FIGURE 1 : HYPNOGRAMME MONTRANT LE DEROULEMENT D'UNE NUIT DE SOMMEIL (8) .....	15
FIGURE 2 : ÉTATS ET STADES DU SOMMEIL AVEC A): ETAT DE VEILLE, B) : ETAT DE SOMNOLENCE, C) : STADE 1 DU SOMMEIL LENT, D) : STADE 2 DU SOMMEIL LENT, E) : STADE 3 ET 4 DU SOMMEIL LENT ET F) : ETAT DE SOMMEIL PARADOXAL (9).....	18
FIGURE 3 : COMPARAISON D'UN HYPNOGRAMME DE SUJET JEUNE A ET DE SUJET AGE B (4).....	21
FIGURE 4 : PROFILS PLASMATIQUES DU CORTISOL, DE LA THYROTROPINE (TSH), DE LA PROLACTINE ET DE L'HORMONE DE CROISSANCE CHEZ 8 SUJETS SAINS SUR UNE PERIODE DE 53 HEURES COMPORTANT SUCCESSIVEMENT 8 HEURES DE SOMMEIL NOCTURNE, 28 HEURES DE PRIVATION DE SOMMEIL ET 8 HEURES DE SOMMEIL DIURNE. (14).....	23
FIGURE 5 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'INSOMNIE CHEZ L'ADULTE SELON LE DSM-5 (25).....	27
FIGURE 6 : LE CERCLE VICIEUX DU RETARD DE PHASE CHEZ L'ADOLESCENT (29) .....	31
FIGURE 7 : LOCALISATION DE LA GLANDE PINEALE SUR UNE COUPE TRANSVERSALE DU CERVEAU (33) .....	32
FIGURE 8 : BIOSYNTHESE DE LA MELATONINE A PARTIR DU TRYPTOPHANE (34) .....	33
FIGURE 9 : SECRETION DE LA MELATONINE AU COURS D'UNE JOURNEE (36).....	34
FIGURE 10 : INFLUENCE DE L'INTENSITE LUMINEUSE SUR LA CONCENTRATION SALIVAIRE EN MELATONINE (38)...	36
FIGURE 11 : EFFETS DE LA LUMIERE ARTIFICIELLE SUR LE PROFIL PLASMATIQUE DE LA MELATONINE (35).....	37
FIGURE 12 : CONCENTRATION PLASMATIQUE DE LA MELATONINE CHEZ 3 INDIVIDUS (S1, S2, S3) (35) .....	38
FIGURE 13 : TAUX PLASMATIQUE DE LA MELATONINE AU COURS DE LA VIE (39).....	39
FIGURE 14 : RELATION ENTRE LA PERIODE DE VARIATION DE TEMPERATURE CORPORELLE ET LA PERIODE DE VARIATION DE MELATONINE (40) .....	40
FIGURE 15 : HISTOGRAMME DES PERIODES CIRCAIDIENNES EVALUEES A L'AIDE DE LA TEMPERATURE CORPORELLE CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES (40) .....	40
FIGURE 16 : CYCLE DE LA MELATONINE CHEZ 3 TYPES DE SUJETS : TEMOINS, DEPRIMES ET GUERIS (38) .....	43
FIGURE 17 : ANALYSE DU RYTHME CIRCAIDIEN DE LA MELATONINE CHEZ DES PATIENTS SCHIZOPHRENES SANS MEDICAMENTS (COURBE EN POINTILLES), AVEC PRISES DE NEUROLEPTIQUES (COURBE AVEC TIRETS) ET CHEZ DES SUJETS SAINS (COURBE NOIRE) (47).....	43
FIGURE 18 : CATABOLISME HEPATIQUE ET RENAL DE LA MELATONINE. (49) .....	45

FIGURE 19 : VOIES DE SIGNALISATION COUPLEES AUX RECEPTEURS MT1 ET MT2 (51).....	47
FIGURE 20 : IMPACT DE L'ADMINISTRATION DE MELATONINE EXOGENE SUR LA SECRETION ENDOGENE DE MELATONINE (35).....	50
FIGURE 21 : CRITERES DU TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME D'APRES LE DSM-5 (68).....	55
FIGURE 22 : IMAGE DE NEURONES ISSUS D'UN CERVEAU D'UN PATIENT AUTISTE (A GAUCHE) ET D'UN CERVEAU D'UN PATIENT SAIN (A DROITE) (71).....	56
FIGURE 23: PREVALENCE DES DIFFERENTS TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LES ENFANTS AVEC TSA (77).....	59
FIGURE 24 : CORRELATION ENTRE LES QI VERBAL ET NON VERBAL ET LA DUREE DE SOMMEIL CHEZ LES ENFANTS AVEC TSA (77).....	60
FIGURE 25 : TAUX MOYENS D'EXCRETION URINAIRE DE 6-SULFATOXYMELATONINE (6-SM) NOCTURNE ET DIURNE CHEZ DES ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES AVEC TSA, ET CHEZ DES ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES AU DEVELOPPEMENT TYPIQUE (77).....	62
FIGURE 26 : DONNEES CLINIQUES DU LABORATOIRE BIOCODEx COMPARANT L'IMPACT SUR LE TEMPS TOTAL DE SOMMEIL (TTS) D'UNE ADMINISTRATION DE SLENYTO <sup>®</sup> VERSUS PLACEBO SUR DES ENFANTS AVEC TSA (80).....	64
FIGURE 27 : DONNEES CLINIQUES DU LABORATOIRE BIOCODEx COMPARANT L'IMPACT SUR LA LATENCE D'ENDORMISSEMENT (LE) D'UNE ADMINISTRATION DE SLENYTO <sup>®</sup> VERSUS PLACEBO SUR DES ENFANTS AVEC TSA (80).....	65
FIGURE 28 : DONNEES CLINIQUES DU LABORATOIRE BIOCODEx COMPARANT L'IMPACT SUR LA DUREE MAXIMALE DE SOMMEIL ININTERROMPU (DMSI) LORS D'UNE ADMINISTRATION DE SLENYTO <sup>®</sup> VERSUS PLACEBO SUR DES ENFANTS AVEC TSA (80).....	66
FIGURE 29 : DONNEES CLINIQUES DU LABORATOIRE BIOCODEx COMPARANT L'EVOLUTION DES COMPORTEMENTS D'EXTERIORISATION LORS D'UNE ADMINISTRATION DE SLENYTO <sup>®</sup> VERSUS PLACEBO SUR DES ENFANTS AVEC TSA (80).....	68
FIGURE 30 : COMPARAISON DES PROFILS PLASMATIQUES DE LA MELATONINE APRES ADMINISTRATION DE MELATONINE A LIBERATION IMMEDIATE ET DE MELATONINE A LIBERATION PROLONGEE (92).....	79

## Table des abréviations

<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
<b>NSC</b>	Noyau suprachiasmatique
<b>EEG</b>	Électroencéphalogramme
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positrons
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>GH</b>	Growth Hormone
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormone
<b>HbA1C</b>	Hémoglobine glyquée
<b>CNRS</b>	Centre National de la Recherche Scientifique
<b>INSV</b>	Institut National du Sommeil et de la Vigilance
<b>DSM-5</b>	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux cinquième édition
<b>5-HTP</b>	5-hydroxytryptophane
<b>NAT</b>	Sérotonine N Acétyl-Transférase
<b>ASMT</b>	Acétylsérotonine O-méthyltransférase
<b>ISRS</b>	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine
<b>IMAO A</b>	Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase de type A
<b>MT1</b>	Récepteurs de la mélatonine de type 1
<b>MT2</b>	Récepteurs de la mélatonine de type 2
<b>MT3</b>	Récepteurs de la mélatonine de type 3
<b>AC</b>	Adénylate cyclase
<b>AMPc</b>	Adénosine monophosphate cyclique
<b>PKA</b>	Protéine kinase A
<b>PLC</b>	Phospholipase C
<b>PKC</b>	Protéine kinase C
<b>BKCa</b>	Canaux potassiques dépendant du calcium
<b>VGCC</b>	Canaux calciques voltage-dépendant
<b>GC</b>	Guanylate cyclase
<b>GMPc</b>	Guanosine monophosphate cyclique
<b>SFRMS</b>	Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil

<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>IL2</b>	Interleukine 2
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>TED</b>	Troubles Envahissants du Développement
<b>CIM-10</b>	Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement
<b>TSA</b>	Troubles du spectre de l'autisme
<b>QI</b>	Quotient Intellectuel
<b>6-SM</b>	6-Sulfatoxymélatonine
<b>GABA</b>	Acide gamma-aminobutyrique
<b>LP</b>	Libération prolongée
<b>TTS</b>	Temps total de sommeil
<b>LE</b>	Latence d'Endormissement
<b>SDQ</b>	Strengths and Difficulties Questionnaire
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSES</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>RTU</b>	Recommandation temporaire d'utilisation
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance

## Introduction

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) appartiennent aux troubles neurodéveloppementaux qui se manifestent le plus souvent dans la petite enfance. Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), les TSA concernent environ 700 000 personnes en France. Ils s'accompagnent fréquemment d'autres troubles tels que des troubles de l'apprentissage, de l'attention/hyperactivité ou encore des troubles du sommeil. Parmi les divers facteurs à l'origine de ces troubles du sommeil, un lien étroit avec la sécrétion de mélatonine est constaté. Aussi, nous nous sommes interrogés sur la place des traitements à base de mélatonine dans la prise en charge des enfants présentant un TSA.

Dans la première partie de ce travail, nous définirons le sommeil en développant son architecture, son rôle et les pathologies associées. Puis, dans un second temps, nous aborderons la mélatonine, ses caractéristiques, son mécanisme d'action et ses potentialités thérapeutiques. Enfin, nous développerons les TSA en expliquant notamment les problèmes de sommeil auxquels les enfants atteints de TSA sont confrontés. Nous exposerons alors les différents médicaments à base de mélatonine disponibles sur le marché français et les comparerons afin d'en tirer leurs spécificités.

# I. Le sommeil

## A. Quelques chiffres

Le sommeil occupe une place importante dans notre vie puisque nous passons plus d'un tiers de celle-ci à dormir. En 2017, les chiffres de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) annoncent qu'en France une personne sur trois souffre de troubles du sommeil et que 45% des personnes âgées entre 25 et 45 ans avouent ne pas dormir suffisamment par rapport à leur besoin. De plus, un mauvais sommeil est associé à une augmentation des risques cardiovasculaires, de diabète, d'obésité, de cancer et d'accidents notamment professionnels. (1)

En effet, une étude menée en juin 2016 par Damien Léger, spécialiste du sommeil, sur 1004 personnes allant de 25 à 45 ans, montre que « dormir moins de 6 heures par nuit est significativement associé à un risque plus élevé d'endormissement au volant, d'endormissement au travail », et qu'une « dette de sommeil expose à un risque plus élevé d'accidents par endormissement au travail ». (2) La durée moyenne de sommeil des adultes en France est d'environ 6 heures 42 minutes, ce qui reste inférieur aux recommandations. (3)

Mais qu'est-ce que le sommeil ? Pourquoi est-il indispensable à notre organisme ? Comment fonctionne-t-il ?

## B. Physiologie du sommeil

### a. Définitions

Lorsqu'un individu est en éveil, en activité, en interaction avec son environnement, on qualifie ce moment d'**état de veille**. Deux périodes d'éveil sont séparées par une **phase de sommeil** caractérisée par une baisse de l'état de conscience. On observe une perte de la vigilance, du tonus musculaire mais une conservation de la perception sensitive. Ainsi, cet état est immédiatement réversible sous l'effet d'un stimuli extérieur. (1)(4)

L'alternance veille-sommeil vient ainsi rythmer nos vies quotidiennes et sera à la base du système circadien. Le mot circadien vient du latin « *circa* » qui signifie « *proche de* » et « *dies* » qui veut dire « *jour* », ainsi **les rythmes circadiens** sont des rythmes de période plus ou moins égale à 24 heures. Il existe de nombreux rythmes circadiens dans notre organisme : le rythme de la sécrétion du cortisol, celui de la température corporelle ou bien encore le rythme veille-sommeil comme nous venons de voir. (5)

Chez l'être humain il existe aussi des **rythmes dits ultradiens** qui correspondent à des rythmes dont la période est inférieure à 24 heures. Ce sera le cas des nouveau-nés entre 1 et 3 mois qui n'ont pas encore de rythme veille-sommeil, et qui auront une période de sommeil sur 3-4 heures plusieurs fois par jour et par nuit. (5)(6)

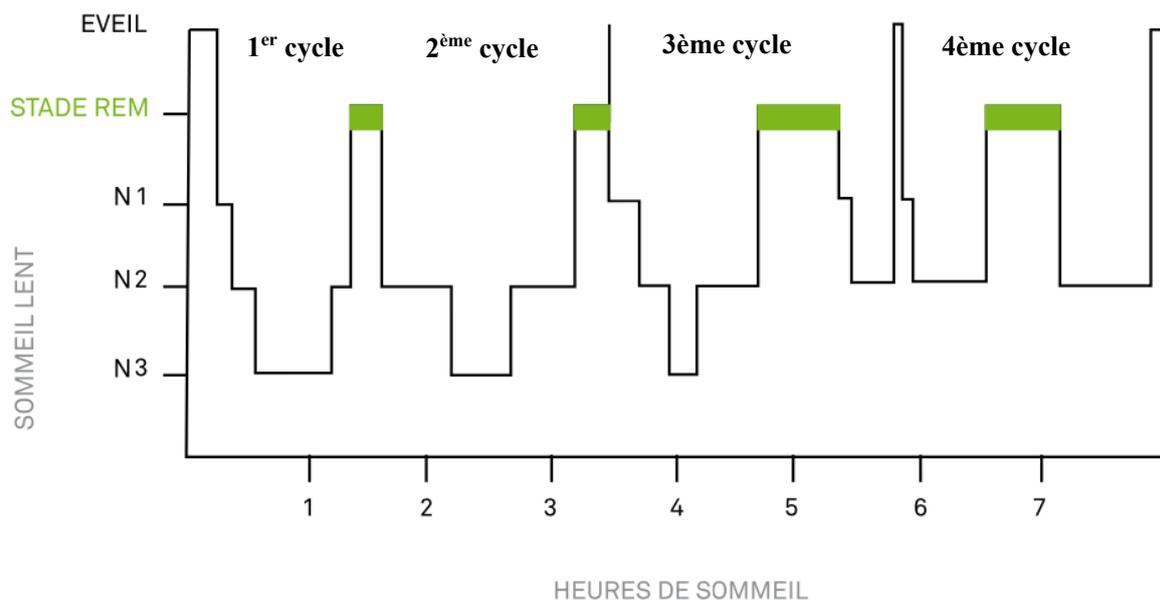
Les **rythmes infradiens** correspondent à des rythmes biologiques dont la périodicité est supérieure à 24 heures comme les rythmes mensuels tels que les cycles menstruels chez la femme. (7)

Les rythmes circadiens sont régulés par une **horloge interne** appelée également horloge biologique, située dans les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus.

#### b. L'architecture du sommeil

Une nuit de sommeil se compose de 4 à 6 cycles d'environ 90 minutes. Chaque cycle est composé de l'alternance d'un sommeil lent suivi d'un sommeil paradoxal ; c'est ce qui qualifiera les deux stades du sommeil. (8)

L'étude du sommeil chez l'homme passe par un examen de référence : la **polysomnographie** qui, via des électrodes, permet d'apprécier l'activité électrique du cerveau tout au long du sommeil. On obtient par la suite un **hypnogramme** comme celui sur la *Figure 1*, qui représente l'évolution du sommeil au cours de la nuit avec les différents stades.



*Figure 1 : Hypnogramme montrant le déroulement d'une nuit de sommeil (8)*

### 1. L'état de veille

Un état de veille précède toujours le sommeil lent. L'individu est en état de veille active lorsqu'il a ses yeux ouverts, très mobiles, un tonus musculaire et que l'électroencéphalogramme (EEG) montre une activité cérébrale rapide et de bas voltage (*Figure 2a*).

Cet état de veille active est suivi d'un état de veille passive au cours duquel l'individu est calme, les yeux sont fermés et sans mouvement malgré la persistance du tonus musculaire. L'EEG montre alors l'apparition d'ondes de repos de type « alpha » (*Figure 2b*). (6)

### 2. Le sommeil lent

Au cours de cette phase, le sommeil est qualifié de « lent » car il est caractérisé par des ondes lentes. Il y aura 3 stades : N1, N2, et N3.

Le **stade N1** du sommeil lent correspond à un **état de transition** de quelques minutes ; c'est le moment de l'endormissement avec l'apparition d'onde thêta (*Figure 2c*). Au cours de ce stade, on peut observer des mouvements oculaires lents, une fréquence cardiaque ralentie et un tonus musculaire qui diminue. (1)(6)

Le **stade N2** correspond au **sommeil léger** et représente environ 50% du sommeil total. On remarque sur l'EEG de la *Figure 2d* la présence d'un complexe K qui correspond à des ondes diphasiques de grandes amplitudes, ainsi que la présence de « *spindles* » correspondant à des fuseaux rapides de sommeil. Il y a encore le tonus musculaire mais les mouvements oculaires ont disparu. (6)

Le **stade N3** (appelé auparavant stade 3 et 4) correspond au **sommeil lent profond**, appelé également « sommeil à ondes lentes ». Il représente environ 20% du sommeil total sur une nuit et est présent dans la première moitié du sommeil. L'EEG (*Figure 2e*) montre des ondes delta de grande amplitude ( $> 75 \mu\text{V}$ ) et de fréquence faible (entre 0,5 et 2 cycles par seconde). Il n'y a toujours pas de mouvement oculaire, le tonus musculaire est très faible mais tout de même présent ce qui peut expliquer des épisodes de somnambulisme à ce stade. (9)

De plus, des images observées par réalisation d'une IRM (Imagerie par résonance magnétique) et/ou d'une TEP-scan (Tomographie par émission de positrons) montrent une diminution de la consommation en oxygène et une réduction du métabolisme cérébral dans le sommeil lent profond par rapport à l'éveil. (1)

### 3. Le sommeil paradoxal

En fin de cycle, survient le sommeil paradoxal également appelé **période REM** pour Rapid Eye Movement comme nous pouvons voir sur la *Figure 1*, du fait de l'apparition de mouvements oculaires rapides et fréquents. L'EEG de *Figure 2f* montre une activité cérébrale proche du stade N1, avec la présence d'ondes en « *dents de scie* » appelées ainsi du fait de leur morphologie triangulaire. (1)(9)

Au cours du sommeil paradoxal, le tonus musculaire est considéré comme inexistant mais il peut cependant apparaître quelques décharges musculaires nommées « *twitches* » correspondant à des mouvements du visage ou des extrémités.

Ainsi, deux types d'activités contradictoires s'opposent au cours de cette phase, expliquant alors le terme de **sommeil « paradoxal »** :

- D'un côté, une atonie musculaire montrant un **sujet profondément endormi** ;
- Et d'un autre, des mouvements oculaires rapides, des ondes en « dents de scie », des « *twitches* », des tracés d'EEG proches de ceux du stade de l'éveil et du stade N1 témoignant une **activité cérébrale importante**. De plus, des fonctions vitales comme la pression artérielle et la fréquence respiratoire fluctuent beaucoup au cours du sommeil paradoxal. (9)(6)

Le sommeil paradoxal est propice aux rêves, rêves dont l'individu se souviendra au réveil. Alors qu'il est toujours précédé d'une phase de sommeil lent, le sommeil paradoxal se terminera brusquement par un microéveil. (1)(10)

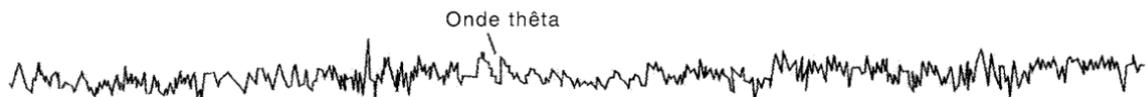
Veille, activité rapide et de bas voltage **a)**



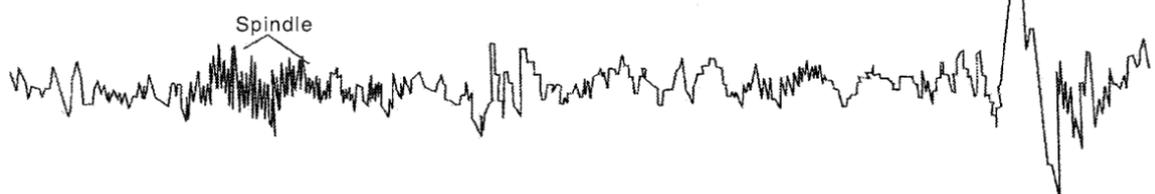
Somnolence, ondes alpha de 8 à 12 cycles par seconde **b)**



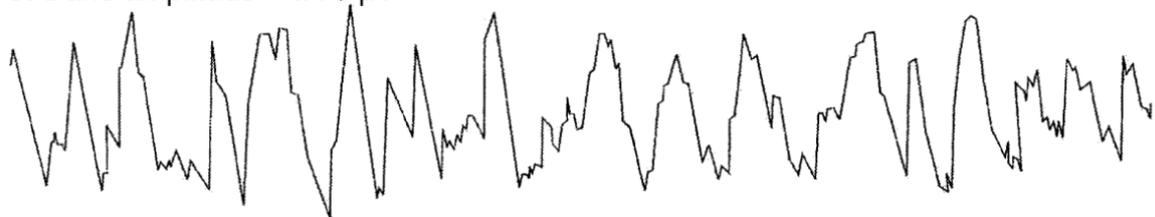
Stade 1, ondes thêta de 3 à 7 cycles par seconde **c)**



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



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



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



*Figure 2 : États et stades du sommeil avec a) : état de veille, b) : état de somnolence, c) : stade 1 du sommeil lent, d) : stade 2 du sommeil lent, e) : stade 3 et 4 du sommeil lent et f) : état de sommeil paradoxal (9)*

### c. Mécanismes de régulation du sommeil

Le sommeil est régulé par deux mécanismes principaux : le **mécanisme homéostatique** et le **mécanisme circadien**. La régulation homéostatique, correspond à un équilibre perpétuel entre l'accumulation d'un besoin de sommeil au cours de la période d'éveil et la diminution de cette fatigue au cours de la période de sommeil. (11)(12)

Le processus circadien, sous contrôle de l'horloge biologique, indiquera à l'organisme les moments de faible et de forte propension au sommeil. Ainsi, entre 1 et 5 heures du matin et également entre 14 et 16 heures, il y aura une forte tendance naturelle à l'endormissement. (12)

Ces deux mécanismes interagissent entre eux pour finalement faire coïncider leur fonctionnalité ; le sommeil débutera lorsque l'accumulation de besoin de sommeil sera en adéquation avec le rythme circadien, à savoir le soir.

### d. Variation du sommeil au cours de la vie

Enfants, adolescents, adultes, personnes âgées, tous présentent les mêmes stades du sommeil, mais l'organisation de ceux-ci évolue au cours de la vie. En effet, en fonction de l'âge, la durée du sommeil et la répartition des différents stades vus précédemment ne seront pas les mêmes.

Le nouveau-né dort en moyenne 16 heures par jour, son sommeil est réparti de la façon suivante : 40 à 50% correspond à un sommeil agité, 30 à 40% à un sommeil calme et environ 10-15% sera un sommeil transitionnel. L'EEG du sommeil agité montre une activité cérébrale proche de celle de la veille, avec une atonie musculaire et de nombreux mouvements oculaires tandis que le sommeil calme est caractérisé par des ondes lentes et un tonus musculaire. Il ne fait pas encore la distinction entre le jour et la nuit, son sommeil présente ainsi 18 à 20 cycles contre les 4 à 6 de l'adulte. (9)(8)

A l'âge de trois mois, le sommeil agité laisse place au sommeil paradoxal et le sommeil calme au sommeil lent, on se rapproche petit à petit de la structure du sommeil de l'adulte. Le

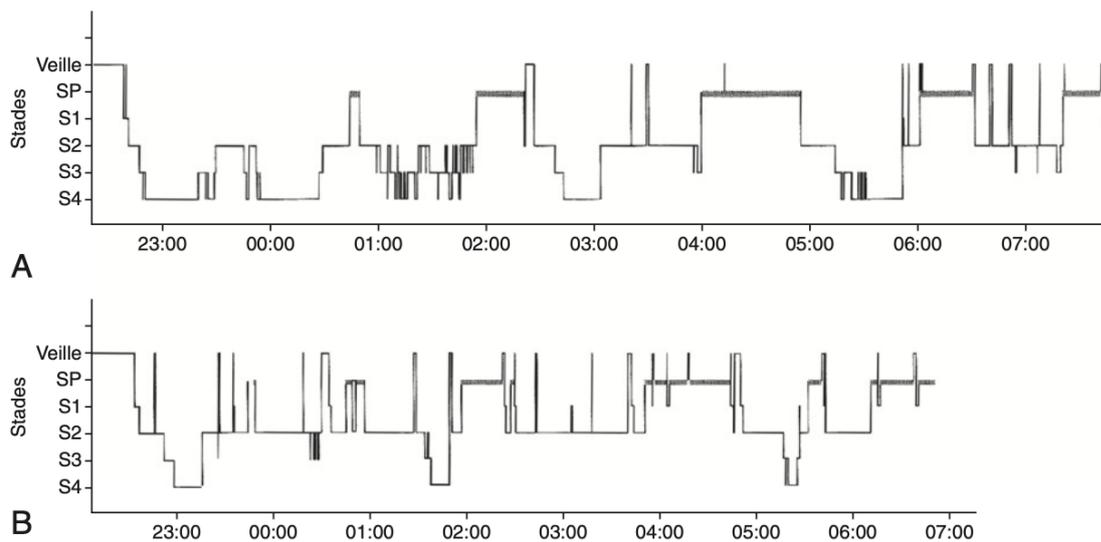
sommeil paradoxal diminue, et le lent augmente en proportion jusqu'à 6 ans. La sieste du début d'après-midi disparaît, et on observe un allongement des cycles du sommeil jusqu'à 12 ans avec une moyenne d'heures de sommeil de 10 heures. La première partie de la nuit est en grande partie du sommeil lent profond, le sommeil paradoxal vient lui, en fin de nuit. (9)

A l'adolescence, les changements comportementaux et environnementaux ont un impact considérable sur le sommeil : le sommeil le plus récupérateur à savoir le sommeil lent profond diminue. De plus, le rythme de vie avec les couchers et levers tardifs, les cours durant la journée, les sorties nocturnes, les écrans le soir entraînent un retard de phase du rythme veille/sommeil mais également un manque de sommeil assez marqué. (8)

Selon la dernière enquête de Santé Publique France de 2017 (3), les adultes dorment en moyenne 6 heures 42 minutes par 24 heures, soit une durée inférieure à celle des recommandations à savoir 7 heures par 24 heures. Ce déclin de sommeil s'explique notamment par des obligations professionnelles comme le travail de nuit, le stress au travail, le temps de trajet entre le domicile et le travail. S'ajoute à cela des contraintes familiales avec des enfants en bas-âges, la vie de famille, mais aussi le temps passé sur les écrans, le bruit, la lumière...

Le sujet âgé voit une grande modification des rythmes biologiques avec un impact sur le rythme veille/sommeil. Avec l'âge, on observe une diminution de la sécrétion de mélatonine, de l'amplitude de la température associées à une augmentation de la sécrétion de cortisol.

L'architecture du sommeil est modifiée comme le montre la *Figure 3* : il y a une disparition du sommeil lent profond par rapport au sujet jeune accompagnée d'une diminution du sommeil paradoxal ; il en résulte une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, une diminution de la durée totale du sommeil de nuit et un sommeil moins efficace et réparateur. Associé à cela, une avance de phase est très fréquente chez les sujets âgés ; ceux-ci se couchant de plus en plus tôt.



*Figure 3 : Comparaison d'un hypnogramme de sujet jeune A et de sujet âgé B (4)*

Ainsi, le sommeil de chaque individu est composé de stades identiques mais l'organisation subit de nombreux changements, associés à des variations intra et interindividuelles au cours de la vie. Mais quel est l'impact de ces changements sur l'organisme ?

### C. Rôles du sommeil

Les nombreux rôles du sommeil sur notre organisme ont été mis en évidence du fait des conséquences de sa privation.

#### a. Apprentissage et mémorisation

Le sommeil est un pilier de l'apprentissage chez l'enfant. Un manque de sommeil aura directement des conséquences au niveau scolaire ; une relation directe existe entre le temps de sommeil et les performances à l'école. Une étude menée chez les 10-14 ans montre qu'une nuit de moins de 5 heures entraîne une perturbation des fonctions cognitives telles que le langage, l'apprentissage, les émotions, les interactions avec l'environnement. La privation de sommeil impacte les capacités de concentration, de mémorisation et d'attention. A l'inverse lorsque

l'enfant augmente sa durée de sommeil, on observe une nette amélioration des performances cognitives et comportementales. (13)

#### b. Fonction endocrinologue

La sécrétion et l'inhibition de certaines hormones se déroulent pendant le sommeil. Une hormone au rôle prépondérant dans la régulation du rythme veille/sommeil est la mélatonine anciennement appelée « hormone du sommeil ». Nous la traiterons dans la seconde partie de cette thèse.

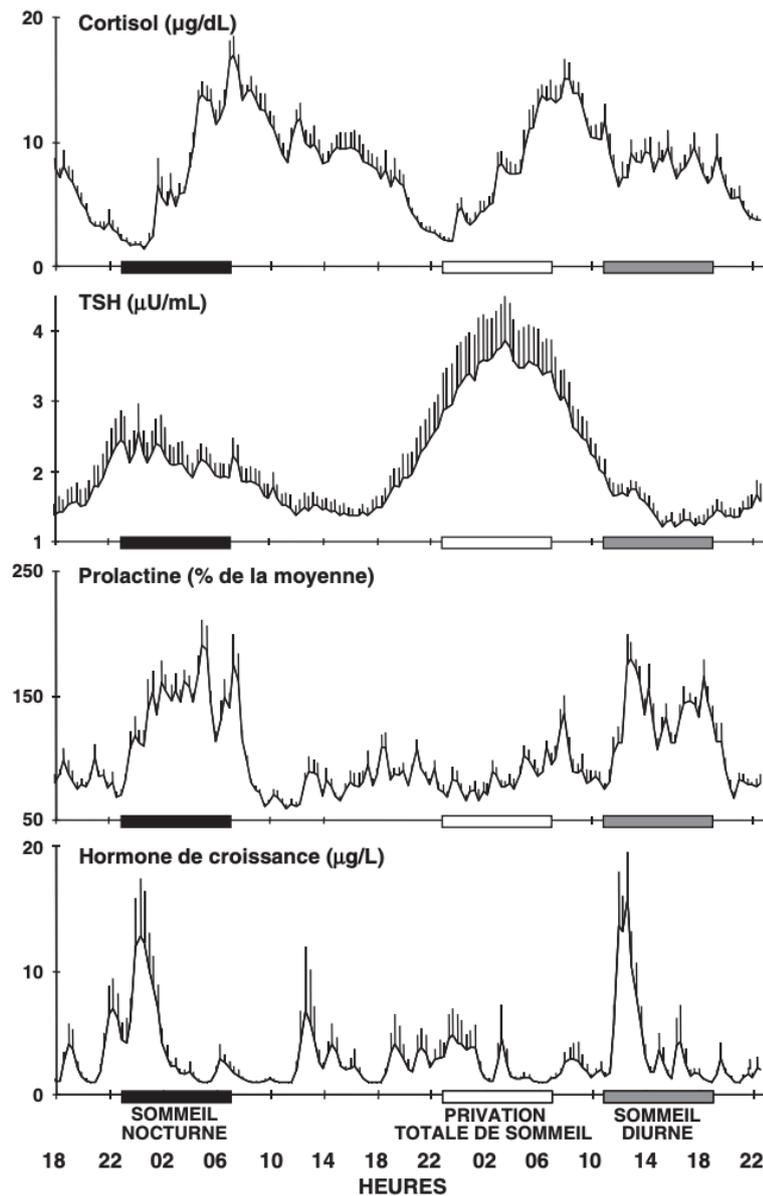
La mélatonine n'est pas la seule hormone en lien avec le sommeil. En effet, la *Figure 4* montre que la sécrétion de prolactine, hormone de la lactation, est culminante au milieu ou à la fin d'une nuit de sommeil. Une réduction des taux de cette hormone est visible en cas de sommeil interrompu. (14)

L'hormone de croissance (GH), quant à elle, voit sa sécrétion augmenter considérablement durant le sommeil à ondes lentes.

Une chute du taux de cortisol est observée après l'endormissement. Le profil plasmatique de cortisol est en opposition de phase avec celui de la mélatonine ; alors que la production de cortisol se trouve minimale en première partie de nuit, elle remonte pour atteindre son maximum tôt le matin. (15)

Les taux circulants de thyrotropine (TSH) augmentent en début de soirée pour atteindre un pic à l'endormissement, et diminuer progressivement au cours du sommeil. Une privation de sommeil a une conséquence directe sur les taux de TSH ; ils continuent de croître même dans la deuxième partie de la nuit alors qu'ils devraient diminuer en cas de sommeil. (14)

Nous remarquons que ces hormones sont non seulement sous la dépendance d'une rythmicité circadienne, car elles sont modulées en fonction de la période de la journée mais également sous le contrôle de l'équilibre veille/sommeil avec particulièrement le sommeil à onde lente et son rôle crucial sur le profil plasmatique de ces hormones.



*Figure 4 : Profils plasmatiques du cortisol, de la thyrotropine (TSH), de la prolactine et de l'hormone de croissance chez 8 sujets sains sur une période de 53 heures comportant successivement 8 heures de sommeil nocturne, 28 heures de privation de sommeil et 8 heures de sommeil diurne. (14)*

### c. Équilibre métabolique et cardiovasculaire

Durant la journée, l'hormone de la faim, à savoir la ghréline, est sécrétée alors que la nuit c'est l'hormone de la satiété, la leptine qui est sécrétée. Une réduction du temps de sommeil a un impact direct sur la sécrétion de la leptine et entraîne une diminution de celle-ci. Il en résulte un appétit plus grand pour l'individu, associé à un risque multiplié par 2 de survenue d'obésité pour chaque heure de sommeil en moins. (16)

Une restriction de sommeil entraîne une dérégulation du métabolisme glucidique avec une diminution de la sécrétion d'insuline associée à une augmentation de l'insulinorésistance. (17). Des chercheurs de l'Université de Médecine Nihon à Tokyo ont montré que trois heures de sommeil en moins entraînaient une augmentation de 1,1% de l'HbA1C, hémoglobine glyquée étant le témoin de l'équilibre glycémique. (18) De plus, d'après l'INSERM, une nuit de sommeil inférieure à 6 heures augmente de 28% le risque de diabète de type 2. (1)

Ainsi, les études épidémiologiques ont montré qu'une réduction du temps de sommeil ou de sa qualité a un rôle non négligeable dans l'apparition de l'obésité, de la prise de poids et du diabète. Le sommeil a aussi un impact sur l'hypertension artérielle, les troubles cardiovasculaires, l'inflammation et le syndrome métabolique.

#### d. Stimulateur du système immunitaire

Une étude de 2015 menée par *Aric Prather*, professeur à l'Université de Californie à San Francisco, montre qu'un manque de sommeil multiplie les risques d'attraper une infection virale. (19)(1)

De plus, une analyse statistique menée par des chercheurs de l'INSERM et du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) montre que des patients ayant une qualité et une quantité de sommeil suffisantes consomment moins de médicaments antifongiques et parasitaires. (20) En effet, une privation de sommeil provoquerait une modification de la nature ou du nombre de cellules immunitaires, et certaines infections seraient associées à un allongement du temps de sommeil via l'activation de molécules inflammatoires comme le TNF alpha. (1)

#### e. Régulateur de l'humeur

Stress et sommeil forment un cercle vicieux ; le stress entraîne un hyperéveil rendant l'endormissement difficile, et un sommeil de mauvaise qualité. Par la suite un sommeil

insuffisant ou de mauvaise qualité entraînera des difficultés pour la réalisation des activités durant la journée, ce qui génère du stress et ainsi de suite. Le stress a donc une action sur le sommeil et inversement ; il peut provoquer des insomnies aiguës pouvant devenir chroniques. (21)

Sommeil et troubles psychiatriques sont liés de façon significative. Par exemple, dans la dépression, 65 à 75% des patients se plaignent de troubles du sommeil ; soit d'insomnie ou au contraire d'hypersomnie, de difficultés à l'endormissement ou de maintien d'un bon sommeil. L'architecture du sommeil se trouve modifiée avec une diminution du sommeil lent profond et une diminution de la latence du sommeil paradoxal. (22)

Une étude menée sur 350 hommes ayant eu une privation totale de sommeil pendant 112 heures a montré que cette privation est associée à des troubles de l'humeur avec dysphorie, somnolence, irritabilité, difficultés de concentration et désorientation. Ainsi, le sommeil joue un rôle au niveau des émotions, et notamment au niveau de la régulation de l'humeur et de l'activation du stress. (22)

#### f. Autres

Le sommeil permet également l'élimination de toxines comme par exemple les protéines bêta-amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer (23) et la reconstitution des stocks énergétiques afin de préserver l'énergie. Par ailleurs, il agit sur la température corporelle en la maintenant sur 24 heures et en l'abaissant légèrement au cours de la nuit rendant propice l'endormissement.

### D. Les pathologies du sommeil

Encore mal connues, les pathologies du sommeil touchent de nombreuses personnes et peuvent avoir d'importantes conséquences sur la santé de l'individu. Il existe actuellement 7 catégories principales de troubles du sommeil selon la Classification Internationale des troubles du sommeil 3<sup>ème</sup> édition datant de 2014 (24) :

1. Les insomnies
2. Les troubles du sommeil en relation avec la respiration
3. Les hypersomnies d'origine centrale
4. Les troubles du rythme circadien
5. Les parasomnies
6. Les troubles du sommeil liés à une pathologie du mouvement
7. Les autres troubles du sommeil

Nous traiterons dans cette partie les pathologies du sommeil pour lesquelles la prise de mélatonine exogène semble avoir une action thérapeutique à savoir les insomnies et les troubles du rythme circadien.

#### a. Insomnies

##### 1. Chez l'adulte

Parmi les pathologies du sommeil, l'insomnie est la plus fréquente. D'après l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV), près d'un Français sur cinq en souffre (8), et près d'un tiers de la population générale a déjà rencontré occasionnellement des difficultés à s'endormir ou à rester endormi. (25)

Selon le DSM-5 (*Figure 5*), l'insomnie se caractérise par des difficultés à l'endormissement, des réveils nocturnes, des difficultés à se rendormir, un réveil précoce le matin, un sommeil non récupérateur, et ceci au moins trois fois par semaine. Il en résulte des conséquences sur la journée du lendemain ; perte de concentration, irritabilité, fatigue, risque d'accident, diminution des performances physiques et intellectuelles etc.

Bien que l'insomnie puisse se manifester de façon ponctuelle et bénigne, elle peut également devenir plus ou moins chronique chez certains individus avec des conséquences et un impact sur la vie quotidienne. Il existe de nombreux types d'insomnies : l'insomnie d'ajustement correspondant à une insomnie liée à un stress, l'insomnie psychophysiologique qui persiste malgré la disparition de l'agent causal, l'insomnie due à une pathologie mentale, à la prise d'une substance, ou encore à une infection organique etc. (26)

Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, mais aussi très présente chez les personnes âgées. Bien qu'elle survienne le plus souvent à l'âge adulte, elle existe aussi chez l'enfant.

<p><b>A.</b> La plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– difficulté à initier le sommeil;</li><li>– difficulté à maintenir le sommeil, caractérisée par des éveils fréquents ou problèmes à se rendormir après un éveil nocturne;</li><li>– réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir.</li></ul>
<p><b>B.</b> Les difficultés de sommeil causent une détresse importante ou une perturbation du fonctionnement diurne avec un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– fatigue ou manque d'énergie;</li><li>– somnolence diurne;</li><li>– difficultés cognitives (ex. : attention, concentration, mémoire);</li><li>– perturbation de l'humeur (ex. : irritabilité, dysphorie);</li><li>– problème occupationnel ou académique;</li><li>– problème interpersonnel ou social.</li></ul>
<p><b>C.</b> L'insomnie est présente au moins trois nuits par semaine</p>
<p><b>D.</b> L'insomnie est présente au moins pour une durée de trois mois</p>
<p><b>E.</b> Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir</p>
<p><b>F.</b> L'insomnie n'est pas mieux expliquée ou ne se présente pas exclusivement dans le cadre d'un autre trouble du sommeil, ou un autre trouble médical ou psychiatrique; et n'est pas attribuable aux effets d'une substance ou d'une médication.</p>

*Figure 5 : Critères diagnostiques de l'insomnie chez l'adulte selon le DSM-5 (25)*

## 2. Chez le jeune enfant

L'insomnie chez l'enfant va se manifester par des difficultés à l'endormissement, des éveils nocturnes, des réveils précoces ou tardifs. Tout comme l'adulte, ce trouble du sommeil sera considéré comme problématique s'il survient au moins trois fois par semaine.

En âge préscolaire soit de 6 mois à 5 ans environ, les **insomnies comportementales** sont parmi les plus fréquentes avec une difficulté à l'endormissement lorsque certaines situations ne se présentent pas ; nécessité d'être dans les bras, de prendre le biberon en amont,

d'être devant un écran ou dans le lit des parents par exemple. Une absence de fermeté des parents peut conduire à des insomnies par insuffisance de limites. (27)(28) En effet par culpabilité ou bien encore par peur des pleurs vis-à-vis des voisins, les parents peuvent céder aux demandes de l'enfant provoquant des couchers tardifs, des réveils nocturnes et une hyperexcitabilité. (29) D'après les données de l'Assurance Maladie, l'insomnie touche 25 à 50 % des enfants de moins de 5 ans.

Chez l'enfant d'âge scolaire soit entre 5 et 10 ans, l'endormissement peut être retardé par un décalage du rythme (coucher-tard/lève-tard), un besoin en sommeil mal évalué par les parents, une anxiété comme la peur du noir ou des cauchemars, un excès de stimulation comme une surexposition aux écrans ou encore une activité physique trop tardive. Ainsi nous soulignons le rôle clef de l'**environnement**. (29)

Des **insomnies organiques** peuvent aussi survenir chez le nourrisson et le jeune enfant dont les causes peuvent être multiples (infections, diarrhées, poussées dentaires etc.).

#### b. Les troubles du rythme circadien

Les troubles du rythme circadien veille/sommeil font suite à un dérèglement de notre horloge biologique. On distingue les troubles du rythme circadien dits **endogènes** provoqués par une altération individuelle de l'horloge interne, on retrouvera : le syndrome de retard de phase, le syndrome d'avance de phase, le rythme veille/sommeil irrégulier et le rythme veille/sommeil différent de 24 heures.

Il existe également les troubles du rythme circadien veille/sommeil dits **exogènes** qui sont la conséquence d'une situation imposée comme le décalage horaire (jet-lag) ou bien encore le travail de nuit. (30)

## 1. Chez l'adulte

### *i- Syndrome de retard de phase*

Le syndrome retard de phase est le plus fréquent des troubles du rythme circadien endogènes, il touche environ 3% des adultes de la population générale. (30) Il se caractérise par des horaires de sommeil tardifs (2h du matin) par rapport aux horaires normaux provoquant ainsi un endormissement tardif, suivi d'un réveil tardif lorsque la situation le permet. Ainsi, si l'heure de coucher est tardive mais que celle du réveil est « normale » comme par exemple lorsqu'il faut aller travailler, il y a un haut risque de somnolence diurne. (31)

### *ii- Syndrome d'avance de phase*

Le syndrome d'avance de phase correspond à un endormissement précoce (vers 18 heures) par rapport aux heures conventionnelles suivi d'un réveil précoce le matin (entre 2 et 5 heures du matin). L'incidence de ce syndrome augmente avec l'âge et est très fréquent chez le sujet âgé qui s'endort tôt et se lève tôt. (30)

### *iii- Rythme veille sommeil irrégulier*

Ce trouble est plutôt rare, il se caractérise par des épisodes veille/sommeil totalement désorganisés sur une journée de 24 heures. Bien que la quantité totale de sommeil sur une journée soit respectée, les épisodes de sommeil surviennent à n'importe quel moment et peuvent être au nombre de 3 ou 4 par jour. (31)

Ce syndrome est surtout présent chez les personnes présentant des déficits cognitifs ou dégénératifs du système nerveux central comme la maladie d'Alzheimer. (30)

#### *iv- Rythme hypernyctéméral*

Le rythme hypernyctéméral, également appelé « rythme différent de 24 heures » ou « rythme en libre cours » est très fréquent chez les personnes aveugles. En effet, il n'y a plus de synchronisation de l'horloge biologique sur 24 heures car il n'y a pas de perception de lumière. L'individu décale ainsi son sommeil tous les jours aboutissant à un rythme circadien de plus de 24 heures. (30)

#### *v- Troubles du rythme circadien liés au décalage horaire (jet-lag)*

Lors d'un voyage transméri dien de plus de 3 heures, l'organisme tente de s'adapter à ce changement circadien dû au décalage horaire, provoquant un endormissement et des repas décalés par rapport aux horaires habituels de l'individu.

L'organisme mettra environ deux à trois jours pour régulariser le cycle veille/sommeil lorsque le décalage horaire est d'environ 6 heures. (30)

## 2. Chez l'adolescent

L'adolescent a une susceptibilité au **retard de phase** plus importante. On estime que la prévalence de ce trouble du rythme circadien est d'environ 3 à 8% chez les adolescents. (30)

En premier, il est important de souligner que du fait d'une sécrétion plus tardive de mélatonine par rapport au reste de la population, les adolescents ont une tendance physiologique au retard du phase. (27) Associé à cela, des facteurs environnementaux accentuent ce phénomène : coucher tardif, utilisation d'écrans d'ordinateurs, de portables ou de télévisions à des horaires tardifs, pression sociale avec les sorties nocturnes, prise de boissons alcoolisées ou stimulantes, mais aussi pression scolaire, relations sentimentales, conflit éventuel avec les parents etc. Tout ceci entraîne des difficultés à l'endormissement aboutissant à un décalage pouvant aller de 3 à 6 heures par rapport aux heures habituelles. (29)

L'adolescent va souvent compenser son manque de sommeil durant le week-end et les vacances. Il en résulte un cercle vicieux (Figure 6) avec un endormissement tardif, suivi d'un lever tardif empêchant ensuite un endormissement plus précoce. Le manque de sommeil en semaine, peut conduire à la prise de boisson énergisante, empêchant ainsi un endormissement plus tôt, et ainsi de suite.

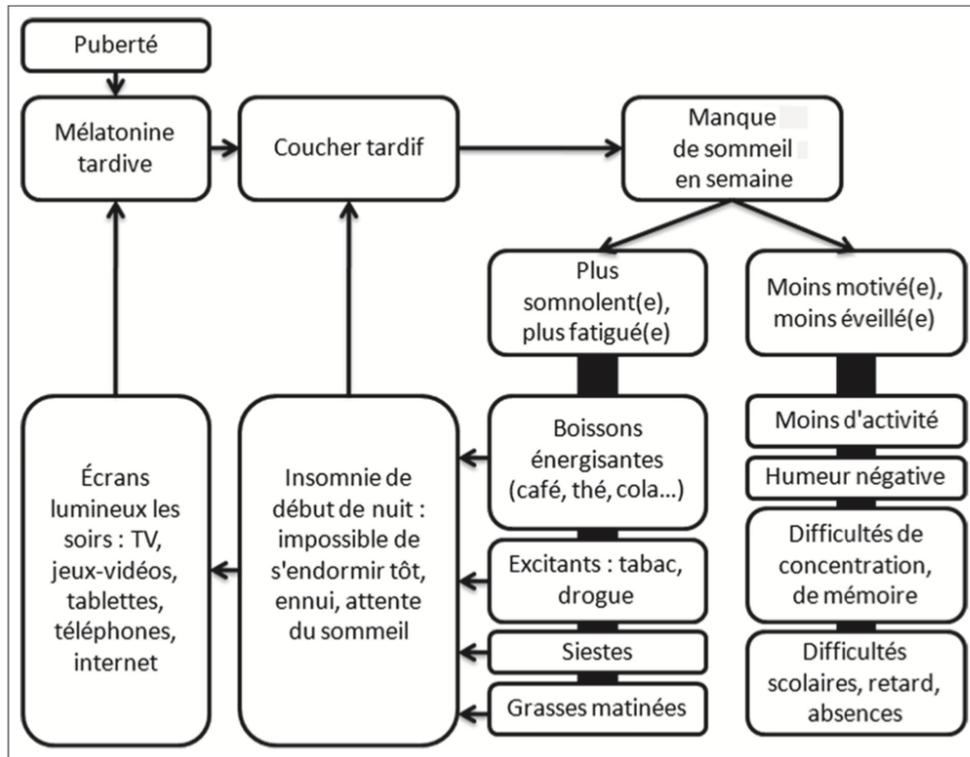


Figure 6 : Le cercle vicieux du retard de phase chez l'adolescent (29)

Le **syndrome d'avance de phase** est peu fréquent chez le sujet jeune et a souvent une origine génétique.

De même que pour les adultes, un **rythme différent de 24 heures** peut être observé chez les enfants souffrant de cécité ou ayant des pathologies cérébrales affectant la transmission des informations visuelles sur l'alternance obscurité/lumière. (28)

Ainsi, les troubles du sommeil et du rythme circadien sont divers, et variables selon la période de la vie. Une hormone semble jouer un rôle crucial dans le maintien des rythmes circadiens et notamment le rythme veille/sommeil ; mais qu'elle est-elle ? Quel est son véritable rôle ?

## II. La Mélatonine, hormone de la nuit

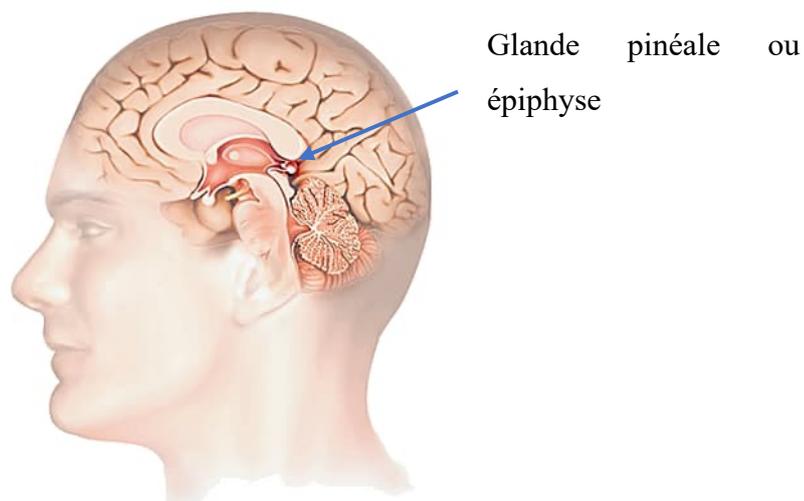
### A. Définition

La mélatonine est une hormone naturelle synthétisée majoritairement par les pinéaloctes, cellules de l'épiphyse également appelée **glande pinéale** située au centre de l'encéphale, dans la région postérieure du troisième ventricule (*Figure 7*).

Elle fut isolée pour la première fois en 1958 par un dermatologue américain, Docteur Lerner. (31)

Produite à forte concentration le soir et à faible concentration le jour, la mélatonine également appelée « hormone du sommeil » régule **le rythme veille-sommeil** des humains ainsi que celui des animaux ; elle synchronise notre horloge biologique.

Comme dit précédemment, l'**horloge biologique** logée dans les noyaux supra-chiasmatisques, maintient l'homéostasie de l'organisme, régule nos **rythmes circadiens** sur 24h à savoir le rythme du sommeil, le rythme de l'éveil, mais aussi celui de la température, le rythme cardiaque, la fonction rénale, indispensables à la vie. (32)



*Figure 7* : Localisation de la glande pinéale sur une coupe transversale du cerveau (33)

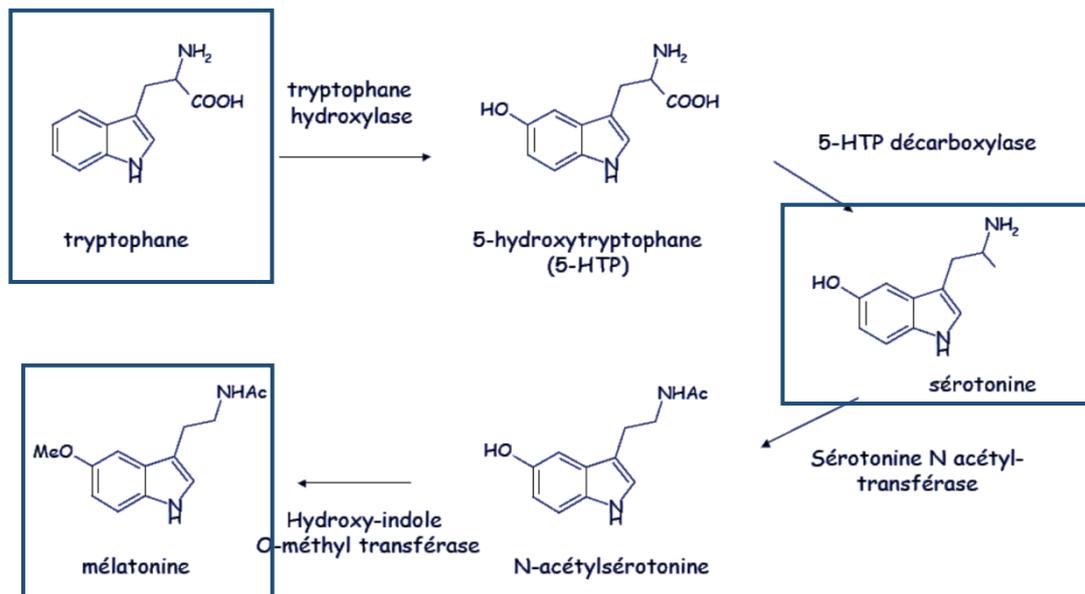
## B. Physiologie de la Mélatonine

### a. Biosynthèse de la mélatonine

#### 1. Réaction chimique

La mélatonine est produite à partir de deux molécules essentielles à l'organisme : le tryptophane qui est un acide aminé, qui donnera ensuite la sérotonine, un neurotransmetteur.

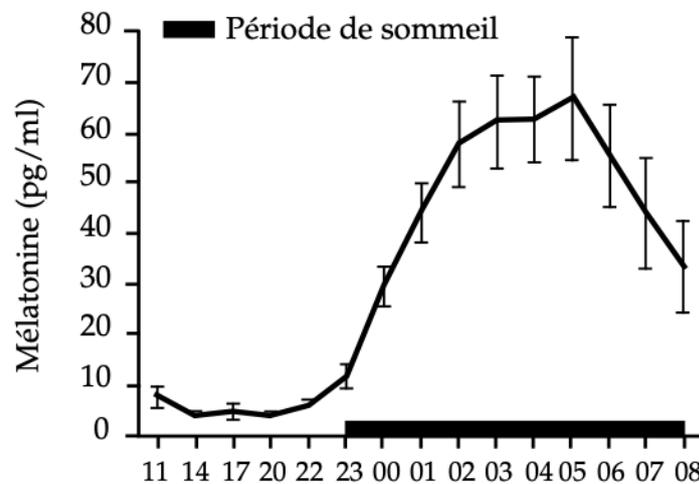
- Dans un premier temps, le **tryptophane** est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase, puis décarboxylé en **sérotonine** par la 5-HTP décarboxylase (*Figure 8*).
- Dans un deuxième temps, la **sérotonine** est transformée en N-acétylsérotonine par la Sérotonine N acétyl-transférase (NAT), qui sera ensuite méthylée par la Hydroxy-indole O-méthyl transférase appelée aussi la Acétylsérotonine O-méthyltransférase (ASMT) afin de donner la **mélatonine** (*Figure 8*).



*Figure 8 : Biosynthèse de la mélatonine à partir du tryptophane (34)*

## 2. Cycle de la mélatonine sur 24h

La mélatonine commence à être sécrétée dans l'organisme à partir de 21h, un signal de sommeil est alors envoyé à l'organisme. Elle atteint ensuite un pic de libération vers 3/4h du matin puis redescend jusqu'au matin où se produit alors l'éveil comme le montre la *Figure 9*. La période de sommeil correspond au pic de sécrétion de mélatonine. (35)(32)



*Figure 9* : Sécrétion de la mélatonine au cours d'une journée (36)

Ainsi, nous remarquons que la mélatonine est sécrétée principalement la nuit. En effet, la NAT, enzyme essentielle à la production de mélatonine, a une activité 100 fois plus importante la nuit par rapport à la journée car c'est une enzyme modulée par la photopériode, c'est pour cela que la mélatonine est majoritairement sécrétée en période nocturne. (31)(7)

Mais en quoi la photopériode impacte-t-elle la sécrétion de mélatonine ?

### 3. Impact de la lumière sur la biosynthèse

#### *vi- Action de la noradrénaline*

En pleine journée, la lumière est captée par des photorécepteurs de la rétine reliés aux noyaux supra-chiasmatiques qui informent l'horloge interne afin qu'elle puisse se synchroniser et ne pas sécréter de mélatonine jusqu'au soir.

Lorsque vient la nuit, les noyaux supra-chiasmatiques captent cette baisse de luminosité, et transmettent cette information aux pinéaloctes via une libération de noradrénaline. La noradrénaline active les récepteurs adrénergiques  $\beta_1$  et  $\alpha_1$ , s'ensuit alors une cascade de signalisation aboutissant à une augmentation de l'activité de l'enzyme NAT, enzyme clef de la synthèse de la mélatonine (*Figure 8*). (34) (37)

#### *vii- Impact de l'intensité lumineuse*

Le fonctionnement de l'horloge biologique et donc de la sécrétion de mélatonine, est fortement influencé par **l'exposition à la lumière du jour**. En effet, la *Figure 10* montre que lumière et sécrétion salivaire de mélatonine sont étroitement liées ; en l'absence de lumière (courbe en pointillé) la concentration salivaire en mélatonine croît.

En présence d'une lumière faible, la sécrétion de mélatonine augmente moins qu'en absence de lumière, mais elle commence à croître considérablement à partir de 21h. Par contre, une exposition à une quantité importante de lumière de 5000 lux provoque une chute importante de sécrétion de mélatonine.

Nous pouvons conclure que toute variation d'exposition à la lumière provoque des variations de sécrétion de mélatonine. (38) En effet, plus la quantité de lumière à laquelle l'individu est exposé sera importante, plus l'inhibition de la sécrétion de mélatonine sera forte.

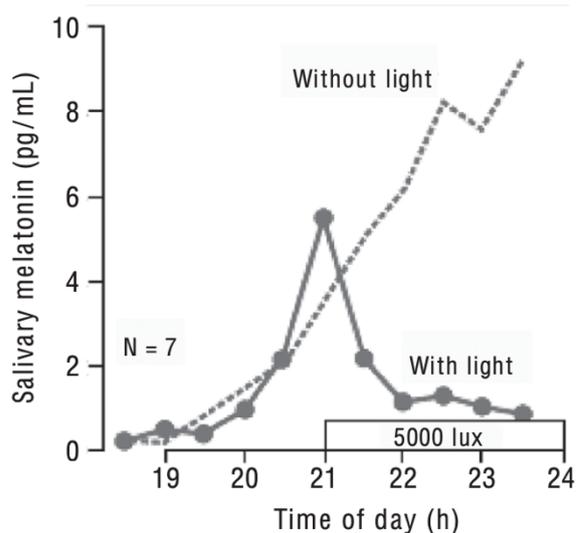


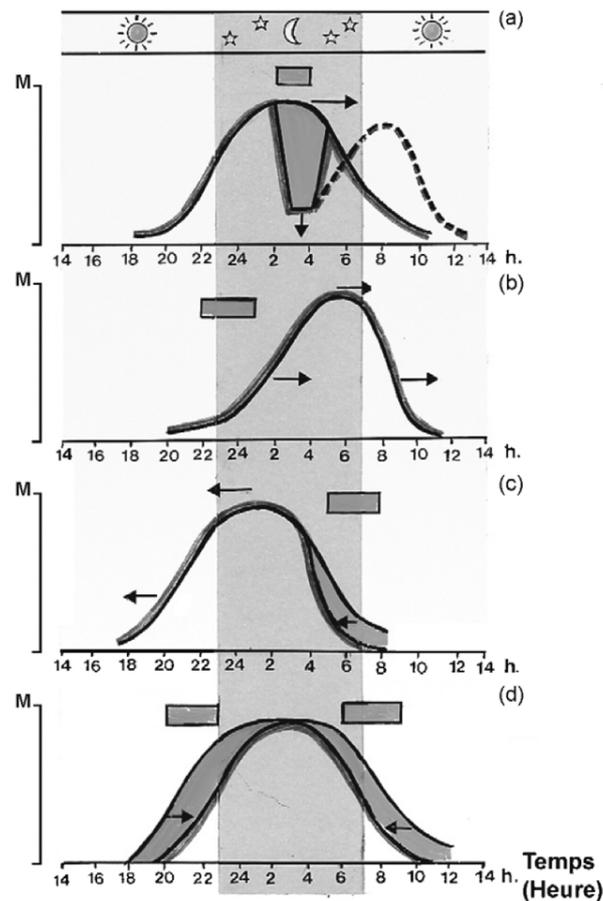
Figure 10 : Influence de l'intensité lumineuse sur la concentration salivaire en mélatonine (38)

#### viii- Impact du moment d'exposition à la lumière

Une étude extraite d'un article de B. Claustrat (*Figure 11*) (35) montre l'impact de la lumière artificielle sur la sécrétion plasmatique de mélatonine. Il est ainsi possible de contrôler la sécrétion de mélatonine, et de provoquer un décalage de phase, en exposant un individu à la lumière au cours de son sommeil.

- La *figure 11a* montre que si une lumière artificielle (représentée par un rectangle gris) est administrée une seule fois en plein milieu de la nuit, le profil plasmatique de la mélatonine (représenté par une courbe) chute brutalement. Nous avons interrompu le rythme de synthèse de mélatonine.
- Si la lumière est cette fois-ci administrée vers 22h, le profil plasmatique de la mélatonine sera décalé vers la droite et donc retardé (*figure 11b*).
- A l'inverse, si elle est administrée le matin vers 5h, la sécrétion de mélatonine sera avancée (*figure 11c*).
- Si elle est administrée à la fois le soir et à la fois le matin, alors on observe une réduction du profil plasmatique de mélatonine (*figure 11d*).

Cette étude confirme de nouveau que la synthèse de mélatonine dépend principalement de l'exposition à la lumière. En effet, les noyaux supra-chiasmatiques contrôlent la NAT en fonction de la nuit ou du jour. Ainsi, en pleine journée la NAT sera inhibée par ceux-ci empêchant alors la formation de mélatonine. (7)



*Figure 11 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine (35)*

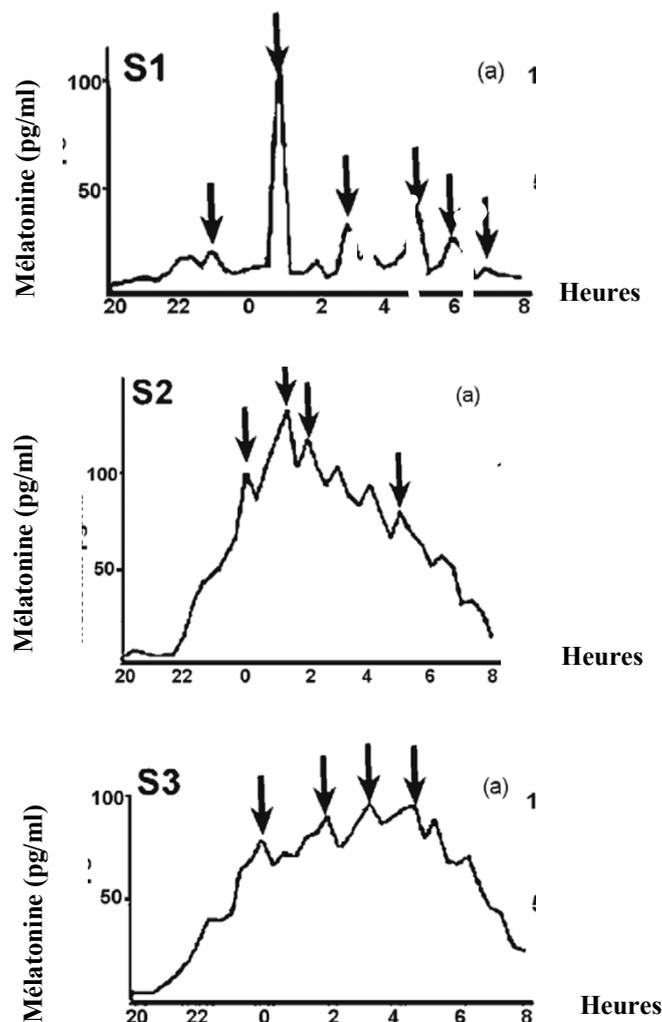
#### 4. Une biosynthèse propre à chaque individu

Certains individus sont plutôt du « soir » et donc se couchent tard et se lèvent tard, alors que d'autres sont plutôt considérés comme du « matin » en se couchant tôt et se levant tôt.

La *Figure 12* ci-dessous montre trois individus : S1, S2 et S3 avec un profil plasmatique de mélatonine très différent :

- L'individu S1 a un taux plasmatique basal de mélatonine assez faible, avec un gros pic (100pg/ml) de sécrétion de mélatonine entre minuit et 2h, suivi de plusieurs petits pics.
- L'individu S2 a un taux plasmatique basal de mélatonine plus élevé que S1 (>100 pg/ml), un pic qui domine, puis des pics formant une courbe ascendante.
- L'individu S3 a un taux plasmatique basal de mélatonine intermédiaire entre S1 et S2, et les pics de sécrétion sont tous proches les uns des autres contrairement aux deux autres individus.

Cette hétérogénéité interindividuelle s'explique par le fait que l'horloge biologique est propre à chaque individu. En effet, plusieurs facteurs influencent la synthèse de mélatonine chez l'homme.

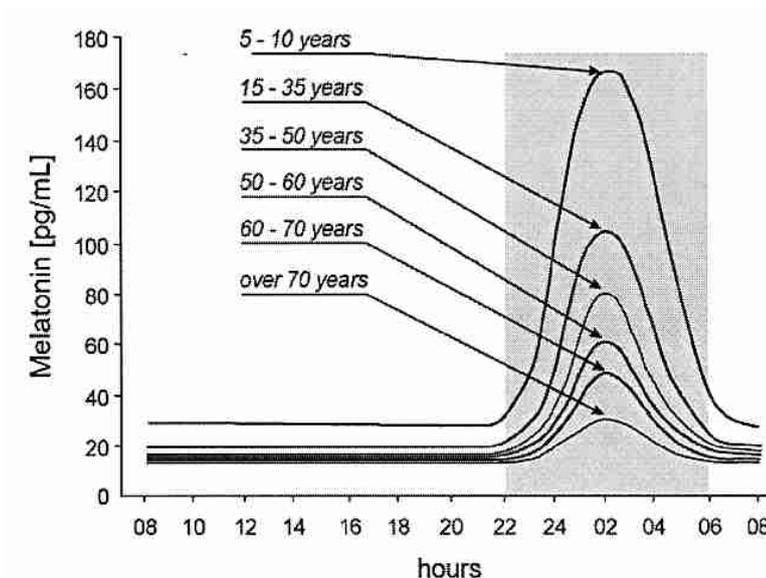


*Figure 12 : Concentration plasmatique de la mélatonine chez 3 individus (S1, S2, S3) (35)*

### *i- L'âge*

La biosynthèse de mélatonine varie au cours de la vie, avec une nette diminution en fonction de l'âge. Alors qu'elle atteint un pic maximal vers l'âge de 5-10 ans, elle diminue ensuite considérablement pour rester stable pendant la puberté et la vie adulte, puis diminue plus rapidement à partir de 50 ans pour devenir très faible chez les personnes âgées de plus de 70 ans. (7) (Figure 13).

Ceci s'explique par le fait que la glande pinéale va sécréter de moins en moins de mélatonine avec l'âge. De plus, le sujet âgé présente une diminution d'élasticité des rythmes circadiens, il aura alors plus de mal à s'adapter à des changements d'horaires et à récupérer qu'un sujet jeune. (32)



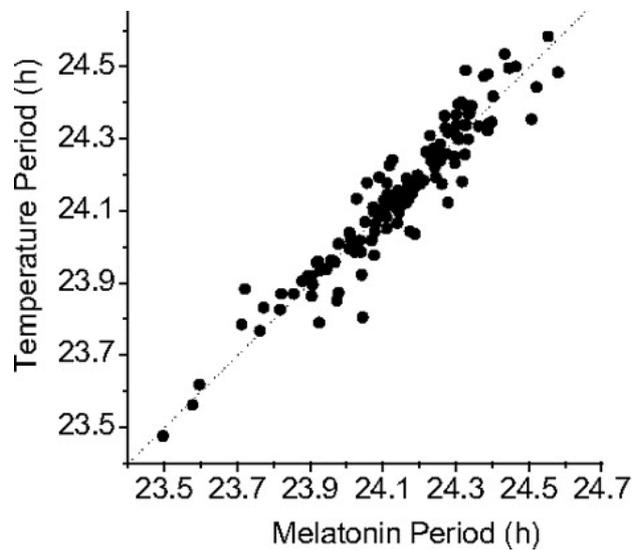
*Figure 13 : Taux plasmatique de la mélatonine au cours de la vie (39)*

### *ii- Le sexe*

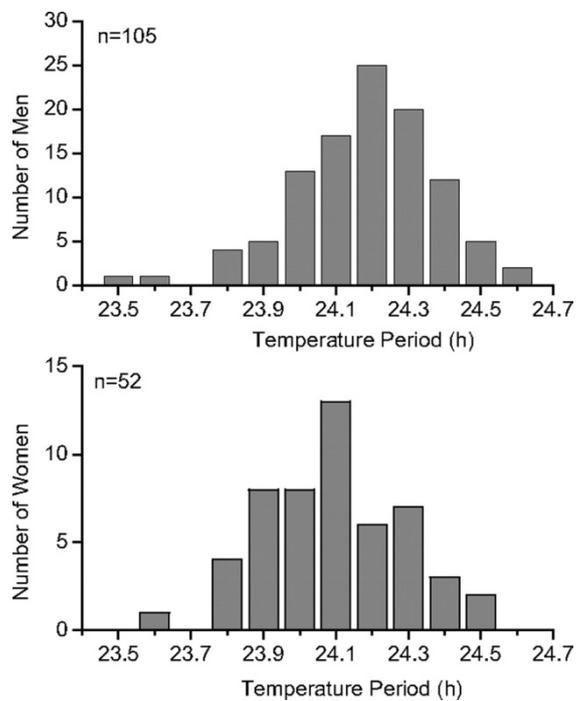
Une étude de 2011 (40) réalisée par des chercheurs d'un laboratoire américain (Harvard Med School, Boston, USA) en collaboration avec Claude Gronfier, chercheur à l'INSERM, montre que les femmes ont un cycle biologique circadien plus court que celui des hommes.

La période de variation de la température corporelle étant corrélée à celle de la mélatonine (Figure 14), les chercheurs ont alors évalué les périodes circadiennes des hommes et des femmes à partir de leur température corporelle. Nous voyons alors sur la Figure 15, que

la période circadienne des femmes est plus courte que celle des hommes. L'étude montre que la durée du cycle des femmes est en moyenne 6 minutes plus courte que celui des hommes, et celles-ci auront 2,5 fois plus de risque d'avoir un rythme circadien inférieur à 24h. (41)



*Figure 14 : Relation entre la période de variation de température corporelle et la période de variation de mélatonine (40)*



*Figure 15 : Histogramme des périodes circadiennes évaluées à l'aide de la température corporelle chez les hommes et les femmes (40)*

### *iii- Les gènes horloges*

Les avances de phase, c'est-à-dire lorsqu'un individu s'endort très tôt et les retards de phase, c'est-à-dire lorsqu'un individu s'endort très tard, ont une **composante génétique**. (42) En effet, l'horloge circadienne repose sur des mécanismes impliquant des gènes horloges : *Clock*, *Bmal*, *Per*, *Cry*, etc. (35) Ces gènes horloges permettent notamment d'imposer un rythme à l'horloge biologique via des boucles d'autorégulation positive et négative sur la machinerie cellulaire. (43)

Des polymorphismes ou des mutations sur le gène *Per* expliquent une variabilité de rythmes entre les individus. Certaines études ont pu montrer que :

- Les individus de type « matinal » présentent un polymorphisme du gène *Per 1*.
- Les patients ayant des troubles du rythme du sommeil type avance de phase ont une mutation du gène *Per 2*.
- Les individus de type « vespéral extrême » auront un polymorphisme du gène *Per 3*.
- Les patients souffrant de troubles du rythme du sommeil type retard de phase présentent également un polymorphisme du gène *Per 3*.

La variabilité de l'expression des gènes horloges est responsable d'un polymorphisme au niveau des cycles circadiens des individus.

### *iv- Le contexte socio-environnemental*

L'environnement a un rôle clef dans notre rythme veille sommeil. En effet, le rythme social impacte directement l'horloge biologique avec les habitudes alimentaires et notamment l'heure des repas, le travail et particulièrement les travailleurs de nuit et les travailleurs postés, l'activité physique, intellectuelle, ou bien encore les adolescents jouant la nuit aux jeux vidéo etc. Tout ceci peut aboutir à une désynchronisation des rythmes circadiens. (32) (44)

Une étude belge de 2017 menée sur des infirmières de nuit, compare l'architecture du sommeil nocturne lorsqu'elles travaillent le jour à l'architecture du sommeil diurne lorsqu'elles travaillent la nuit. (45)

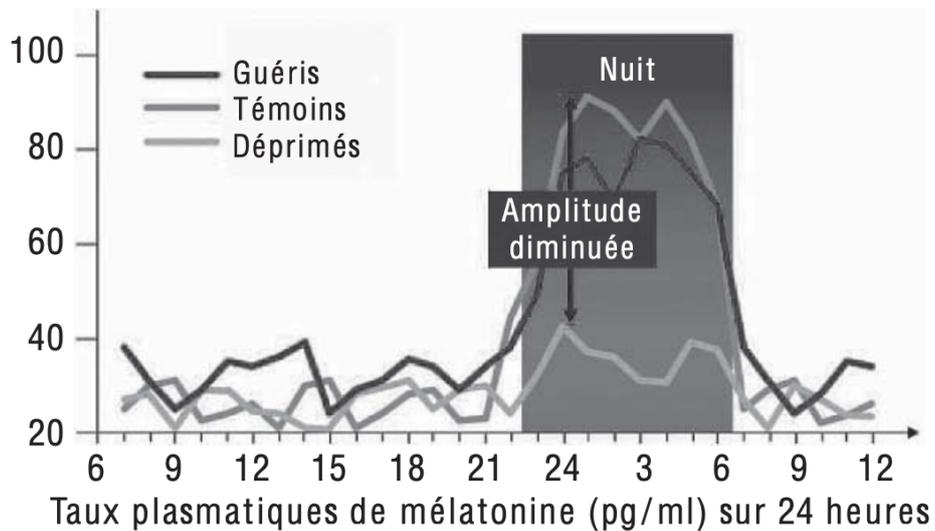
La conclusion de l'étude est que la période de sommeil totale est plus courte lorsque les infirmières dorment le jour par rapport au sommeil nocturne. De plus, le sommeil lent profond initialement au début du cycle, et le sommeil paradoxal normalement à la fin du cycle s'inversent. Cette étude souligne que le travail de nuit provoque une situation de désynchronisation de l'horloge interne imputable à des changements d'exposition à la lumière, et donc à une modification d'excrétion de mélatonine, associés à une dette de sommeil.

#### v- *Impact des maladies psychiatriques sur la sécrétion de mélatonine*

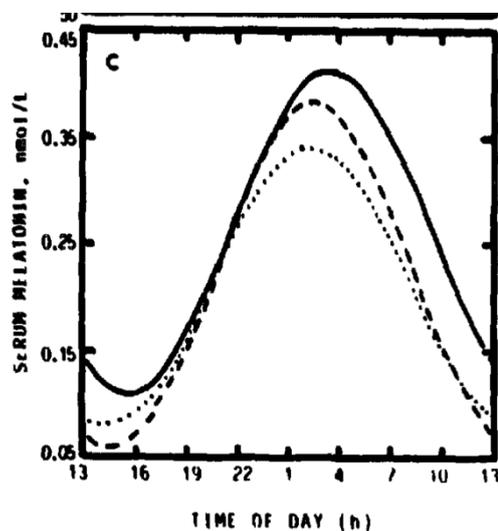
La sécrétion de mélatonine peut être altérée en présence de certaines pathologies notamment psychiatriques :

- La dépression provoque chez les patients déprimés une diminution de la concentration sanguine en mélatonine. La *figure 16* représente l'évolution du taux plasmatique de mélatonine (en pg/ml) sur 24 heures. On remarque une **diminution considérable de l'amplitude** entre le pic de sécrétion de mélatonine chez les sujets témoins versus les sujets déprimés. On observe également un **décalage de phase** puisque le pic de sécrétion apparaît plus tôt chez les sujets déprimés par rapport aux sujets témoins. Même guéris, les patients garderont un taux plasmatique plus faible que les témoins. (38)
- Le trouble du déficit de l'attention et l'hyperactivité chez l'adulte est associé à un **retard de sécrétion de mélatonine**, avec un syndrome de **retard de phase**. (46)
- Les patients atteints de troubles bipolaires présentent des **altérations de la sécrétion de la mélatonine avec une diminution de l'amplitude** et une sensibilité accrue à la suppression par la lumière. (46)
- Les patients atteints de schizophrénie présentent **un pic d'amplitude plus faible** que les sujets sains comme nous le voyons sur la *Figure 17*, et **une avance de phase**. Lorsqu'ils

sont traités par les neuroleptiques, l'amplitude augmente mais reste moindre par rapport au sujet sain, et le décalage de phase persiste. (47)



*Figure 16 : Cycle de la mélatonine chez 3 types de sujets : témoins, déprimés et guéris (38)*



*Figure 17 : Analyse du rythme circadien de la mélatonine chez des patients schizophrènes sans médicaments (courbe en pointillés), avec prises de neuroleptiques (courbe avec tirets) et chez des sujets sains (courbe noire) (47)*

## *vi- Les médicaments*

Certains médicaments peuvent interférer avec la synthèse endogène de mélatonine. Il y a deux catégories de médicaments : ceux stimulant la sécrétion de mélatonine et ceux l'inhibant. La sécrétion de mélatonine est principalement adrénérgique via l'innervation sympathique de la glande pinéale. Ainsi, tout médicament agissant sur ce système noradrénérgique est susceptible d'interagir avec la sécrétion de mélatonine.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) comme la Fluoxétine, la Paroxétine, stimulent la sécrétion de mélatonine. Il en est de même pour les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type A (IMAO A) et les neuroleptiques comme nous l'avons vu sur la *Figure 17. (7)*

En revanche, les  $\beta$ -bloquants comme le Propranolol, le Métoprolol et l'Atenolol, vont diminuer la sécrétion de mélatonine. En effet, ceux-ci étant des antagonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénérgiques, ils s'opposeront au contrôle adrénérgique de la mélatonine. (48)

Les benzodiazépines, les hypnotiques et les anti-inflammatoires stéroïdiens diminuent aussi la sécrétion de mélatonine.

### **b. Métabolisme**

#### **1. Les différentes voies de métabolisation**

Une fois synthétisée par la glande pinéale, la mélatonine est métabolisée à 85% au niveau hépatique et donne 3 métabolites au niveau urinaire : le sulfate de 6-hydroxymélatonine produits en majorité (70-80%), le Glycuronide de 6-hydroxymélatonine à 5% et l'Acide 5-méthoxyindole acétique à l'état de trace.

Les 15% restant de mélatonine sont métabolisés au niveau du cerveau et donne le N-acétyl-méthoxykynurénamine.

Ces métabolites seront éliminés principalement par les urines.

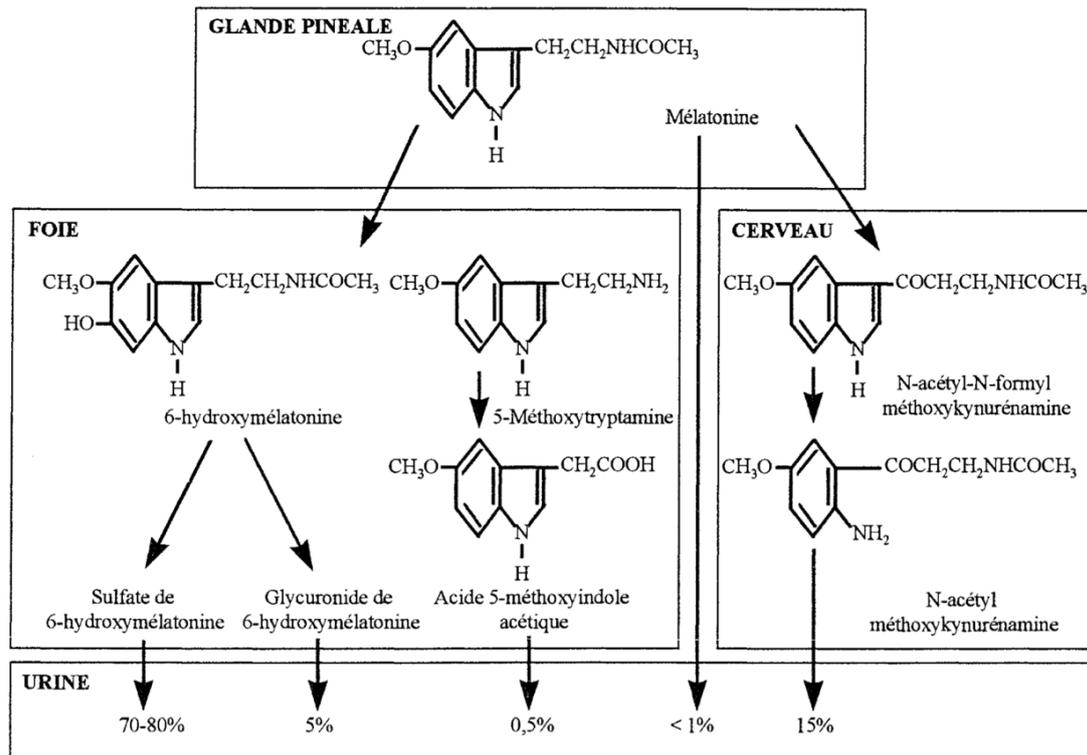


Figure 18 : Catabolisme hépatique et rénal de la mélatonine. (49)

## 2. Les récepteurs mélatoninergiques

Pour exercer ses effets biologiques, la mélatonine va se lier à 3 types de récepteurs mélatoninergiques : MT1, MT2 et MT3.

### *i- Les récepteurs MT1 et MT2*

Les récepteurs MT1 et MT2 sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à des protéines G. Ils se situent à la fois au niveau du système nerveux central dans les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus et dans la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse, mais aussi dans les structures périphériques comme la rétine chez l'homme, le système reproducteur ou bien encore le système cardiovasculaire et le système immunitaire. (50)

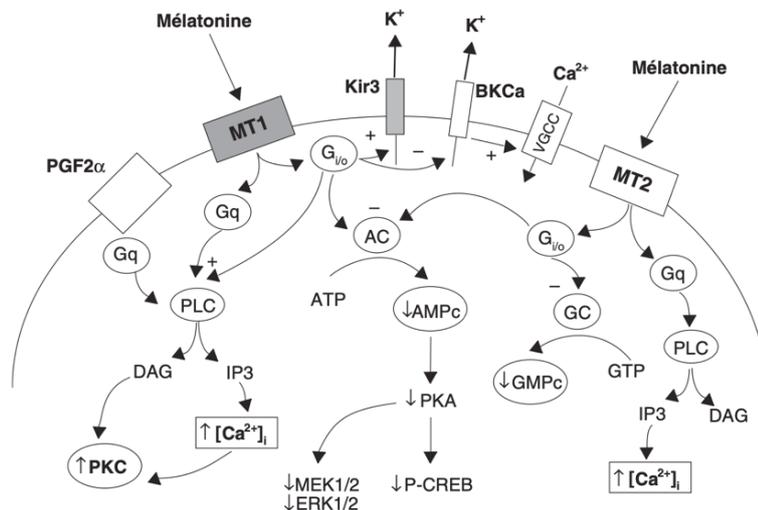
Au niveau de la signalisation, nous pouvons voir sur la *Figure 19* que les récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 présentent des voies de signalisation communes faisant intervenir deux types de protéine G : Gi/o et Gq.

La mélatonine, en se liant au récepteur MT1 ou MT2 va inhiber l'Adénylate cyclase (AC) par l'intermédiaire de la protéine Gi/o qui inhibera la synthèse d'Adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Il en résulte une diminution de l'action de la protéine kinase A (PKA), entraînant à son tour une diminution de CREB et des protéines kinases MEK 1/2 et ERK1/2. La conséquence de cette cascade de signalisation, est l'inhibition de l'expression de certains gènes précoces (c-fos et junB). (51)

MT1 et MT2 peuvent aussi être couplés à la protéine Gq. La mélatonine en se liant à ceux-ci va alors pouvoir activer la phospholipase C (PLC), induisant alors une stimulation de la protéine kinase C (PKC) et une augmentation du calcium intracellulaire.

Il existe des différences entre les deux récepteurs. En effet, les récepteurs MT1 peuvent aussi stimuler les canaux potassiques Kir3 via la protéine Gi/o ce qui provoque une « inhibition de l'activité électrique de l'horloge » circadienne (50) ou au contraire inhiber les canaux potassiques dépendant du calcium comme BKCa, entraînant une entrée de calcium via les canaux calciques voltage-dépendant (VGCC).

Les récepteurs MT2, via la protéine Gi/o, inhibe la Guanylate cyclase (GC) ce qui provoque une inhibition de la voie de la Guanosine monophosphate cyclique (GMPc).



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

*Figure 19 : Voies de signalisation couplées aux récepteurs MT1 et MT2 (51)*

## *ii- Le récepteur MT3*

Le récepteur MT3, présente, lui, 90% d'homologie avec une enzyme de détoxification appelée la quinone réductase 2. (51)(50) Contrairement aux deux autres récepteurs, il n'est pas couplé à la protéine G, sa voie de signalisation passerait plutôt par une dégradation des phosphoinositides. Il présente une affinité 100 fois plus faible pour la mélatonine par rapport à MT1 et MT2.

Au niveau de sa localisation, MT3 a été identifié au niveau du cerveau dans les structures suivantes : hippocampe, hypothalamus, thalamus et le cortex frontal. Au niveau périphérique on le retrouve dans le rein, le foie, l'intestin et le poumon. (37)

Ce récepteur pourrait être responsable d'une **action anti-oxydante** de la mélatonine.

### 3. Action pharmacologique de la mélatonine sur le sommeil

Bien que le mécanisme d'action de la mélatonine en aval de l'activation de ces récepteurs ne soit pas encore totalement élucidé, plusieurs études scientifiques ont permis d'apporter des précisions en particulier sur les deux premiers types de récepteurs : MT1 et MT2.

En effet, par la localisation des récepteurs MT1 et MT2 dans la quasi-totalité du système nerveux central, la mélatonine en se liant à ceux-ci va pouvoir exercer ses effets sur le sommeil. (51)

En activant les récepteurs MT1, la mélatonine provoque toute la cascade de signalisation citée précédemment, ce qui va notamment **inhiber la stimulation des neurones du noyau supra chiasmaticque**. (51) L'activité neuronale spontanée de l'horloge est alors inhibée ; le sommeil peut être initié. (52)(50)

Lorsque la mélatonine se lie à ses récepteurs MT1 et MT2 situés dans les tissus périphériques, ceux-ci entraînent une vasodilatation provoquant une **diminution de la température corporelle** favorable à l'induction du sommeil. (53)

Le récepteur MT2 aurait quant à lui, un rôle dans les modifications du rythme circadien généré par le noyau sous cortical (NSC). (54)

Ainsi, la mélatonine, en se liant à ses récepteurs MT1 et MT2, pourra exercer ses **effets chronobiotiques et hypnotiques** que nous traiterons en suivant.

## C. Les potentialités thérapeutiques de la mélatonine exogène

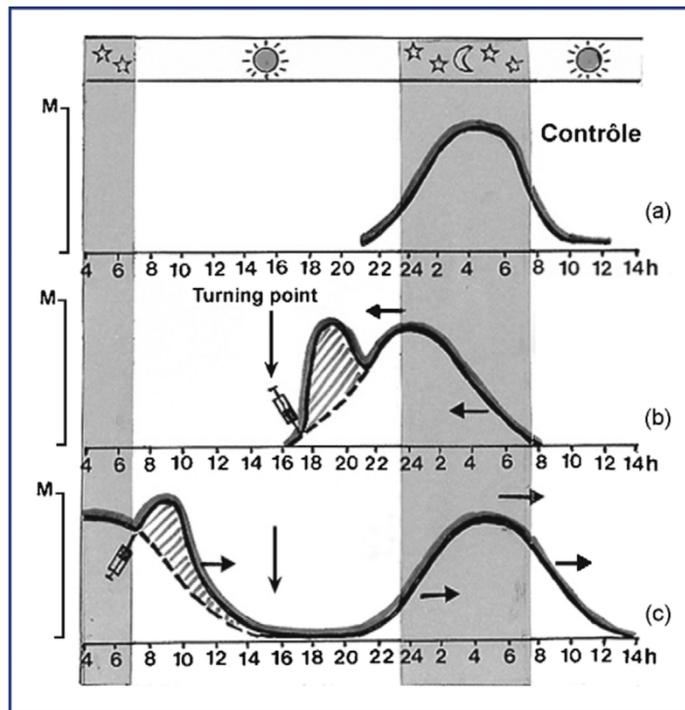
### a. Resynchronisation des rythmes biologiques

L'effet principal de la mélatonine exogène est son effet **chronobiotique**, qui lui permet de synchroniser les rythmes biologiques dès l'administration de faibles doses (1 mg). Cet effet chronobiotique sera « **horaire dépendant** ». (55)

La mélatonine, lorsqu'elle est administrée, est capable de modifier la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase qui est variable selon l'heure à laquelle elle est administrée. Ainsi, nous voyons sur la *Figure 20 b)* que lorsque de la mélatonine exogène est administrée en fin d'après-midi ou début de soirée, cela entraîne une avance de phase. Alors qu'une administration matinale comme sur la *Figure 20 c)* entraînera un retard de phase la nuit suivante. (35)

Cette expérience souligne qu'il est possible d'avancer ou de retarder la sécrétion de mélatonine endogène ce qui est intéressant notamment pour les patients souffrant de **syndrome retard de phase** comme les adolescents. Ainsi, la prise de mélatonine permet d'avancer l'heure d'endormissement ; l'effet sera obtenu pour des doses d'environ 2 à 3 mg et visible au bout d'une quinzaine de jours. (35)

Cet effet chronobiotique est intéressant notamment dans le **syndrome du jet-lag** : l'administration de mélatonine accélère la resynchronisation. Par exemple, un individu voyageant vers l'Est arrive en France ; il est 22 heures en France contre 16 heures dans son pays, ainsi sa sécrétion de mélatonine est retardée par rapport à l'heure locale, il nous faut créer une « **avance de phase** », ce qui sera possible via la prise de mélatonine le premier jour à 16 heures (le jour du départ), puis à 22 heures les cinq jours suivants. (35)(53)



*Figure 20 : Impact de l'administration de mélatonine exogène sur la sécrétion endogène de mélatonine (35)*

### b. Induction du sommeil

La mélatonine a des **effets hypnotiques** modestes qui eux, seront « **dose-dépendant** » : ils apparaîtront pour une dose plus importante, dès 2 mg. (55)

En inhibant les systèmes d'éveil, la mélatonine permet une induction du sommeil et une réduction du temps d'endormissement. En effet, lorsqu'elle est administrée en plein après-midi, elle entraîne une « sensation de fatigue, un allongement du temps de réaction, une diminution de la latence d'endormissement ». (35)

Plusieurs jours de traitements sont nécessaires pour pouvoir voir des modifications sur l'architecture du sommeil, et l'effet hypnotique est faible puisqu'un individu debout, malgré la prise de mélatonine à dose élevée peut résister aux effets de la mélatonine.

### c. La mélatonine dans les troubles psychiatriques

Nous avons vu que la sécrétion de mélatonine pouvait être altérée dans certaines pathologies psychiatriques. L'effet chronobiotique et soporifique cités précédemment peuvent avoir des effets intéressants sur les symptômes des troubles psychiatriques. (56) En Novembre 2017, la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil (SFRMS) publie ses premières recommandations d'experts sur l'efficacité de la mélatonine dans certains symptômes de troubles psychiatriques. (57)

Dans les **troubles bipolaires**, il n'est pas actuellement prouvé que la mélatonine puisse exercer un effet antidépresseur ou anti-maniaque. En revanche, plusieurs essais randomisés et une étude de cohorte menée en 2011 par *Livianos et al.*, montrent que la mélatonine à libération immédiate ou prolongée et pour des doses allant de 3 à 10 mg, semble intéressante en tant que traitement adjuvant des insomnies chez l'adulte souffrant d'épisode dépressif ou d'épisode maniaque. (58) Un agoniste mélatoninergique : le ramelteon diminuerait le risque de rechute des patients bipolaires ayant des troubles du sommeil persistants, d'après une étude réalisée par *Norris et al.* chez 83 patients bipolaires. (59)

De plus, la mélatonine à libération prolongée permettrait une diminution de la pression diastolique et de la prise de poids des patients traités pour un trouble bipolaire, bien que le manque de données ne permette pas de le certifier. (56)

Chez les adultes souffrant de **troubles dépressifs**, un essai randomisé réalisé par *Fava et al.* (60) affirme que la prise de mélatonine ne semble pas avoir d'effet démontré sur les symptômes dépressifs sauf si elle est associée à la Buspirone dosée à 15 mg. Dans les insomnies du patient dépressif, la mélatonine semble cependant avoir sa place en traitement adjuvant.

Dans les troubles anxieux généralisés la mélatonine ne semble pas avoir un réel intérêt. Cependant, administrée une à deux heures avant une intervention chirurgicale, la mélatonine à libération immédiate est efficace sur l'**anxiété** préopératoire, selon la méta-analyse Cochrane de 2015. (61)

Pour les adultes souffrants de **trouble du déficit de l'attention** ou bien encore ceux souffrant de **schizophrénie** et étant confrontés à une insomnie chronique avec un retard de phase, l'administration de mélatonine à libération immédiate semble avoir un intérêt, comme

le précise un article du *Journal of Clinical Psychiatry* qui cite une étude réalisée sur 19 patients schizophrènes. (62)

Plusieurs essais randomisés ont montré l'intérêt de prescrire de la mélatonine dans les **syndromes douloureux associés à des manifestation somatiques**, en particulier pour traiter les symptômes douloureux liés au syndrome de l'intestin irritable, de la fibromyalgie mais aussi ceux liés au syndrome dyspeptique et ceux du trouble temporo mandibulaire. (56) Elle devra alors être administrée à des doses plus élevées que pour les indications du sommeil et pourra être en deux prises (matin et soir).

La mélatonine exogène semble avoir un réel intérêt dans le champ de la psychiatrie, mais de nouvelles études sont attendues afin d'enrichir et de conforter ces premiers éléments.

#### d. Intérêt possible de la mélatonine dans la prise en charge du cancer

La mélatonine est une hormone capable de piéger les radicaux libres ce qui lui confère une **activité anti-oxydante**. Or le stress oxydant joue un rôle non négligeable dans la genèse cancéreuse. De plus, plusieurs études chez des sujets atteints de cancers hormono-dépendants ou de maladies néoplasiques ont montré une concentration en mélatonine inférieure à celle du sujet sain. (6)

Le rôle de la mélatonine dans la **modulation du système immunitaire** découvert via de nombreuses expériences laisse sous-entendre une action indirecte de la mélatonine au niveau de la lutte anticancéreuse du fait du lien inéluctable entre dysfonctionnement immunitaire et cancer. (63) En effet, la mélatonine stimulerait les cellules immunitaires comme les lymphocytes T (LT) ou encore les interleukines 2 (IL2) qui eux-mêmes activent les lymphocytes natural killer (NK) permettant à l'organisme de mieux se défendre contre le cancer.

La mélatonine exerce en réalité un double rôle : elle est à la fois anti-oxydante ce qui lui permet de préserver les cellules normales, mais elle est aussi **pro-oxydante** puisqu'elle favorise l'apoptose de certaines cellules cancéreuses. (64) En effet, elle est capable d'**activer des facteurs pro-apoptotiques** tels que le gène p53 ou Bax. En induisant l'apoptose des

cellules cancéreuses, la mélatonine pourrait ainsi potentialiser les traitements anti-cancéreux comme la chimiothérapie, la radiothérapie mais aussi la thérapie ciblée.

La mélatonine pourrait également exercer un rôle protecteur contre les effets indésirables des traitements anti-cancéreux en palliant notamment à la diminution du taux de plaquettes, en diminuant la fatigue, les vomissements et la perte d'appétit des patients traités. (34)

Nous pouvons ainsi supposer qu'il existe un réel lien entre la mélatonine et un effet anti-cancéreux, mais ce lien doit être confirmé via de nouvelles études.

#### e. Autres potentialités thérapeutiques

Beaucoup de récepteurs de la mélatonine se trouvent dans l'adénohypophyse, lieu principal de la sécrétion d'hormones de la reproduction, ce qui explique le rôle potentiel de la mélatonine dans la fonction de **reproduction**. La mélatonine permet notamment la production de prolactine, hormone contrôlant la reproduction.

Des récepteurs de la mélatonine se trouvent également au niveau du tissu vasculaire, et pourraient ainsi avoir un rôle sur la **vasorégulation**, la pression artérielle et les facteurs cardiovasculaires. (6)

Ainsi, la mélatonine est une hormone qui paraît essentielle au bon fonctionnement de l'organisme de par ses différentes propriétés et notamment son rôle dans la synchronisation des rythmes circadiens. Les perturbations de sa sécrétion endogène et l'administration de sa forme synthétisée laissent suggérer son intérêt dans la prise en charge des troubles du sommeil. Nous allons dans une dernière partie s'intéresser à son utilisation dans les troubles du sommeil chez les patients atteints de troubles autistiques.

### III. La Mélatonine chez les enfants atteints de TSA

#### A. Trouble du spectre de l'autisme

##### a. Définition

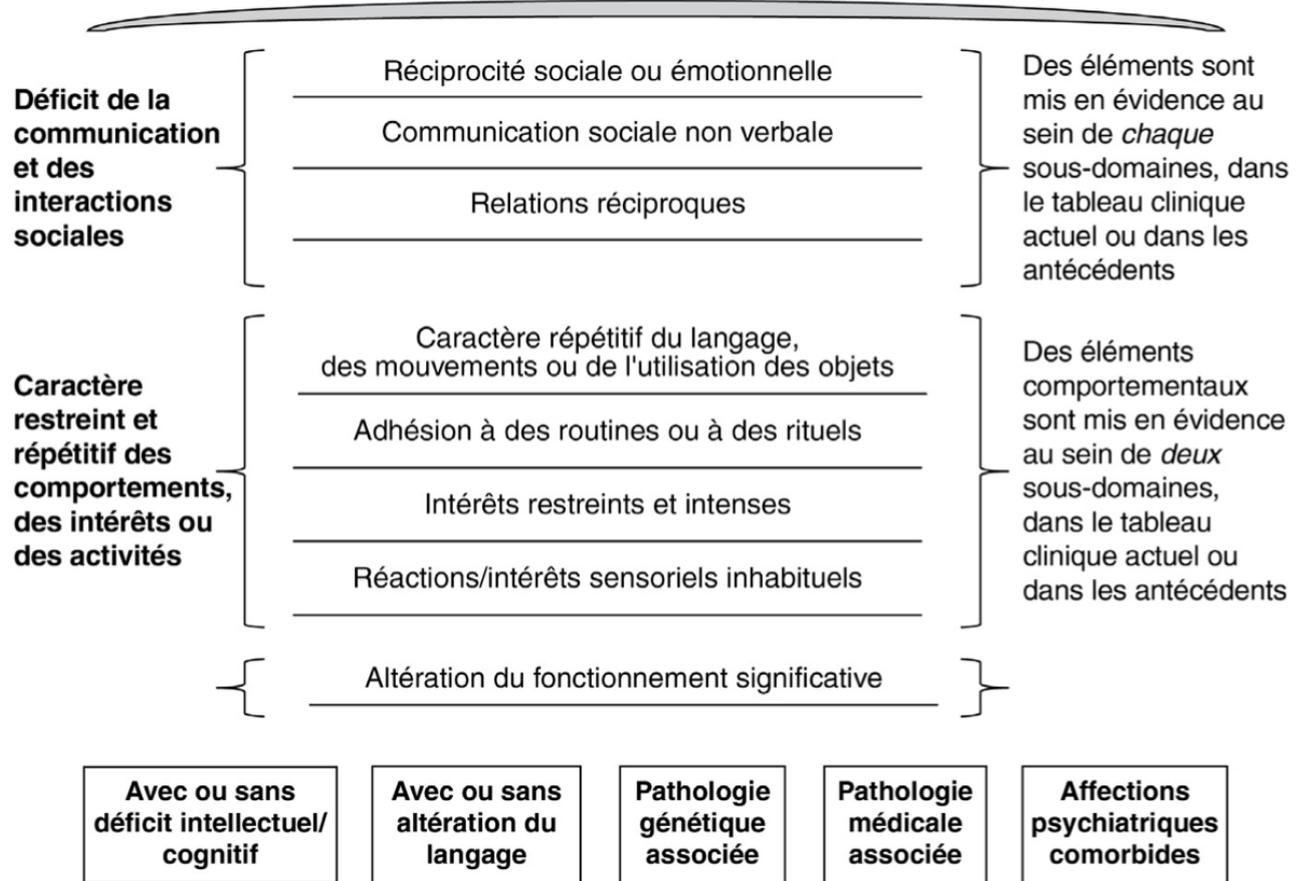
Anciennement appelés « troubles envahissants du développement (TED) » dans la Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement (CIM-10), (65) les troubles du spectre de l'autisme (TSA) correspondent à un trouble du développement d'origine neurologique dont les critères diagnostiques sont définis dans le **DSM-5** (66) :

- « *Déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés* »
- « *Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités* »
- « *Les symptômes doivent être présents dans les étapes précoces du développement* »
- « *Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif en termes de fonctionnement actuel social, scolaire/professionnel ou dans d'autres domaines importants* »
- « *Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel ou un retard global du développement* ».

Ces signes peuvent apparaître avant l'âge de 3 ans et persistent à l'âge adulte, ils sont responsables d'un comportement inadapté dans certaines situations. D'après l'INSERM, les troubles du spectre autistique concernent 700 000 personnes en France. (67)

Le DSM-5 précise que les conditions suivantes doivent être notifiées si le TSA s'accompagne de : « *déficit intellectuel, altération du langage, pathologie médicale ou génétique connue ou facteur environnemental, autre trouble développemental, mental ou comportemental ou catatonie* » (Figure 21).

## Trouble du spectre de l'autisme (TSA) dans le DSM-5



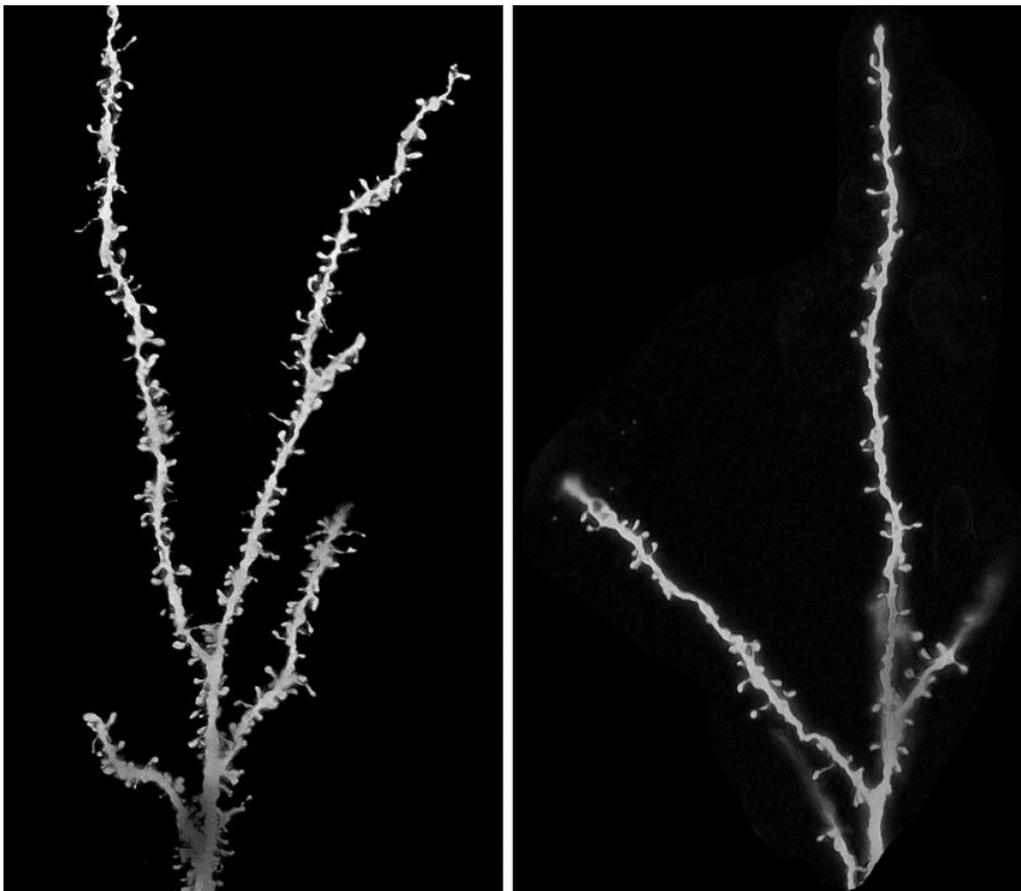
*Figure 21 : Critères du trouble du spectre de l'autisme d'après le DSM-5 (68)*

### b. Étiologie

Les études épidémiologiques réalisées sur les TSA ont permis d'observer une prévalence plus élevée de ce trouble chez les garçons par rapport aux filles : 1 fille pour 4 garçons dans les TSA en général, et 1 fille pour 6 garçons dans le syndrome d'Asperger. De plus, un apparenté du premier degré a 5 fois plus de risque de développer un TSA que le reste de la population générale. (69) Ceci témoigne d'une **composante génétique** incontestable.

La biologie moléculaire a permis de mettre en évidence de nombreux gènes dont les mutations augmentent le risque de développer des troubles autistiques. C'est le cas notamment du gène SHANK 3 considéré comme le gène majeur associé à l'autisme. (70)

La **composante neurobiologique** est également à considérer car les patients autistes présentent un excès de synapses par rapport aux patients sains (*Figure 22*). Ceci s'expliquerait par un défaut de suppression synaptique au cours du développement chez les patients autistes. En effet, il est montré que le mécanisme d'élagage correspondant à l'élimination des synapses inutilisées au cours du développement des enfants et adolescents sains ; est défectueux chez les enfants autistes. Ainsi, un patient autiste présentera beaucoup plus de synapses sur ces neurones qu'un patient sain. (71)



*Figure 22* : Image de neurones issus d'un cerveau d'un patient autiste (à gauche) et d'un cerveau d'un patient sain (à droite) (71)

Le **contexte environnemental** est aussi un élément à prendre en compte. Par exemple, une naissance prématurée constitue un facteur de risque reconnu de développer un trouble du spectre de l'autisme. L'exposition à une agression précoce comme les virus, la neuro-inflammation, la pollution, les métaux lourds etc., pourrait avoir un impact. (67)

### c. Classification des TSA et symptomatologie

La notion de spectre illustre la diversité des cas d'autisme existant : chaque patient est unique et aura une intensité variable au niveau des signes cliniques. (72) Il existe différentes manifestations possibles de l'autisme, celles faisant partie du TSA sont les suivantes (68) :

#### 1. L'Autisme infantile

L'Autisme infantile est la forme la plus courante des TSA ; d'après les données de Santé Publique France de 2017, il s'agirait d'environ 28 % de l'ensemble des formes de TSA. (73)

C'est une forme d'autisme sévère le plus souvent associée à un **retard mental** dont les signes apparaissent le plus souvent avant l'âge de 3 ans. L'acquisition du langage est retardée, l'enfant s'isole, se replie sur lui-même, a du mal à établir des interactions et des relations avec son entourage. Les comportements répétitifs et les mouvements du corps stéréotypés sont particulièrement présents avec par exemple une posture anormale, un balancement, une agitation des bras etc. (74)

#### 2. Les autres troubles envahissants du développement (TED)

##### ▪ **Le syndrome d'Asperger**

Autisme qualifié de « haut niveau » ou bien encore d' « autisme léger », les enfants ou les adultes souffrant du syndrome d'Asperger présenteront toujours les caractéristiques communes aux troubles autistiques à savoir une altération de la communication et des interactions sociales, des intérêts restreints et des comportements répétitifs, mais ces troubles seront moins importants. Les symptômes apparaissent plus tardivement que dans l'autisme infantile. Ainsi, ce type d'autisme n'entraînera généralement **pas de retard intellectuel** ou de retard d'apprentissage. (72)

### ▪ **Le trouble désintégratif de l'enfance**

Ce trouble apparaît généralement entre 3 et 10 ans chez des enfants ayant eu jusqu'à présent un développement normal. **Une détérioration** des relations sociales et de la communication apparaît toujours en association avec des comportements restreints et répétitifs. (75)

### ▪ **Le syndrome de RETT**

C'est une **maladie génétique** rare touchant exclusivement les filles, provoquant une **déficience intellectuelle et physique sévère**. Après un développement normal jusqu'à 6 mois-2 ans, l'enfant présente alors une altération et une régression considérable du développement de son système nerveux central. (76)(72)

## B. Troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA

### a. **Épidémiologie**

D'après les études réalisées, 40 à 80 % des enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme souffrent de troubles du sommeil, contre 25 à 40 % chez les enfants à développement typique. Il y a donc 2 à 4 fois plus de troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA par rapport aux autres enfants de la population générale. (77)(78)

Une étude réalisée en 2009 sur 477 enfants souffrant de TSA et âgés de 1 à 15 ans a permis de recueillir les troubles du sommeil les plus fréquemment rencontrés dans ce type de population (*Figure 23*). (77)

Ainsi, parmi les troubles du sommeil les plus fréquents, nous retrouvons majoritairement des insomnies avec des **difficultés à s'endormir** pour 60 % des enfants souffrants de TSA du fait notamment d'une augmentation du temps de latence d'endormissement et d'une résistance au coucher. Les troubles de maintien du sommeil sont très fréquents avec des **réveils nocturnes** chez 50 % des enfants avec TSA, des **réveils précoces**, il en résulte une **durée totale de sommeil réduite**.

En dehors des insomnies, les troubles du rythme circadien sont également très fréquents chez les enfants présentant un TSA.

	<b>% DES ENFANTS AVEC TSA</b>
Difficulté à s'endormir	<b>60</b>
Sommeil peu reposant	<b>56</b>
Réveils nocturnes fréquents	<b>50</b>
Réveil précoce	<b>45</b>
Dort moins que la normale	<b>43</b>
Cauchemars	<b>39</b>
Enurésie	<b>36</b>
Somnambulisme ou paroles durant le sommeil	<b>35</b>
Somnolences	<b>21</b>
Dort plus que la normale	<b>14</b>

*Figure 23: Prévalence des différents troubles du sommeil chez les enfants avec TSA (77)*

**b. Lien bidirectionnel entre troubles du sommeil et troubles cognitifs ou comportementaux des TSA**

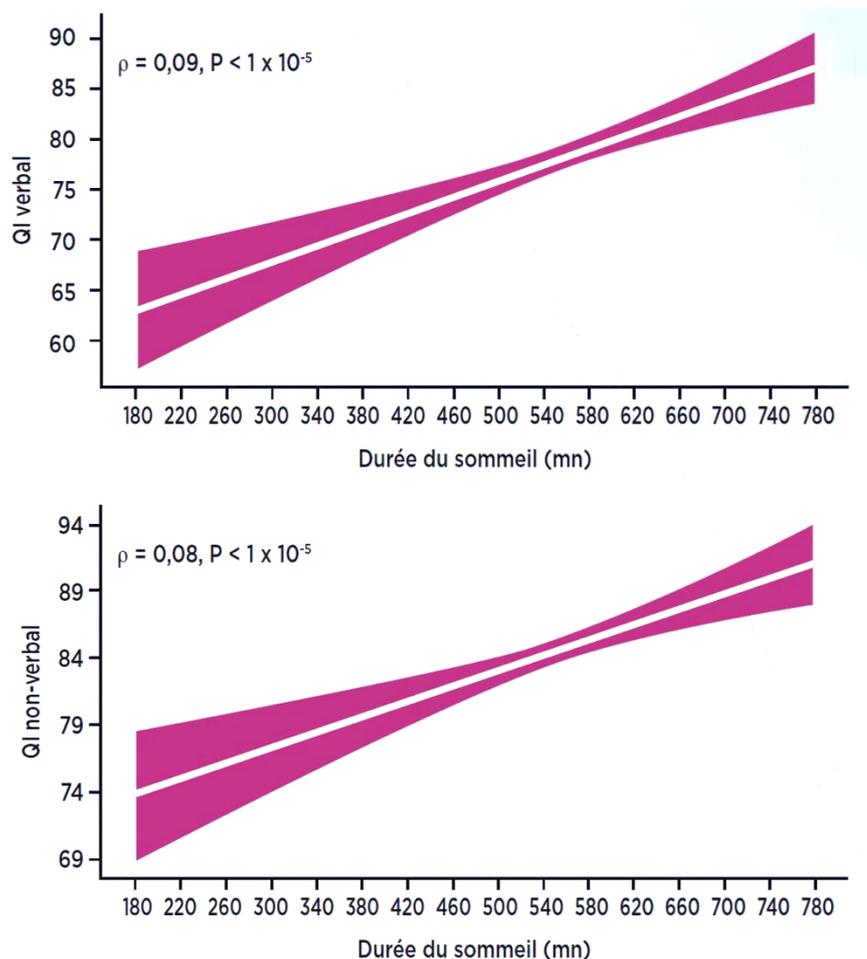
Il existerait une corrélation entre l'intensité des troubles du sommeil et l'intensité des troubles autistiques. En effet, un manque de sommeil ou une altération de sa qualité pourraient être à l'origine de certains troubles du comportement comme les conduites agressives notamment chez les adolescents. (78)

Les études montrent que les enfants n'ayant pas un bon sommeil présentent des problèmes affectifs et de communication plus marqués que ceux ayant un meilleur sommeil.

Plus les troubles du sommeil seront importants et plus la sévérité des symptômes de l'autisme sera élevée : anxiété, troubles de l'humeur, troubles de la communication et du comportement. (77)

La *Figure 24* montre la relation linéaire qu'il existe entre la durée de sommeil et les scores de quotient intellectuel (QI) verbal et non verbal chez les enfants avec TSA : plus la durée de sommeil est courte, plus les QI seront faibles, et inversement. Les troubles du sommeil sont en effet associés à un risque d'altération des capacités de concentration, de mémorisation et de performances scolaires. (77)

Ainsi, se forme un cercle vicieux : l'autisme est un terrain favorable aux troubles du sommeil, qui eux-mêmes exacerbent les symptômes de l'autisme ce qui augmente alors les difficultés à l'endormissement. (79)



*Figure 24* : Corrélation entre les QI verbal et non verbal et la durée de sommeil chez les enfants avec TSA (77)

## c. Sécrétion de mélatonine chez les enfants atteints de TSA

### 1. Altération du rythme veille sommeil

Les troubles du sommeil chez les enfants avec TSA pourraient s'expliquer tout d'abord par une **perturbation du rythme veille/sommeil** ce qui impacte directement l'horloge biologique et le sommeil.

En effet, l'enfant avec TSA ayant notamment des problèmes de communication, a **du mal à comprendre les indices sociaux** lui indiquant qu'il est l'heure d'aller se coucher. De plus, il a une **hypersensibilité accrue à la lumière**, au bruit, au toucher qui constituent alors des stimuli pouvant l'empêcher de trouver le sommeil et décaler le rythme veille sommeil. (79)

Les perturbations du système circadien auront alors un impact direct sur la sécrétion circadienne de mélatonine chez ces enfants.

### 2. Altération de la sécrétion de mélatonine

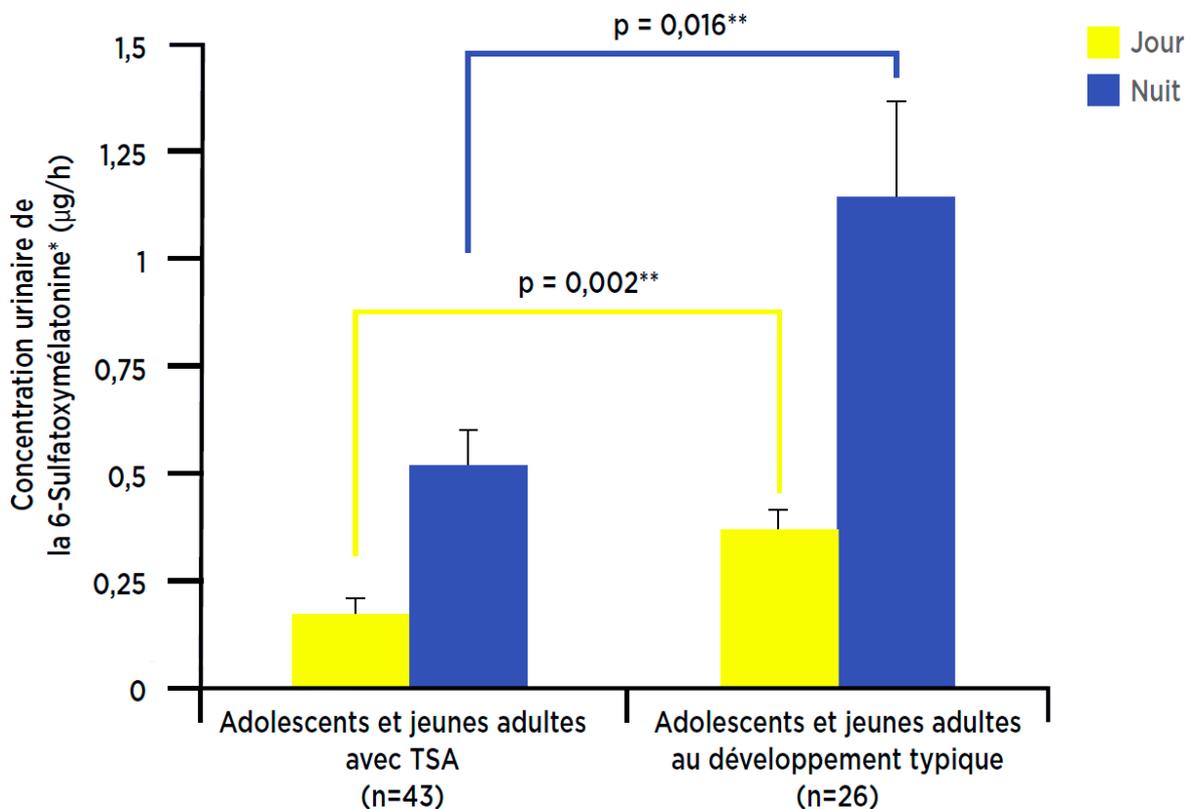
Les enfants, adolescents et jeunes adultes souffrant de TSA présentent une anomalie au niveau de la sécrétion de mélatonine. Une étude menée chez 69 adolescents et jeunes adultes dont 43 avec TSA et 26 non atteints (*Figure 25*), a permis de déterminer le taux moyen d'excrétion urinaire sur 24 heures d'un métabolite de la mélatonine : la 6-Sulfatoxymélatonine (6-SM).

On remarque que les adolescents et jeunes adultes avec TSA ont un taux d'excrétion urinaire de 6-SM significativement plus faible que ce soit le jour ou la nuit, par rapport aux taux d'excrétion urinaire de 6-SM des adolescents ou jeunes adultes au développement typique. (78)

Ce déficit de sécrétion de mélatonine pourrait être responsable de troubles du sommeil voire même d'une augmentation de la sévérité des symptômes cliniques au niveau de la communication.

Plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer cette diminution de sécrétion en mélatonine. (77) Il y aurait chez les individus atteints de TSA :

- Un polymorphisme génétique portant sur des gènes liés au sommeil
- Un déficit d'une enzyme catalysant la dernière étape de formation de mélatonine : il s'agit de l'Acétylsérotonine O-méthyltransferase (ASMT) (79)
- Une inhibition de la transmission de certains neurotransmetteurs comme : la sérotonine, la dopamine ou bien encore le récepteur à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).



*Figure 25 : Taux moyens d'excrétion urinaire de 6-Sulfatoxymélatonine (6-SM) nocturne et diurne chez des adolescents et jeunes adultes avec TSA, et chez des adolescents et jeunes adultes au développement typique (77)*

Autre remarque intéressante sur la *Figure 25*, il y a une plus grande différence entre la sécrétion diurne et nocturne de mélatonine chez les patients non atteints de TSA par rapport aux patients atteints. Alors que normalement la mélatonine augmente durant la nuit et diminue considérablement le jour, les individus avec TSA voient un **dérèglement au niveau de la régulation de la mélatonine** avec une diminution moins importante le jour par rapport aux individus non atteints, ceci serait à l'origine de troubles du sommeil. (79)

### C. Intérêt de l'apport en mélatonine chez les enfants atteints de TSA

Bien que le premier traitement proposé soit basé sur des règles hygiéno-diététiques, l'administration de mélatonine exogène peut présenter un réel intérêt dans la prise en charge des troubles du sommeil des enfants présentant un TSA. En effet, les anomalies de sécrétion de mélatonine précédemment décrites sur ce type de population ont conduit à étudier l'effet thérapeutique d'une administration de cette hormone.

Pour illustrer cette partie, nous citerons à titre d'exemple l'étude du laboratoire Biocodex utilisée pour la commercialisation en 2019 d'une spécialité à base de mélatonine à libération prolongée (LP) : le Slenyto®.

L'étude a été réalisée sur 125 enfants dont 121 présentant un TSA et 4 un syndrome de Smith-Magenis. Il s'agit d'une étude sur 24 mois multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo (3 mois) suivie d'une phase en ouvert (21 mois). Le dosage initial de Slenyto® était de 2 mg, augmenté possiblement à 5 mg la 3<sup>ème</sup> semaine de l'étude en cas de réponse insuffisante et pouvant aller jusqu'à 10 mg à la 26<sup>ème</sup> semaine. (80)

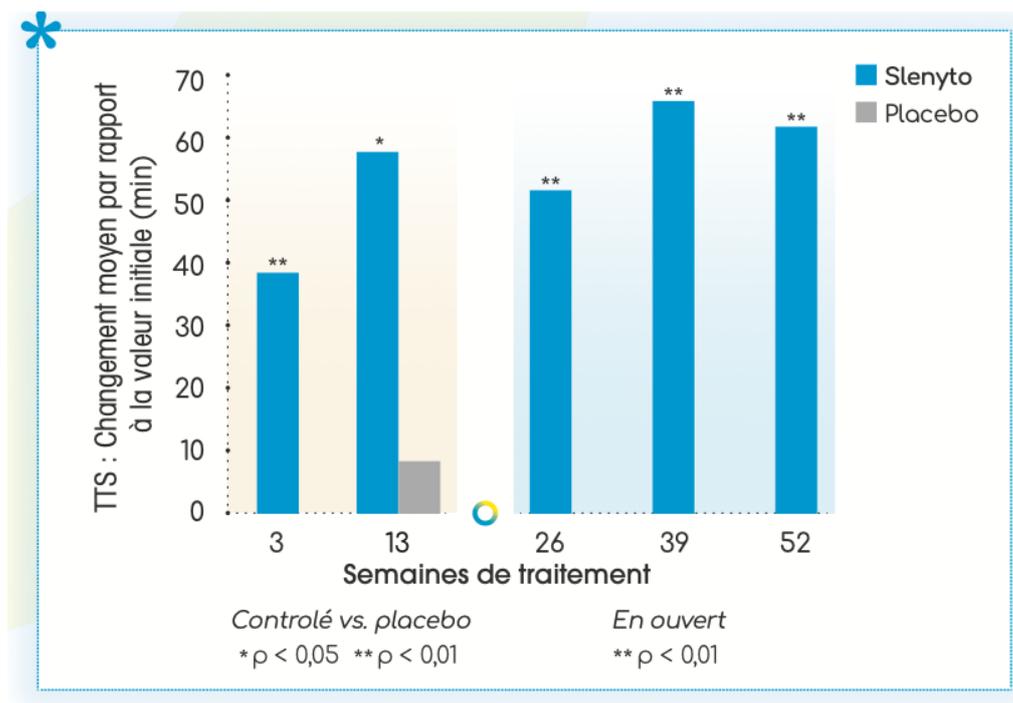
### a. Impact sur le temps total de sommeil

Le critère principal mesuré par l'étude est la variation moyenne du temps total de sommeil (TTS) par rapport à la valeur initiale après 13 semaines de traitement.

La *Figure 26*, montre qu'à la 13<sup>ème</sup> semaine de traitement sous Slenyto<sup>®</sup>, le TTS a augmenté de 57,5 minutes contre 9,14 minutes sous placebo ( $p = 0,034$ ).

En ouvert, après 52 semaines, le TTS a augmenté de 62,08 minutes avec une p-value de 0,007. Cependant, la question de la subjectivité de la phase en ouvert se pose.

Ainsi, **l'administration de mélatonine est significativement associée à une augmentation du temps total de sommeil (TTS) et ce dès la 13<sup>ème</sup> semaine de traitement.**



*Figure 26* : Données cliniques du laboratoire Biocodex comparant l'impact sur le temps total de sommeil (TTS) d'une administration de Slenyto<sup>®</sup> versus placebo sur des enfants avec TSA (80)

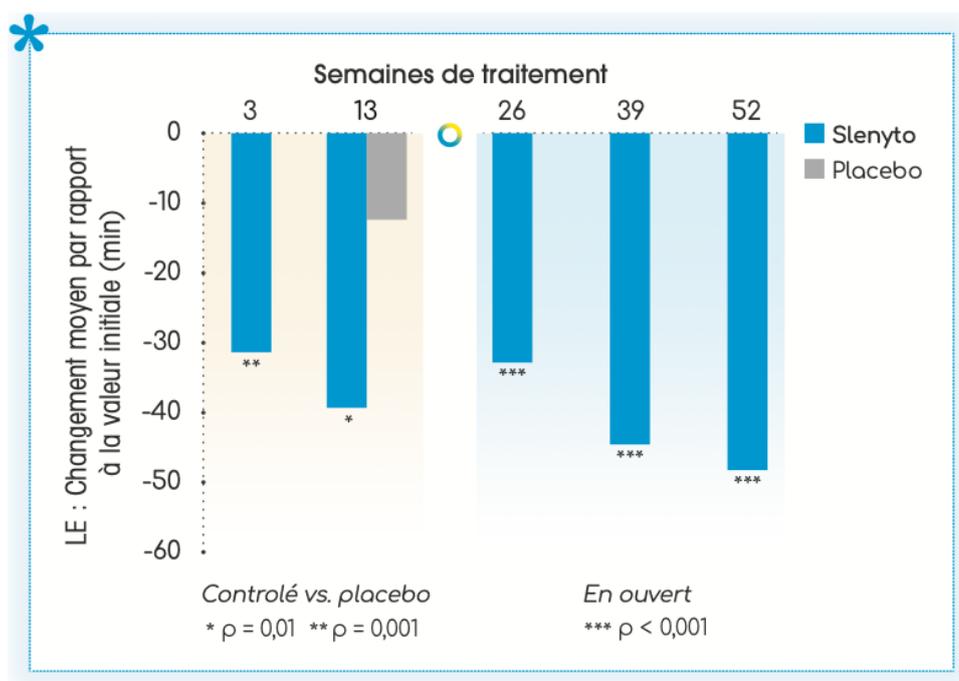
## b. Impact sur la latence d'endormissement

La *Figure 27* représente la mesure d'un critère secondaire de l'étude : la variation moyenne de la latence d'endormissement (LE) par rapport à la valeur initiale après 13 semaines de traitement.

L'étude montre qu'à la 13<sup>ème</sup> semaine, les patients sous Slenyto<sup>®</sup> présentent une réduction moyenne du temps d'endormissement de 39,6 minutes contre 12,5 minutes sous placebo ( $p = 0,11$ ).

En ouvert, après 52 semaines de traitement, le temps d'endormissement diminue en moyenne de 48,6 minutes ( $p < 0,001$ ).

Ainsi, ces résultats montrent que **l'utilisation de la mélatonine permet une réduction du temps de latence à l'endormissement.**



*Figure 27* : Données cliniques du laboratoire Biocodex comparant l'impact sur la latence d'endormissement (LE) d'une administration de Slenyto<sup>®</sup> versus placebo sur des enfants avec TSA (80)

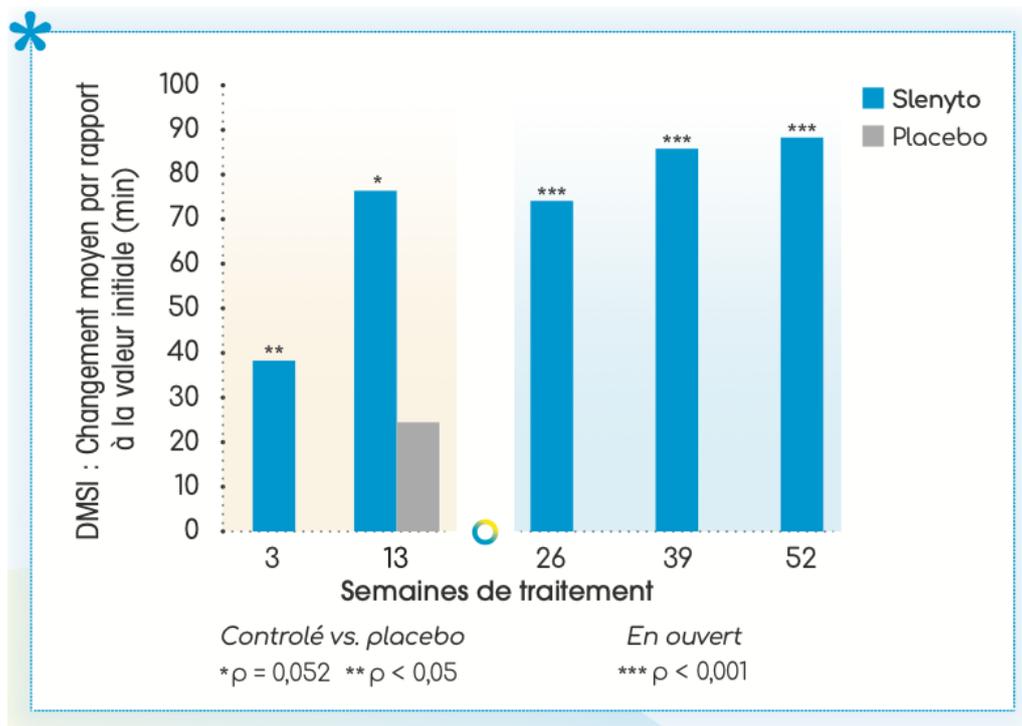
### c. Impact sur le maintien du sommeil

L'étude Biocodex a mesuré l'impact de la mélatonine sur le maintien du sommeil en tant que critère secondaire.

La *Figure 28* montre qu'à la 13<sup>ème</sup> semaine, la durée maximale de sommeil ininterrompu a été augmentée de 77,9 minutes chez le groupe Slenyto® contre 25,4 minutes sous placebo. Cependant, la p-value de 0,052 indique que ce résultat n'est pas significatif.

Après 52 semaines de traitement, la durée du sommeil ininterrompu a été significativement augmentée de 89 minutes ( $p < 0,001$ ).

Ainsi, le traitement par **mélatonine a amélioré le maintien du sommeil après plusieurs semaines de traitement.**



*Figure 28* : Données cliniques du laboratoire Biocodex comparant l'impact sur la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) lors d'une administration de Slenyto® versus placebo sur des enfants avec TSA (80)

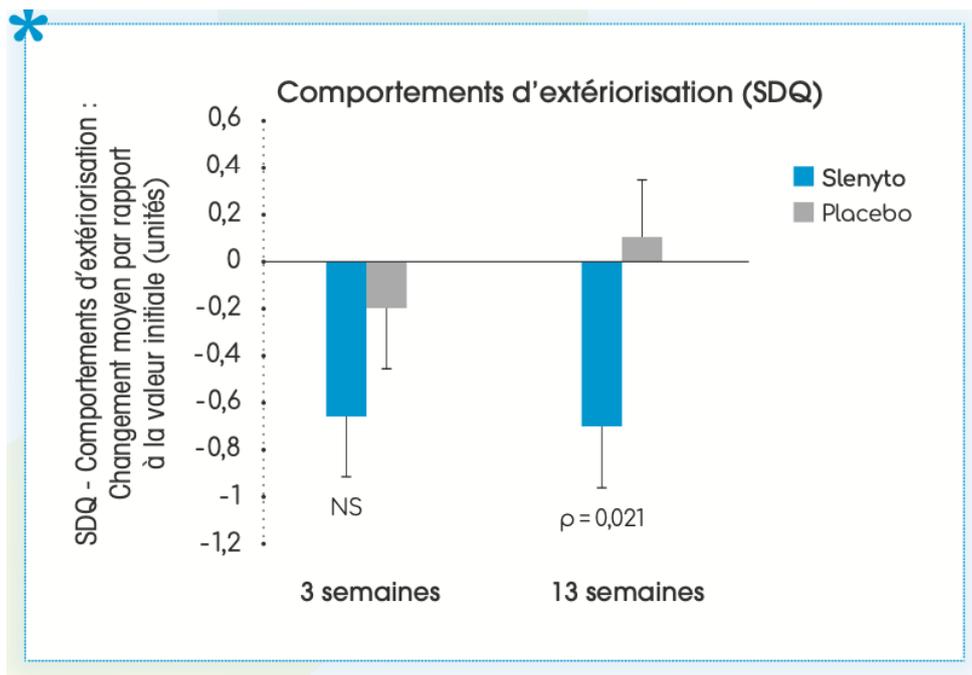
#### d. Impact sur le comportement

L'administration de mélatonine a principalement un effet sur le sommeil, mais comme nous avons vu précédemment, un mauvais sommeil chez les enfants avec TSA est associé à une hyperexcitabilité et une agressivité accrue. Ainsi, une amélioration de la qualité du sommeil nocturne est associée à des bénéfices qui surviendront au cours de la journée avec notamment une **amélioration des troubles du comportement externalisés**. (78)

L'impact d'une administration de mélatonine sur le comportement des enfants avec TSA a pu être évalué par le questionnaire des forces et des difficultés de l'enfant ou *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ). Il s'agit d'un questionnaire composé de 25 items complétés par les parents ou bien par l'enfant lorsqu'il en est capable, il prend notamment en compte les difficultés émotionnelles, les troubles de conduite, l'hyperactivité, les troubles de l'attention, le comportement en société etc. (81)

La *Figure 29* montre qu'après 13 semaines en double aveugle, **les comportements d'extériorisation en particulier ceux d'hyperactivité et de troubles de l'attention ont été améliorés** de manière significative avec la prise de mélatonine ( $p = 0,021$ ). (80)

Ainsi, la prise quotidienne de mélatonine chez les enfants avec TSA favorise un sommeil réparateur la nuit, et conduit à une amélioration des comportements de ceux-ci le jour.



*Figure 29 : Données cliniques du laboratoire Biocodex comparant l'évolution des comportements d'extériorisation lors d'une administration de Slenyto® versus placebo sur des enfants avec TSA (80)*

Suite à l'analyse de ces études Biocodex, le 26 juin 2019, la Commission de la Transparence conclut à un avis favorable à la prise en charge du Slenyto® dans le traitement des insomnies des enfants atteints de TSA. (82)

Nous venons donc de voir l'intérêt thérapeutique que peut apporter une prise de mélatonine à libération prolongée chez les enfants souffrant de TSA. Mais quelles sont les spécialités actuellement disponibles sur le marché en France ? Quelles sont leurs modalités de prescription, de dispensation et de remboursement ?

## D. Mélatonine en France et indication dans le TSA

### a. Histoire de la commercialisation

Actuellement, en France, la mélatonine synthétisée chimiquement est disponible dans les pharmacies d'officine sous forme de compléments alimentaires, de préparations magistrales ou de médicaments uniquement sur prescription médicale, mais cela n'a pas toujours été le cas.

En 2007, une spécialité contenant 2 mg de mélatonine en libération prolongée obtient l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) dans le cadre de la prise en charge de « l'insomnie primaire chez les patients de plus de 55 ans » (83). Cette spécialité s'appelle le Circadin®.

D'abord inscrite sur liste I des substances vénéneuse, en l'absence de preuve scientifique quant à sa dangerosité, le ministère de la santé décide le 23 septembre 2011 via un arrêté ministériel de classer la mélatonine sur liste II. Cet arrêté stipule que toute commercialisation de mélatonine sous forme de complément alimentaire est interdite. (84)

Finalement, face à un flou juridique, le 8 septembre 2015, un nouvel arrêté d'exonération autorise l'inclusion de la mélatonine dans les compléments alimentaires à une dose maximale de 1 mg, qui deviendra en 2017 1,9 mg. (83) Ainsi, aujourd'hui, la commercialisation de tout complément alimentaire contenant moins de 2 mg de mélatonine est autorisée « à titre nutritionnel ou physiologique ». (85)

## b. Spécialités en libre accès

### 1. Consommation et principales indications

D'après l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), 1,4 millions de boîtes de compléments alimentaires à base de mélatonine sont vendues chaque année en France. (85)

Cette forte consommation souligne l'importance de rappeler aux patients que la prise chronique d'un complément alimentaire à base de mélatonine n'est pas sans conséquence. En effet, une prise au long cours nécessite un avis médical et une surveillance accrue pour certaines catégories de population comme les femmes enceintes, les enfants, les personnes souffrant de troubles de l'humeur, d'épilepsie etc.

Les principales indications sont :

- Pour une spécialité contenant au moins 0,5 mg de mélatonine : une **atténuation des effets du décalage horaire**, en prenant un comprimé « avant le coucher le jour du voyage et les quelques jours suivants le jour d'arrivée à destination » (85)
- Pour une spécialité contenant 1 mg de mélatonine : une **réduction du temps d'endormissement**. Le patient devra la consommer environ 30 minutes avant le coucher pour obtenir l'effet souhaité. (85)

### 2. Des spécialités à « partir de 12 ans »

Il n'existe aucun complément alimentaire à base de mélatonine proposé en automédication pour les enfants en pharmacie. En revanche, **certains compléments alimentaires peuvent être proposés dès l'âge de 12 ans**.

Voici une liste non exhaustive de différentes spécialités à base de mélatonine disponibles dès l'âge de 12 ans en libre accès dans les pharmacies de ville et montrant la diversité des formes galéniques, des associations et les différents dosages possibles :

- *Mag 2<sup>®</sup> sommeil* comprend un comprimé contenant **1,9 mg de mélatonine en libération immédiate**, associée à du magnésium marin et de la vitamine B6. Un autre comprimé sera pris de façon concomitante, contenant de la valériane, du pavot de Californie et de la mélisse. (86)



- *Santarôme Phyto<sup>®</sup> sommeil 8h* présente de la mélatonine dosée à **1,85 mg sous forme d'ampoule buvable** associée à de la valériane, passiflore, pavot de Californie et du tilleul. (87)



- *Pâte suisse<sup>®</sup> Bonne Nuit* propose de la mélatonine dosée à **1 mg sous forme de gomme à mâcher**, associée à de l'huile de fleur d'oranger et des extraits de romarin. (88)



- *Lehning<sup>®</sup> sommeil jour & nuit* contient 1 gélule bio pour le jour à base d'actifs naturels pour préparer un bon sommeil et éviter le stress, et **1 gélule non bio pour le soir contenant 1,9 mg de mélatonine** associée au basilic, à la passiflore et à l'eschsoltzia. (87)



- *Arkorelak<sup>®</sup> sommeil fort 8h* : contient un comprimé en bicouche composé d'une couche à libération rapide de mélatonine et **l'autre à libération prolongée**. Au total, il y a 1,9 mg de mélatonine associé à des extraits de valériane, passiflore, eschscholtzia et vitamine B6. Utilisable à partir de 15 ans. (87)



Nous pouvons alors nous demander s'il est intéressant de proposer de telles spécialités aux adolescents souffrant de TSA. En pratique, ce type de patient est suivi par des pédopsychiatres qui orienteront vers une prise en charge personnalisée notamment au niveau du dosage de mélatonine, et ce seront **principalement des spécialités sur ordonnance** qui leur seront prescrits.

Bien qu'ils soient autorisés dès l'âge de 12 ans, ces compléments alimentaires à base de mélatonine seront majoritairement proposés aux adultes. En effet, l'hygiène du sommeil reste la base de la prise en charge de l'insomnie chez les enfants en bonne santé. Cependant dans certains cas, la mélatonine pourrait être intéressante, bien que nous manquions encore de recul à l'heure actuelle sur l'innocuité à long terme sur ce type de population. (89)

### c. Spécialités sur ordonnance ayant l'indication dans le TSA

A ce jour, en France, trois médicaments contenant de la mélatonine sont disponibles : une préparation magistrale et deux spécialités commercialisées. Ces trois types de produits auront une indication dans les troubles du sommeil chez les enfants souffrant de TSA mais présentent des particularités notamment au niveau des conditions de commercialisation et de remboursement.

## 1. Circadin®

### *iii- Présentation du médicament*



(90)

Le Circadin® contient **2 mg de mélatonine à libération prolongée**. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2007 dans plusieurs pays d'Europe dont la France. (83)

Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de l'insomnie primaire chez les patients de 55 ans ou plus. Par « primaire » l'EMA (European Medicines Agency) précise que « l'insomnie n'est associée à aucune cause identifiée, notamment des causes médicales, mentales ou environnementales ». Le patient devra prendre un comprimé une à deux heures avant de se coucher. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à 13 semaines. (91)

L'intérêt du Circadin® est qu'il constitue une alternative intéressante à l'utilisation d'hypnotiques et de benzodiazépines. De plus, il n'aura pas d'effet rebond, de tolérance, de dépendance ou de syndrome de sevrage etc. (92)

Dans le cadre de son AMM, Circadin® n'est pas remboursé, et devra être à la charge du patient à raison d'une trentaine d'euros pour une boîte de 30 comprimés. (93)

#### *iv- Circadin® et sa RTU dans les TSA*

En 2015, une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) du Circadin® est octroyée pour la prise en charge des troubles du rythme veille-sommeil des enfants de 6 à 18 ans ayant « des troubles développementaux et des maladies neuro-génétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou **des troubles du spectre de l'autisme** ». (94)

En effet, face aux besoins d'une population pédiatrique n'ayant toujours pas de formulation à base de mélatonine approuvée, la HAS (Haute Autorité de Santé), en s'appuyant sur les données de la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) et de la NHS (National Health Service) du Royaume-Uni, conclut à un avis favorable le 8 juillet 2015 (95) pour la prise en charge des troubles du sommeil par le Circadin® à titre dérogatoire.

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) limite la prescription initiale de Circadin® dans le cadre de la RTU seulement aux pédiatres, neurologues et psychiatres, mais le renouvellement pourra se faire par n'importe quel médecin. La mention « prescription dans le cadre de la RTU » devra figurée sur l'ordonnance, et la délivrance pourra être réalisée en pharmacie de ville comme en pharmacie hospitalière. (95)

Ainsi, les enfants souffrants de trouble du spectre de l'autisme et ayant des troubles du sommeil notamment au niveau du rythme veille/sommeil, et ayant entre 6 et 18 ans pourront bénéficier de cette RTU. (96)

Actuellement, la RTU du Circadin® a été reconduite le 10 octobre 2018 et ceci pour 3 ans.

## 2. Slenyto®



(97)

Le 26 juin 2019, un nouveau médicament obtient l'AMM dans la prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants de 2 à 18 ans atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) associé ou non à un syndrome de Smith-Magenis (82) : il s'agit du **Slenyto®** contenant de la mélatonine à libération prolongée dosée à 1 mg ou 5 mg.

La Commission de Transparence de la HAS a attribué au Slenyto® un **SMR** (Service médical rendu) **élevé**, c'est-à-dire une efficacité importante, une utilité élevée, et un **ASMR** (Amélioration du Service Médical Rendu) **faible** ce qui signifie que le Slenyto® n'apporte pas un progrès thérapeutique majeur. (82)

La HAS prend soin de préciser que le Slenyto® vient « en complément de la poursuite d'hygiène de facilitation du sommeil », et c'est seulement lorsque ces mesures d'hygiène ont été insuffisantes que le médicament est prescrit. De même que pour le Circadin®, le Slenyto® devra être prescrit initialement par un neurologue, un pédiatre ou un psychiatre.

**Actuellement, sur le marché, seul le Slenyto® possède une AMM spécifique dans la prise en charge de l'insomnie chez les enfants à partir de 2 ans présentant un trouble du spectre de l'autisme.**

Il est important de noter que les études présentent des données cliniques sur une prise quotidienne pendant deux ans, au-delà, nous ne disposons pas de données à l'heure actuelle. A noter, la prise de Slenyto® doit être réévaluée tous les 6 mois. (80)

Le prix d'une boîte de 60 comprimés dosés à 1 mg est fixé à 38,98 € (TTC) alors qu'une boîte de 30 comprimés de 5 mg coûte 99,71 € (TTC). (98) Ce médicament est inscrit sur la liste des spécialités remboursables et est agréé aux collectivités.

### 3. Préparations magistrales

D'après l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique, « *Les préparations magistrales sont réalisées pour un patient déterminé et selon une prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée* » (99), elles peuvent être préparées par une pharmacie de ville ou par une pharmacie hospitalière.

L'ANSM informe les prescripteurs et les pharmaciens que « *La réalisation de préparations à base de mélatonine est à réserver aux patients ne pouvant recevoir la spécialité Circadin dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).* » (100)

Ainsi, les enfants avec TSA ne pouvant pas recevoir de Circadin® dans le cadre de la RTU, pourront se voir prescrire des préparations magistrales à base de mélatonine. Les préparations nécessitent au même titre que le Circadin®, une ordonnance médicale, et seront réalisées par des pharmacies préalablement autorisés par l'ARS (Agence régionale de Santé). (101)

Ces préparations contiennent un dosage en mélatonine pouvant aller de 0,5 mg jusqu'à 10 mg, mais il sera adaptable et déterminé par le médecin en fonction du patient. Elles contiennent de la **mélatonine à libération immédiate**. Le coût sera totalement à la charge du patient. (102)

En dehors de ces modalités de RTU, d'AMM, qu'est-ce qui différencie réellement le Slenyto® du Circadin® ? Ont-ils tous les deux leur place dans l'arsenal thérapeutique ? Quand est-il des préparations magistrales ? Présentent-ils la même efficacité ?

## E. Comparaison des différentes spécialités de mélatonine ayant une indication chez les enfants atteints de TSA

### a. Comparaison entre préparations magistrales à libération immédiate et spécialités à libération prolongée

#### 1. Les avantages d'une préparation magistrale

Les préparations magistrales sont bien souvent une nécessité en pédiatrie, car beaucoup de spécialités médicamenteuses n'ont pas l'indication chez l'enfant, et parfois il n'existe pas de forme galénique adaptée à ce type de population.

En France, de par des normes pharmaceutiques strictes, notamment au niveau de la fabrication de ces préparations, il est garanti auprès des patients une certaine sécurité, accessibilité et traçabilité.

Comme cité précédemment, des préparations magistrales contenant de la mélatonine à libération immédiate sont parfois prescrites pour les enfants, elles peuvent notamment se présenter sous forme de gélules, de suspension buvable permettant ainsi **d'éviter d'écraser les comprimés du Circadin®**, qui trop volumineux, ne peuvent être pris tel quel par les enfants.

Les préparations permettent ainsi d'**adapter la galénique en fonction de l'enfant** ce qui peut considérablement **augmenter l'observance** notamment en facilitant la déglutition, et ainsi l'efficacité du médicament. En effet, les enfants avec TSA ont souvent encore plus de difficultés à prendre un traitement que les enfants au développement typique et pouvoir choisir la couleur, la taille des gélules, le goût, une facilité d'ouverture peut s'avérer être d'une utilité précieuse. (101)

Ces préparations pédiatriques présentent également un intérêt au niveau **de l'adaptation du dosage en mélatonine en fonction de l'âge et du poids** du patient, ce qui n'est pas possible avec des spécialités commercialisées sous forme de comprimés comme le Circadin®. (101)

La libération immédiate est utile **lorsqu'il s'agit essentiellement de difficultés à l'endormissement.**

## 2. Les limites d'une libération immédiate

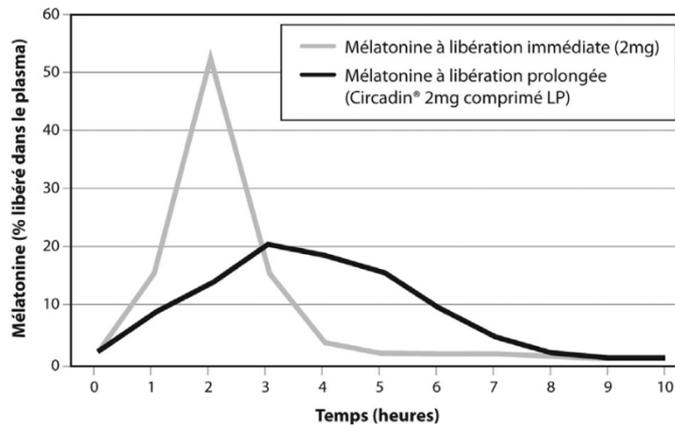
Circadin® et Slenyto® ont pour particularité de mimer la sécrétion endogène de mélatonine, notamment par une libération prolongée alors que les préparations magistrales contiennent de la mélatonine en libération immédiate. Or, il est démontré que c'est par une libération lente, en plusieurs heures, qu'on se rapproche le plus de la sécrétion naturelle de mélatonine (*Figure 30*). (91)(80)

La mélatonine à libération immédiate a une demi-vie très courte d'environ 30 minutes (103), de ce fait elle ne sera utile que momentanément, lorsque l'on doit par exemple envoyer un « signal » à l'horloge biologique afin qu'elle se resynchronise notamment en cas de *jet lag* comme l'explique le Dr Maria-Antonia Quera Salva, neurologue spécialiste des troubles du sommeil et de la vigilance. (104)

**Aucun effet thérapeutique significatif** n'a été démontré dans l'insomnie primaire. En effet, bien que la libération immédiate présente un intérêt sur la latence d'endormissement, elle n'aurait aucun impact sur le maintien du sommeil, le temps total de sommeil et sur le comportement des enfants. (78)(92)

A contrario, la mélatonine à libération prolongée améliore nettement la qualité du sommeil, la vigilance, le comportement au réveil et diminue la latence à l'endormissement. La forme LP respecte l'architecture du sommeil et présente un profil de tolérance favorable chez les patients. (92)(103)

Nous voyons ainsi les limites des préparations magistrales, qui en gélules ou en sirops ne permettent pas de libération prolongée de mélatonine.



*Figure 30 : Comparaison des profils plasmatiques de la mélatonine après administration de mélatonine à libération immédiate et de mélatonine à libération prolongée (92)*

b. Comparaison entre deux spécialités à libération prolongée : Slenyto® et Circadin®

1. Forme galénique

v- *Libération prolongée*

Slenyto® et Circadin® contiennent tous deux de la mélatonine à libération prolongée donc en théorie, l’impact sur l’amélioration clinique de la qualité du sommeil devrait être similaire. En pratique, aucune étude ne compare ces deux spécialités et nous ne sommes pas en capacité de dire laquelle des deux serait plus efficace.

Les données d’efficacité publiées par la HAS lors de la commission de transparence sur le Circadin® indique que celui-ci améliore significativement la latence d’endormissement et le maintien du sommeil permettant ainsi une amélioration de l’état de santé ou une diminution de sa dégradation des enfants avec troubles autistiques au même titre que le Slenyto® apparu plus tardivement. (94)

L’avantage d’une libération prolongée est qu’une **seule prise quotidienne sera nécessaire**, ce qui est intéressant chez une population pédiatrique pour qui l’observance et l’assiduité des prises peuvent être compliquées. (80)

## *vi- Taille des comprimés*

Alors que la taille des comprimés de Circadin® est de 8 mm de diamètre, celle des **comprimés de Slenyto® est de 3 mm de diamètre** soit environ 2,6 fois plus petite pour le Slenyto®. Cela en fait des « mini-comprimés » qui seront beaucoup plus faciles à avaler pour les jeunes enfants ce qui va considérablement améliorer leur prise. (82)

En effet, la taille conventionnelle des comprimés de Circadin® conduit souvent les parents à couper les comprimés afin de faciliter la prise, ce qui impacte directement l'enrobage de ceux-ci et donc la libération prolongée attendue sur ce médicament.

### 2. Dosage et posologie

Circadin® ne possède qu'un seul dosage : 2 mg de mélatonine LP. Slenyto®, quant à lui, en possède deux : **1 mg ou 5 mg de mélatonine LP**. Il est ainsi plus facile d'adapter une posologie avec le Slenyto® en faisant différentes combinaisons : 2 x 1 mg, 1 x 5 mg, 2 x 5 mg. (80)

Les recommandations posologiques pour le Circadin®, dans le cadre de sa RTU, sont de **4 à 6 mg par jour** en une prise, une heure avant le coucher et avant le repas. « Il est conseillé de procéder à une titration progressive en fonction de l'efficacité et de la tolérance » soit « 2 mg/j pendant une semaine, puis 4 mg/j pendant une semaine, puis 6 mg/j ». (94)

Slenyto® a une dose initiale recommandée de **2 mg** qui peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de **10 mg** en une prise journalière, 30 minutes à 1 heure avant le coucher. (82) On remarque qu'il n'existe pas de comprimé dosé à 2 mg bien que la posologie initiale soit de 2 mg, ce qui nécessite la prise de deux comprimés de 1 mg.

Ainsi, bien que contenant le même principe actif, Slenyto® et Circadin® diffèrent de par leur galénique et leur dosage. **Or chez une population pédiatrique, qui de plus est souffrante de TSA, une forme galénique adaptée et une posologie modulable semblent primordiales afin d'améliorer l'observance thérapeutique et la réponse clinique.**

### 3. Tranche d'âge concernée

La tranche d'âge pédiatrique diffère entre le Circadin® et le Slenyto®. En effet, la RTU du Circadin® ne concerne que les enfants de **6 à 18 ans**, créant ainsi un besoin médical pour les enfants jusqu'à 6 ans. Quelques années plus tard, Slenyto® obtient l'AMM avec une indication **dès l'âge de 2 ans jusqu'à 18 ans**. Ceci peut s'expliquer notamment par sa galénique plus adaptée comme cité précédemment. (82)

### 4. Taux de remboursement

Du fait de leur statut différent, les spécialités Slenyto® et Circadin® ne sont pas soumis aux mêmes règles de remboursement. La RTU fait du Circadin® un médicament pris en charge à hauteur de 800 € par an et par patient par l'Assurance Maladie, alors que le Slenyto®, avec son AMM sera pris en charge à 65 % par l'Assurance Maladie, les 35 % restants dépendront de la mutuelle du patient. (96)

## c. Commun aux différentes spécialités

### 1. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses ont été mis en évidence lors de l'utilisation de mélatonine chez l'adulte, on suppose donc qu'elles sont superposables à l'enfant.

La mélatonine est métabolisée principalement par le cytochrome P450 et plus particulièrement par les **enzymes CYP1A**. Ainsi, toutes les substances agissant sur ces enzymes CYP1A seront susceptibles d'interagir avec la mélatonine. Il est donc **déconseillé d'associer la mélatonine avec** : la Fluvoxamine, les benzodiazépines, les hypnotiques autres que benzodiazépines, la Thioridazine et l'Imipramine ou bien encore avec de l'alcool.

Le tabac, la Rifampicine et la Carbamazépine sont des inducteurs enzymatiques qui, s'ils sont pris de façon concomitante avec la mélatonine pourront entraîner une **diminution de sa concentration plasmatique et donc de son efficacité**.

A l'inverse, la Cimétidine, les œstrogènes et les quinolones sont des inhibiteurs enzymatiques qui vont donc inhiber les enzymes métabolisant la mélatonine, empêchant sa dégradation. Ainsi, ces associations peuvent entraîner une **augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine et un risque d'augmentation de ses effets indésirables**.

Enfin, les AINS (Anti-inflammatoire non stéroïdiens) comme l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique et les  $\beta$ -bloquants doivent être évités le soir car ils peuvent modifier la sécrétion endogène de mélatonine. (80)

## 2. Effets indésirables

De manière générale, la mélatonine est très bien tolérée par les enfants et on obtient de bons résultats, la balance bénéfices/risques est en faveur des bénéfices. Mais les données issues des études cliniques sur le Slenyto<sup>®</sup> rapportent quelques effets indésirables, parmi les plus fréquents, nous retrouvons : **la somnolence, la fatigue, des sautes d'humeur, des céphalées, une irritabilité, une agressivité et une obnubilation**.

Il est important de relever qu'avec la mélatonine, **aucun syndrome de sevrage, ni d'effet rebond, ni d'accoutumance** n'a été observé à l'arrêt du traitement. L'effet thérapeutique est similaire quel que soit l'âge du patient. (82)

D'après le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, seulement 3 cas d'effets indésirables ont été notifiés au cours des dix dernières années sur la région Nouvelle-Aquitaine. Il s'agissait de cas non graves dont les effets recensés étaient : réactions cutanées, nausées, vomissements et hyponatrémie.

Nous pouvons en déduire que le Slenyto<sup>®</sup> présente un bon profil de tolérance.

d. Synthèse via un tableau comparatif

	<b>Préparations magistrales à base de mélatonine</b>	<b>Circadin®</b>	<b>Slenyto®</b>
<b>(+)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adaptation de la galénique à la population pédiatrique : sirop, gélule</li> <li>▪ Adaptation du dosage en fonction de l'enfant</li> <li>▪ Meilleure observance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mélatonine en LP</li> <li>▪ Adaptée pour une tranche d'âge plus élevée</li> <li>▪ Prise en charge par la sécurité sociale pour un montant maximal de 800 € par an et par patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mélatonine en LP</li> <li>▪ Adaptation de la galénique à la population pédiatrique avec des comprimés de petite taille</li> <li>▪ 2 dosages disponibles</li> <li>▪ AMM dès l'âge de 2 ans</li> <li>▪ Prise en charge à 65% par la sécurité sociale</li> </ul>
<b>(-)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LI et pas LP : ne mime pas la sécrétion naturelle de la mélatonine, demi-vie très courte</li> <li>▪ Pas d'intérêt démontré dans l'insomnie primaire</li> <li>▪ Pas de prise en charge par la sécurité sociale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non adapté à la population pédiatrique : comprimés de grande taille</li> <li>▪ 1 seul dosage disponible</li> <li>▪ RTU seulement à partir de 6 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas de dosage à 2 mg alors qu'il s'agit de la posologie initiale</li> <li>▪ Coût élevé : boîte de 60 1mg à 38,98 € et boîte de 5mg à 99,71 €</li> </ul>
<b>Points communs</b>	Effets indésirables : somnolence, fatigue, sautes d'humeur, céphalée, agressivité, irritabilité, obnubilation Sans accoutumance		

## F. Conseils hygiéno-diététiques à associer

Les médicaments à base de mélatonine sont prescrits chez les enfants avec TSA lorsque les mesures d'hygiène n'ont pas été suffisantes, nous allons les citer brièvement. Ces mesures pourront par ailleurs être rappelées au comptoir par le pharmacien d'officine lors de la délivrance de mélatonine.

Il est important de **mettre en place un environnement propice au sommeil**. La chambre doit être calme, sans bruit car les enfants avec TSA y sont particulièrement sensibles. La température doit être entre 18 et 20°C, la chambre doit être sombre avec possibilité de mettre une veilleuse. (78)

Établir **un rituel du coucher** est intéressant pour que l'enfant autiste apprenne à identifier le moment où il doit dormir, ce rituel doit être calme et apaisant. Par exemple, 15 à 30 minutes avant l'heure du coucher, l'enfant pourra faire successivement les tâches suivantes : mettre son pyjama, aller aux toilettes, se laver les mains, se brosser les dents, boire de l'eau, lire une histoire, se coucher et dormir. (105)

**Maintenir des heures régulières de coucher et de lever**, associé à un dîner à distance du coucher et à la même heure chaque jour, permet de maintenir une routine et aide à l'endormissement. (78)

Pour finir, le sommeil peut également être favorisé par une **activité physique** au cours de la journée, mais il faut que celle-ci se termine au moins 2 heures avant le coucher. Les siestes de fin d'après-midi et la consommation de boissons excitantes doivent être évitées. (105)

## G. Fiches conseils délivrance Slenyto<sup>®</sup> à l'officine

La récente commercialisation du Slenyto<sup>®</sup> m'a conduit à proposer une fiche conseil sur laquelle les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie pourront se référer lorsqu'ils délivreront ce médicament à l'officine.

En tant que pharmacien d'officine, j'ai conscience que l'arrivée d'un nouveau médicament suscite des questionnements tant du point de vue pharmaceutique qu'administratif. Ainsi, afin d'informer les professionnels de santé mais aussi de répondre aux questions des patients au comptoir, j'ai réalisé cette fiche informative sur le Slenyto<sup>®</sup>.

Il m'a semblé tout aussi pertinent de faire une seconde fiche conseil, mais cette fois-ci à destination des enfants atteints de TSA et de leurs familles afin de promouvoir l'adhésion thérapeutique.

A ce jour, ces fiches conseils restent en attente de validation par un groupe d'expert afin de pouvoir être diffusées.



VERSION PROJET

Document réalisé le  
04/09/2021  
Fiche d'information à  
destination des  
professionnels

## Fiche d'information - Mélatonine **SLENYTO®** A destination des pharmaciens de ville

### PRESENTATION DU SLENYTO®

Slenyto® est une spécialité à base de mélatonine à libération prolongée. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 1 mg ou 5 mg.

Il est indiqué dans le traitement de l'insomnie chez les enfants âgés de 2 à 18 ans ayant un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et/ou un Syndrome de Smith-Magenis.



### RECEVABILITÉ D'UNE ORDONNANCE DE SLENYTO®

Le pharmacien doit vérifier :

- L'âge du patient : pour que l'AMM soit respectée, l'âge doit être compris entre 2 et 18 ans
- Le prescripteur : la prescription initiale est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Le renouvellement peut être fait par tout médecin.
- La posologie : elle ne dépend pas du poids de l'enfant. La dose initiale est de 2 mg, elle peut ensuite être augmentée à 5 mg jusqu'à atteindre une dose maximale de 10 mg en une prise unique le soir.
- Les interactions médicamenteuses : la Fluvoxamine, les benzodiazépines, les hypnotiques autres que les benzodiazépines, la Thioridazine, l'Imipramine et l'alcool sont déconseillés.

### AU NIVEAU ADMINISTRATIF

- Le Slenyto® figure sur la Liste I.
- Il est remboursé à 65 % par l'Assurance Maladie.
- Le prix d'une boîte de 60 comprimés de Slenyto® 1 mg est de 38,98 € (prix public TTC).
- Le prix d'une boîte de 30 comprimés de Slenyto® 5 mg est de 99,71 € (prix public TTC).

### CONSEILS À DONNER AU PATIENT

- Prendre le comprimé 30 minutes à 1 heure avant d'aller se coucher, pendant ou après le repas.
- Pour faciliter la déglutition du comprimé, il est possible de le prendre avec de la nourriture ou une boisson (compote, yaourt, glace, jus d'orange...). Si les comprimés sont mélangés à de la nourriture ou à des boissons, le mélange doit être pris immédiatement et ne doit pas être conservé. Les comprimés ne doivent en aucun cas être écrasés, cassés ou mâchés du fait de la libération prolongée.
- En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci peut être rattrapé avant l'endormissement le soir même. Passé ce délai, il faudra attendre la prise suivante le lendemain soir.
- Il est possible d'observer des effets indésirables tels que de la somnolence et de la fatigue.
- Rassurer le patient en lui disant qu'il n'y a aucune accoutumance et ni de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.



VERSION PROJET

# MELATONINE SLENYTO<sup>®</sup>

Document réalisé le  
04/09/2021  
Fiche d'information à  
destination des patients

**Kesako ?**



## SLENYTO<sup>®</sup> c'est quoi?

C'est un médicament, un petit comprimé, qui contient une molécule appelée la mélatonine qui te permettra de mieux dormir.



## Quand dois-je prendre le SLENYTO<sup>®</sup>?

Le comprimé se prend une fois par jour, le soir, 30 minutes avant d'aller se coucher.



## Comment je peux le prendre ?

Tu peux l'avaler avec une boisson ou de la nourriture : yaourt, glace, jus d'orange...



Tu ne dois pas : écraser, casser, ou mâcher le comprimé. Si les comprimés sont mélangés à de la nourriture ou à des boissons, le mélange doit être pris immédiatement et ne doit pas être conservé.



## Et si je l'oublie ?

Si tu t'en rends compte avant de t'endormir, tu peux le prendre de suite. Si tu ne le prends pas, tu attendras la prise suivante le lendemain soir.



A.GIRARD, M.TIDJDITI

## Conclusion

A travers ce travail, nous avons pu saisir la place de la mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil des enfants atteints de TSA. En effet, plusieurs études ont montré les bénéfices qu'apporte une prise quotidienne de mélatonine aux enfants avec TSA tant du point de vue du sommeil qu'au niveau comportemental.

Aujourd'hui, plusieurs traitements à base de mélatonine peuvent être proposés aux enfants autistes. L'analyse comparative réalisée met en lumière les avantages et les inconvénients des préparations magistrales et des spécialités commercialisées. Parmi ces traitements, le Slenyto® récemment commercialisé, a montré son intérêt chez les patients présentant un TSA notamment par sa forme galénique adaptée.

Aussi, comme pour chaque thérapeutique nouvellement commercialisée, le pharmacien d'officine doit s'informer, enrichir ses connaissances afin de pouvoir répondre à la demande des patients, de garantir une bonne dispensation et de délivrer les conseils adaptés. Dans une démarche d'amélioration de la prise en charge des patients en ambulatoire, 2 fiches conseils sur le Slenyto® ont été réalisées : l'une à destination des patients et familles de patients, la seconde aux pharmaciens d'officine.

D'ici quelques années, nous pourrions être amenés à voir de plus en plus de prescriptions à base de mélatonine notamment pour la prise en charge des troubles du sommeil associés à certaines pathologies psychiatriques telles que la bipolarité, la dépression ou bien encore la schizophrénie.

## Bibliographie

1. Luppi P-H. Sommeil : Faire la lumière sur notre activité nocturne [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
2. Léger D, Richard JB, Metlaine A, Bayon V, Beck F. Déterminants professionnels et conséquences sur le risque accidentel d'un sommeil trop court (inférieur à 6heures). Enquête chez 1004 jeunes adultes de 25 à 45ans. Arch Mal Prof Environ. juin 2016;77(3):535-78.
3. Léger D, Bourdillon F. Le temps de sommeil en France / Sleep Time in France. Bull Épidémiologique Hebd - Santé Publique Fr. 12 mars 2019;(8-9):30.
4. Dauvilliers Y, Billiard M. Chapitre 1 - Sommeil normal. In: Billiard M, Dauvilliers Y, éditeurs. Les troubles du sommeil (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 7 juill 2021]. p. 3-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294710254000014>
5. Touitou Y. À propos du système circadien chez l'homme : de l'horloge interne à la sécrétion de mélatonine. Ann Pharm Fr. sept 2016;74(5):331-4.
6. Malhouroux J. Impact de la mélatonine sur le rythme veille/sommeil et sa place dans l'arsenal thérapeutique contre l'insomnie [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Poitiers; 2020.
7. Dufau C. Rôles physiologiques et potentialités thérapeutiques de la mélatonine chez l'homme [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Bordeaux; 2004.
8. Institut national du sommeil et de la vigilance. Sommeil un carnet pour mieux comprendre [Internet]. 2010 [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sommeil\\_un\\_carnet\\_pour\\_mieux\\_comprendre.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sommeil_un_carnet_pour_mieux_comprendre.pdf)
9. Dauvilliers Y, Billiard M. Aspects du sommeil normal. EMC - Neurol. 1 oct 2004;1(4):458-80.
10. Clément O, Sapin E, Fort P, Luppi P-H. Le sommeil paradoxal : son contrôle par l'hypothalamus. Médecine Sommeil. mars 2013;10(4):146-54.
11. Mongrain V. Rythmes circadiens et mécanismes homéostatiques de récupération chez des personnes de type matinal ou vespéral [Thèse de doctorat en Sciences Neurologiques]. Montréal; 2006.
12. Cenas. Les différentes phases de sommeil - Centre du sommeil CENAS [Internet]. Cenas. 2014 [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/le-sommeil/comprendre-le-sommeil/phases-du-sommeil/>
13. Putois B, Challamel M-J, Franco P. Le sommeil, un allié de l'apprentissage. Rev Santé Sc Univ. janv 2015;6(31):23-6.

14. Leproult R, Copinschi G. Chapitre 31 - Fonction endocrino-métabolique et sommeil. In: Billiard M, Dauvilliers Y, éditeurs. Les troubles du sommeil (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 13 juill 2021]. p. 363-75. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294710254000312>
15. Louiset E. Perturbation du rythme circadien du cortisol. *Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr.* juin 2009;11(3):5.
16. Viot-Blanc V. Le manque de sommeil favorise-t-il l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires ? *Médecine Sommeil.* janv 2010;7(1):15-22.
17. Fédération Française des Diabétiques. Les liens entre le diabète et le sommeil [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/diabete-et-sommeil>
18. Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, et al. Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Med.* oct 2008;9(7):745-52.
19. Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. *Sleep.* 1 sept 2015;38(9):1353-9.
20. Berticat C, Thomas F, Dauvilliers Y, Jaussent I, Ritchie K, Helmer C, et al. Excessive daytime sleepiness and antipathogen drug consumption in the elderly: a test of the immune theory of sleep. *Sci Rep.* 21 mars 2016;6(1):23574.
21. Paquereau J. Sommeil et stress. *Inst Natl Sommeil Vigil.* 2020;16.
22. Royant-Parola S. Insomnie et dépression. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* avr 2012;170(3):198-201.
23. Sadeghmousavi S, Eskian M, Rahmani F, Rezaei N. The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* déc 2020;17(1):289.
24. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 1 nov 2014;146(5):1387-94.
25. Morin CM, Bélanger L. Chapitre 9 - Insomnie chez l'adulte. In: Dauvilliers Y, éditeur. Les Troubles du Sommeil (Troisième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 16 juill 2021]. p. 111-27. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294748929000096>
26. Rey M, Royant-Parola S. Les insomnies à la lumière de la nouvelle classification internationale des troubles du sommeil. *Médecine Sommeil.* mars 2007;4(11):41-3.
27. Weick D. Le sommeil de l'enfant et ses troubles: reconnaissances et pratiques des professionnels de santé: enquête auprès des médecins généralistes de Savoie [Thèse de doctorat en Médecine]. Grenoble; 2008.

28. Picard A. Trouble du sommeil chez l'enfant et l'adolescent: Descriptions des troubles, conséquences sur les apprentissages. *Lett Enfance Adolesc.* 2008;71(1):53-62.
29. Franco P, Challamel M-J, Konofal E, Putois B, Lecendreux M. Chapitre 25 - Pédiatrie et sommeil. In: Dauvilliers Y, éditeur. *Les Troubles du Sommeil (Troisième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 16 juill 2021]. p. 375-403. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294748929000254>
30. Léger D, Quera-Salva M-A, Gronfier C. Chapitre 15 - Troubles du rythme circadien veille-sommeil. In: Dauvilliers Y, éditeur. *Les Troubles du Sommeil (Troisième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 19 juill 2021]. p. 195-210. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294748929000151>
31. Villette M. *La mélatonine : un somnifère naturel ?* [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Lille 2; 2017.
32. Léger D. Horloge biologique et rythme veille/sommeil. In: *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2005.
33. Larousse. Localisation de l'épiphyse [Internet]. Larousse. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/epiphyse/12868>
34. Ménard C. *Mélatonine, agonistes mélatoninergiques et luminothérapie dans les troubles du sommeil et du décalage horaire* [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. [Nantes]; 2011.
35. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil.* janv 2009;6(1):12-24.
36. Challamel M-J, Clarisse R, Lévi F, Laumon B, Testu F, Touitou Y. Rythmes de l'enfant : De l'horloge biologique aux rythmes scolaires [Internet]. INSERM. 2001 [cité 27 juin 2021]. 123 p. Disponible sur: [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/178/expcol\\_2001\\_rythmes%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/178/expcol_2001_rythmes%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
37. Martin P. Rôle des systèmes mélatoninergiques dans les états dépressifs : aspects pharmacologiques et physiopathologiques. In: *La Lettre du Psychiatre.* Département de psychiatrie, hôpital Saint-Antoine, Paris; Collectif de recherche en santé publique et en thérapeutiques (CREST), centre hospitalier Paul-Guiraud, Villejuif.; 2008. p. 24-8.
38. Haffen E. Mesure des rythmes circadiens. *L'Encéphale.* 1 janv 2009;35:S63-7.
39. Best B. Melatonin [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://benbest.com/nutrceut/melatonin.html>
40. Duffy JF, Cain SW, Chang A-M, Phillips AJK, Münch MY, Gronfier C, et al. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 sept 2011;108 Suppl 3:15602-8.

41. Gronfier C. Hommes et femmes : à chacun son horloge... [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2011 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/hommes-et-femmes-a-chacun-son-horloge/13656/>
42. Gronfier C, Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL). Chronobiologie - Les 24 heures chrono de l'organisme [Internet]. Inserm. 2018 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>
43. Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. *Médecine Sommeil*. 1 janv 2009;6(1):3-11.
44. Y. Touitou. A propos du système circadien chez l'homme : de l'horloge interne à la sécrétion de mélatonine. In: *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Unité de chronobiologie, Fondation A.-de-Rothschild, 25, rue Manin, 75019 Paris, France; 2016. p. 331-4.
45. Vincke N. Le sommeil diurne du travailleur nocturne : Étude de la variation quotidienne de son architecture par mesures répétées. *Médecine Sommeil*. 1 mars 2017;14(1):47-8.
46. Geoffroy PA, Micoulaud Franchi J-A, Lopez R, Schroder CM. Republication de : Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte : recommandations d'experts de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine Sommeil*. 1 sept 2020;17(3):195-209.
47. Rao ML, Gross G, Strebel B, Halaris A, Huber G, Bräunig P, et al. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 févr 1994;35(3):151-63.
48. Touitou Y. La mélatonine, pour quoi faire ? [Internet]. Académie Nationale de Médecine. 2005 [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-melatonine-pour-quoi-faire/>
49. Regrigny O. Mélatonine et Autorégulation du Débit Sanguin Cérébral [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. [Nancy]: Henry Poincare; 2000.
50. Schuster C. Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : les récepteurs MT1 et MT2. *J Société Biol*. 2007;201(1):85-96.
51. Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. *Ann Pharm Fr*. 1 nov 2005;63(6):385-400.
52. Hegron A. Implication des récepteurs de la mélatonine dans les troubles neurologiques et le diabète de type 2 et identification de régions clés du récepteur MT1 responsables de sa sélectivité fonctionnelle [Thèse de doctorat en biologie]. Université Paris-Saclay; 2018.
53. Cazeaud C. Mélatonine et associations [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Clermont Auvergne; 2019.
54. Bruguerolle B. Interactions de la mélatonine avec le système nerveux central. *L'Encéphale*. 1 oct 2006;32(5, Part 2):818-25.

55. Geoffroy PA. La mélatonine : traitement efficace ou poudre de perlimpinpin ? Médecine Sommeil. sept 2020;17(3):155-7.
56. P.A. Geoffroy, J.-A. Mixoulaud Franchi, R. Lopez, C.M. Schroder, Membres du consensus Mélatonine SFRMS. Republication de : Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte : recommandations d'experts de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). In: Médecine du sommeil. 2020. p. 195-209.
57. Rommelfanger J, Catala I. Prescrire la mélatonine dans les troubles psychiatriques : premières recommandations françaises [Internet]. Medscape. 2020. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3605699>
58. Livianos L, Sierra P, Arques S, García A, Rojo L. Is melatonin an adjunctive stabilizer? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(1):82-3.
59. Norris ER, Karen Burke, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord.* janv 2013;144(1-2):141-7.
60. Fava M, Targum SD, Nierenberg AA, Bleicher LS, Carter TA, Wedel PC, et al. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in Major Depressive Disorder (MDD): A possible role for neurogenesis in drug discovery. *J Psychiatr Res.* déc 2012;46(12):1553-63.
61. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cité 1 sept 2021];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009861.pub2/full>
62. Shamir E, Laudon M, Barak Y, Anis Y, Rotenberg V, Elizur A, et al. Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* mai 2000;61(5):373-7.
63. Abrial C, Kwiatkowski F, Chevrier R, Gachon F, Curé H, Chollet P. Potentiel thérapeutique de la mélatonine dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. *Pathol Biol.* juin 2005;53(5):265-8.
64. Mortezaee K, Najafi M, Farhood B, Ahmadi A, Potes Y, Shabeeb D, et al. Modulation of apoptosis by melatonin for improving cancer treatment efficiency: An updated review. *Life Sci.* juill 2019;228:228-41.
65. Autisme info service. Définition : autisme et trouble du spectre de l'autisme [Internet]. [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.autismeinfoservice.fr/informer/autisme/definition>
66. By American Psychiatric Association. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson. 2015. 1176 p.

67. Barthélémy C. Autisme : Un trouble du neurodéveloppement affectant les relations interpersonnelles [Internet]. 2018 [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>
68. Martin C, Pepa L, Lord C. Chapitre 3 - Diagnostic des troubles du spectre de l'autisme selon le DSM-5. In: Goldstein S, Ozonoff S, Crocq M-A, Boehrer AÉ, éditeurs. Evaluer les Troubles du Spectre de L'autisme [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 20 sept 2021]. p. 53-68. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294765742000037>
69. Demily C, Assouline M, Boddaert N, Barcia G, Besmond C, Poisson A, et al. Apports de la génétique au diagnostic des troubles du spectre autistique. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* oct 2016;64(6):395-401.
70. Ferhat A-T. Étude des bases neurobiologiques des troubles du spectre autistique: caractérisation comportementale et moléculaire de souris invalidées pour Shank3 [Thèse de doctorat de Neurobiologie]. Paris Diderot; 2018.
71. Gudsruk K, Kuo S-H, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A, Sonders MS, et al. Children with Autism Have Extra Synapses in Brain [Internet]. Columbia University Irving Medical Center. 2014 [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cuimc.columbia.edu/news/children-autism-have-extra-synapses-brain>
72. Autisme info service. S'informer sur le trouble du spectre de l'autisme, ou TSA [Internet]. [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.autismeinfoservice.fr/informer/autisme/tsa>
73. Ha C, Chee CC. Prévalence des troubles du spectre de l'autisme / Prevalence of Autism Spectrum Disorders. *Bull Épidémiologique Hebd - Santé Publique Fr.* 10 mars 2020;(6-7):125-56.
74. Autisme et TED - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/autisme-troubles-envahissants-developpement.html>
75. Labbé SA. Trouble désintégratif de l'enfance - Trouble du spectre de l'autisme (TSA) - spectredelautisme.com [Internet]. spectredelautisme.com. 2020 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://spectredelautisme.com/trouble-du-spectre-de-l-autisme-tsa/trouble-desintegratif-enfance/>
76. Villard L, Roux J-C. Rett (syndrome de) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. 2017 [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/rett-syndrome/>
77. Schröder C, Tordjmann S, Franco P, Delorme R, Lecendreux M, Broquere M, et al. Troubles du spectre de l'autisme et maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adolescent. [Internet]. Le sommeil de l'enfant. 2019 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/en-savoir-plus/sommeil-et-handicap/troubles-du-spectre-de-lautisme-et-maladies-neurogenetiques-de-lenfant-et-de-ladolescent/>

78. Schröder C, Tordjman S, Franco P, Delorme R, Lecendreux M, Broquere M, et al. Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec trouble du spectre de l'autisme - Biocodex. 2019.
79. Autism Ontario. Problèmes de sommeil et troubles du spectre de l'autisme (TSA) [Internet]. 2020 [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.autismontario.com/>
80. Laboratoire Biocodex. Slenyto : Pensons à ses nuits - Brochure de la spécialité Slenyto. 2020.
81. Roskam I. Les questionnaires. In: L'évaluation du comportement chez le jeune enfant [Internet]. Wavre: Mardaga; 2016. p. 37-64. (PSY-Évaluation, mesure, diagnostic). Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-evaluation-du-comportement-chez-le-jeune-enfant--9782804703578-p-37.htm>
82. HAS : Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 26 juin 2019 de la HAS concernant le Slenyto. 2019.
83. Groupe d'experts de la conférence de consensus de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). LETTRE À LA RÉDACTION - A propos de l'avis de l'Anses sur les risques liés à la consommation de mélatonine. In: Médecine du sommeil. 2018. p. 92-4.
84. Mascret C. Le casse-tête de la mélatonine en France. Actual Pharm. 1 avr 2015;54(545):59-60.
85. Nau J-Y. Alerte (française) sur les risques de la mélatonine en vente libre. Rev Médicale Suisse. 25 avr 2018;
86. Mag 2 sommeil + mélatonine + actifs végétaux 30 comprimés [Internet]. Feelvie - Pharmacie de Roubaix. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://feelvie.pharmaroubaix.fr/produit/mag-2-sommeil-melatonine-actifs-vegetaux-30-comprimés>
87. Pharmacie du Bizet. LaSante.net : Pharmacie en ligne française [Internet]. LaSante.net. Disponible sur: <https://lasante.net>
88. Lehning Laboratoires [Internet]. Laboratoires Lehning. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.lehning.com/fr/>
89. Janjua I, Goldman RD. Utilisation de la mélatonine pour le sommeil chez les enfants en bonne santé. Can Fam Physician. avr 2016;62(4):179-81.
90. Circadin 2mg 30 comprimés Pharma GDD [Internet]. Pharma GDD. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/circadin-2mg-30-comprimés>
91. European Medicines Agency. Résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Circadin. 2010.
92. Quera-Salva M-A, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. L'Encéphale. 1 déc 2018;44(6):548-57.

93. Diaby O, Brun C, Barreteau H, Bloch V, Ducasse V, Veyrier M. État des pratiques d'utilisation de la mélatonine LP 2 mg en service de SSR (Soins de suite et réadaptation) de gériatrie. *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2019;54(1):86.
94. HAS : Haute Autorité de Santé. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Circadin (Mélatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. 2015.
95. Ordre National de l'ordre des pharmaciens. Meddispar - Médicaments à dispensation particulière [Internet]. Meddispar. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
96. Sécurité Sociale. l'Assurance Maladie. [ameli.fr](http://ameli.fr).
97. Biocodex. Biocodex France s'engage pour la santé avec passion et conviction - Biocodex France [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodex.fr/fr/>
98. VIDAL. e-Vidal [Internet]. Dictionnaire Vidal en ligne. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr>
99. République française. Article L. 5121-1. Code de la Santé Publique.
100. ANSM. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
101. Gaillard H. Les préparations magistrales en pédiatrie : prescrire en toute sécurité [Internet]. 2018 [cité 3 août 2021]. Disponible sur: [https://easypreppediatrie.fr/wp-content/uploads/2020/11/brochure\\_pediatrie-min.pdf](https://easypreppediatrie.fr/wp-content/uploads/2020/11/brochure_pediatrie-min.pdf)
102. Bienvenue au Préparatoire KERANGAL - Votre Préparatoire à RENNES [Internet]. préparatoire Kerangal. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <http://pharmacie-kerangal.com/preparatoire/>
103. Birden I. Intérêt de la mélatonine à libération prolongée dans l'insomnie primaire. Pro Aid Autisme [Internet]. *Journal International de Médecine*. 6 sept 2016 [cité 8 août 2021]; Disponible sur: <http://proaidautisme.org/2016/09/06/interet-de-la-melatonine-a-liberation-prolongee-dans-linsomnie-primaire-dr-isabelle-birden-journal-international-de-medecine/>
104. GHS Solutions interactives. Mélatonine à libération prolongée : ce qu'il faut savoir [Internet]. 2015 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: [http://www.jim.fr/e-docs/melatonine\\_a\\_liberation\\_prolongee\\_ce\\_quil\\_faut\\_savoir\\_2\\_\\_180799/document\\_jim\\_tube.phtml](http://www.jim.fr/e-docs/melatonine_a_liberation_prolongee_ce_quil_faut_savoir_2__180799/document_jim_tube.phtml)
105. Weiss SK, Malow BA. Conseils pour améliorer le sommeil des enfants avec des troubles du spectre de l'autisme - Guide pratique pour les parents. 2019.

**Titre :** La mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil des enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme

**Résumé :**

En France, selon les données de l'INSERM, 1 personne sur 3 est atteinte d'un trouble du sommeil. Dans le cadre de ma pratique officinale, les spécialités à base de mélatonine actuellement en plein essor, me conduisent à dispenser de plus en plus de conseils sur cette « hormone du sommeil ».

Une revue de la littérature a permis d'appréhender l'architecture du sommeil, les pathologies associées et l'intérêt de la mélatonine dans leurs prises en charge. Une cartographie des thérapeutiques à base de mélatonine disponibles sur le marché français a été réalisée et une analyse comparative de celles-ci a mis en lumière les spécificités de chacune.

Récemment, la spécialité SLENYTO<sup>®</sup>, a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement de l'insomnie des enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA). En effet, les troubles du sommeil des enfants atteints de TSA représentent un enjeu majeur dans leur prise en charge. Aussi, ce travail de thèse a conduit à l'élaboration de deux fiches conseils distinctes, l'une à destination des patients et de leurs familles, et la seconde aux pharmaciens de ville, afin de promouvoir le bon usage de cette spécialité dernièrement commercialisée.

**Mots clés :** Mélatonine – enfants – troubles du spectre de l'autisme – troubles du sommeil

---

**Title :** Melatonin in treating sleeping disorder among children suffering from Autism Spectrum Disorder

**Abstract :**

According to INSERM, 1 out of 3 people in France is suffering from sleeping disorder. The booming of melatonin-based treatments lead me to educate people coming to the pharmacy for advice on this ‘sleep hormone’.

Through a literature review, I investigated sleep architecture, its associated pathologies and the use of melatonin to heal them. I mapped the therapeutic treatments based on melatonin available on the French market and ran a comparative analysis to highlight their specificities.

SLENYTO® was recently authorized and put on the market for the treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD) among children. Treating sleeping disorder among them is indeed a step in caring for them. Finally, this thesis lead to the production of two advice sheets: one for patients and their families, the other for chemists, in order to promote the good use of this new treatment.

**Keywords :** Melatonin – children – Autism Spectrum Disorder – sleeping disorder

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :*

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

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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