



HAL
open science

Mélatonine et troubles du sommeil: apports et limites d'une supplémentation exogène

Sacha Mestanier

► **To cite this version:**

Sacha Mestanier. Mélatonine et troubles du sommeil: apports et limites d'une supplémentation exogène. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03643148

HAL Id: dumas-03643148

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03643148v1>

Submitted on 15 Apr 2022

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 2022

Thèse n°20

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MESTANIER Sacha

Né le 27 Décembre 1995 à TALENCE

Le 08 décembre 2021

MELATONINE ET TROUBLES DU SOMMEIL

Apports et limites d'une supplémentation exogène

Sous la direction de : Docteur Isabelle PASSAGNE

Membres du jury :

Pr Jean GUILLON, Professeur

Dr Isabelle PASSAGNE, Maître de conférences

Dr Jean-François CLAVE, Docteur en Pharmacie

Président

Directeur

Jury

Remerciements

A Madame Isabelle PASSAGNE,

Merci pour m'avoir suivi dans la réalisation de ce travail, pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet, pour votre disponibilité, votre patience, votre gentillesse, ainsi que pour vos nombreux enseignements tout au long de mon cursus, desquels je garde un excellent souvenir.

Au Professeur Jean GUILLON,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, ainsi que pour m'avoir suivi tout au long de mon cursus (du temps de la « Dream Team ») au cours duquel vous m'avez par ailleurs offert la possibilité d'effectuer un stage d'initiation à la recherche au sein de votre équipe. Merci à vous pour tous vos enseignements, y compris ceux de la première année, grâce auxquels j'ai eu la chance de pouvoir transmettre quelques astuces aux générations suivantes dans le cadre du tutorat.

A Monsieur Jean-François CLAVE, mais aussi aux autres pharmaciens titulaires de la Pharmacie de l'Alouette, Monsieur Pierre DEMEESTER, Monsieur Stéphane DUVERGER et Monsieur Frédéric DUFOUR,

Merci Monsieur CLAVE d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris le temps de relire mon travail. Mais aussi et surtout un immense merci à vous quatre pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe officinale depuis quatre ans déjà, merci de m'avoir accordé votre confiance, votre écoute et votre bienveillance en toute circonstance, de partager régulièrement votre bonne humeur, merci encore pour m'avoir transmis une partie de votre savoir et ainsi permis d'acquérir un certain nombre de compétences pratiques à vos côtés.

A toute l'équipe de la Pharmacie de l'Alouette,

Un grand merci à l'ensemble de la « Team Alouette », à tous ses membres présents et passés, merci de m'avoir tant appris (et de continuer à m'apprendre davantage chaque jour), merci pour votre perpétuel soutien, pour vos rires (mais aussi pour vos râleries) sans lesquels le quotidien au travail, aussi passionnant soit-il, ne serait pas le même.

A l'aimable patientèle de la Pharmacie de l'Alouette,

Un immense merci pour votre gentillesse sans faille, vos encouragements, et de me rappeler chaque jour pourquoi j'ai choisi d'exercer cette profession.

Aux équipes de la Pharmacie Goudounèche (ex-Pharmacie Nour), de la Pharmacie de la Rocade et de la Pharmacie de la Poste,

Merci à mes anciens collègues d'avoir contribué à ma formation pratique et pour tous les bons moments passés en votre compagnie. Un merci particulier à Monsieur Éric REUMAUX qui suit désormais mon parcours de très près depuis la fin de la faculté.

A ma famille,

Merci à vous, Papa et Maman, de m'avoir amené jusqu'ici, de m'avoir transmis vos valeurs et notamment celle du travail, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Merci à toi, mon petit frère Axel, de m'avoir soutenu (et supporté) durant ces deux années de rédaction dans les bons moments comme dans les périodes compliquées. Merci à la branche bourguignonne de la famille MESTANIER et à la belle-famille GUERIN pour votre soutien.

A mes amis,

Ma « deuxième famille » comme je l'appelle. Merci à tous mes amis, que l'on se soit rencontré à la fac, au lycée, au travail, amis d'enfance, amis d'amis, ou encore anciens voisins... Merci de m'avoir toujours soutenu, dans les bons moments comme dans les moments difficiles. Merci pour toutes ces belles années pharma, les heures passées ensemble (mais aussi les heures passées au téléphone), merci à vous pour toutes les incroyables aventures vécues en votre compagnie, merci d'avance pour toutes celles à venir.

A tous ceux qui nous ont quitté trop tôt mais qui aurait été convié à la soutenance,

Que vous fassiez parti de la famille ou non, merci d'avoir fait partie de ma vie, de m'avoir encouragé à avancer, et pour tous les moments qu'il nous a été donné de partager.

Table des illustrations

Figure 1 : N-acétyl-5-méthoxytryptamine, la "mélatonine"	15
Figure 2 : La glande pinéale ou épiphyse	16
Figure 3 : Biosynthèse de la mélatonine	17
Figure 4 : Principales voies de régulation physiologique de la sécrétion endogène de mélatonine.....	21
Figure 5 : Taux nocturnes de mélatonine selon les différents stades de la vie.....	22
Figure 6 : Effets de la prise d'un gramme de tryptophane à l'heure du coucher sur la sécrétion de mélatonine	25
Figure 7 : Evolution des taux de mélatonine en fonction du temps après administration de 200mg de caféine.....	28
Figure 8 : Inhibition de la production de la mélatonine après administration de Propranolol.....	30
Figure 9 : Evolution des taux de mélatonine en fonction du temps après consommation de marijuana	34
Figure 10 : Catabolisme de la mélatonine au niveau hépatique et cérébral	38
Figure 11 : Signalisation cellulaire de la stimulation des récepteurs MT1 et MT2.....	39
Figure 12 : Emplacements des électrodes et des sangles lors d'un examen de polysomnographie.....	45
Figure 13 : Schéma des différentes étapes du cycle du sommeil.....	46
Figure 14 : Tableau récapitulatif des différentes ondes cérébrales observables à l'EEG en fonction des différents stades de vigilance et de sommeil.....	48
Figure 15 : Exemple d'hypnogramme représentant l'évolution de l'activité cérébrale au cours d'une nuit de sommeil.....	49
Figure 16 : Comparatif entre l'hypnogramme d'un sujet jeune et celui d'un sujet âgé	51
Figure 17 : Variations des durées moyennes de sommeil en fonction de l'âge	52
Figure 18 : Modifications des variables physiologiques au cours du sommeil.....	56
Figure 19 : Modèle de régulation à deux processus ; évolution des processus homéostasique et circadien en fonction du temps.....	61
Figure 20 : Représentation graphique des trois principaux processus impliqués dans la régulation du rythme veille-sommeil	62
Figure 21 : Classification internationale des pathologies du sommeil (2005).....	63
Figure 22 : Indicateurs de sommeil parmi les 18,75 ans, selon le sexe ; Baromètre de Santé Publique France 2017	65

Figure 23 : Fréquence de l'insomnie chronique selon le sexe et l'âge ; Baromètre de Santé Publique France 2017	66
Figure 24 : Critères diagnostic du trouble d'insomnie chez l'adulte selon le DSM-V.....	68
Figure 25 : Troubles du rythme circadien veille-sommeil dus à un échappement pathologique à l'influence des synchroniseurs environnementaux	74
Figure 26 : Niveaux de consommation des benzodiazépines dans huit pays européens entre 2012 et 2015	76
Figure 27 : Evolution des niveaux de consommation des hypnotiques dans huit pays européens entre 2012 et 2015.....	77
Figure 28 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France ; classes thérapeutiques et demi-vie d'élimination	78
Figure 29 : Principales huiles essentielles indiquées dans les troubles mineurs du sommeil et leurs différentes possibilités d'utilisation.....	87
Figure 30 : Représentation de la croix de Hering	88
Figure 31 : Prise en charge homéopathique des insomnies d'endormissement.....	89
Figure 32 : Prise en charge homéopathique des parasomnies	90
Figure 33 : Effets d'une administration de mélatonine à 20h (vs placebo) sur la latence d'endormissement (A) et la latence d'apparition du stade 2 du sommeil lent (B).....	101
Figure 34 : Effets d'une administration de faibles doses de mélatonine 2h avant l'heure habituelle de coucher sur le sommeil de sujets d'âge moyen	102
Figure 35 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la mélatonine à libération immédiate (LI)	129
Figure 36 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la mélatonine à libération prolongée (LP).....	130
Figure 37 : Exemples de compléments alimentaires d'action rapide contenant de la mélatonine	132
Figure 38 : Exemples de profils plasmatiques obtenus après administration de différentes formes galéniques de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.....	133

Table des matières

Table des illustrations	6
Introduction.....	11
Partie I : Physiologie de la mélatonine chez l'Homme et caractéristiques pharmacologiques.....	13
1) Approche historique.....	13
2) Définition et structure chimique.....	14
3) Biosynthèse de la mélatonine et régulation de la sécrétion endogène	15
1. <i>Lieu de production et biosynthèse de la mélatonine</i>	15
2. <i>Principales voies de régulation physiologiques de la sécrétion endogène de mélatonine par la voie rétino-hypothalamique</i>	18
3. <i>Variations physiologiques de la sécrétion de mélatonine au cours de la vie</i>	21
4) Autres facteurs extrinsèques influençant la régulation physiologique.....	24
1. <i>Influence de la présence de différents nutriments au sein de l'alimentation</i>	25
2. <i>La caféine</i>	28
3. <i>Les médicaments : influence de différentes classes thérapeutiques</i>	29
4. <i>L'alcool</i>	32
5. <i>Le tabac</i>	33
6. <i>La Marijuana</i>	33
7. <i>Influence de la relaxation et de l'état de santé mentale</i>	35
5) Propriétés pharmacocinétiques.....	35
1. <i>Absorption et biodisponibilité lors d'une administration orale de mélatonine d'origine exogène</i>	35
2. <i>Distribution</i>	36
3. <i>Métabolisation / catabolisme, et excrétion</i>	37
6) Propriétés pharmacodynamiques et rôles physiologiques de la mélatonine	38
7) Conclusion.....	42
Partie II : Physiopathologie du sommeil et solutions thérapeutiques courantes.....	44
1) Physiologie du sommeil	44

1.	<i>Segmentation du sommeil : Les cycles du sommeil et leurs différents stades</i>	45
2.	<i>Variabilité interindividuelle de la durée de sommeil</i>	49
3.	<i>Rôles du sommeil et ses conséquences physiologiques</i>	53
4.	<i>Régulation du rythme veille-sommeil</i>	57
2)	Pathologies du sommeil : Description des différents troubles	63
1.	<i>Epidémiologie</i>	64
2.	<i>Insomnies</i>	68
3.	<i>Troubles du rythme circadien</i>	72
3)	Réponses thérapeutiques actuellement proposées dans la prise en charge des troubles du sommeil	75
1.	<i>Traitements allopathiques de référence</i>	75
2.	<i>Alternatives en phytothérapie et aromathérapie</i>	83
3.	<i>Alternatives homéopathiques</i>	88
4.	<i>Autres alternatives non-médicamenteuses et mesures hygiéno-diététiques</i>	91
4)	Conclusion	95
Partie III : Place de la mélatonine dans l'arsenal thérapeutique : apports et limites des différentes formes de mélatonine disponibles sur le marché pharmaceutique français dans la prise en charge des troubles du sommeil		
.....97		
1)	Cadre réglementaire de la mélatonine et allégations autorisées	97
2)	Effets thérapeutiques décrits lors d'une administration exogène sur l'organisme, et efficacité dans le traitement des troubles du sommeil	100
1.	<i>Etude clinique : Zhdanova et al. (1995)</i>	100
2.	<i>Etude clinique : Attenburrow et al. (1996)</i>	102
3.	<i>Données cliniques issues du RCP du médicament Circadin®</i>	103
4.	<i>Effets d'une administration exogène de mélatonine en dehors des heures habituelles de sommeil</i>	106
5.	<i>Avantages d'une supplémentation exogène en mélatonine par rapport à l'utilisation de molécules hypnotiques courantes</i>	106
3)	Effets indésirables imputables à la consommation de mélatonine par voie orale	108

1.	<i>Symptômes généraux</i>	109
2.	<i>Effets gastroentérologiques</i>	110
3.	<i>Effets cardiovasculaires</i>	111
4.	<i>Effets neurologiques</i>	112
5.	<i>Effets psychiatriques</i>	113
6.	<i>Effets dermato-allergologiques</i>	115
7.	<i>Effets uro-néphrologiques</i>	116
8.	<i>Effets sur les maladies inflammatoires et auto-immunes</i>	116
9.	<i>Effets sur le système respiratoire</i>	118
10.	<i>Effets sur le métabolisme du glucose et l'insuline</i>	118
11.	<i>Autres effets indésirables éventuels</i>	119
4)	Interactions médicamenteuses	120
5)	Toxicologie	122
6)	Populations sensibles et situations à risque, contre-indications formelles et relatives à une supplémentation en mélatonine	124
1.	<i>Grossesse et allaitement</i>	124
2.	<i>Enfants et adolescents</i>	125
3.	<i>Autres populations à risque</i>	125
7)	Différentes formes de compléments alimentaires contenant de la mélatonine	126
8)	Conclusion	134
	Conclusion générale	136
	Bibliographie	140
	Serment de Galien	154

Introduction

La mélatonine, aussi connue sous le nom d'« hormone » du sommeil, est une substance naturellement synthétisée chez l'Homme ainsi que chez de nombreux êtres vivants. Elle est de nos jours couramment utilisée au sein de nombreuses spécialités ayant pour vocation de promouvoir un sommeil de meilleure qualité. Cette molécule fait parfois l'objet de controverses au sein du corps médical en ce qui concerne son efficacité dans la prise en charge des patients souffrant de troubles du sommeil. Son utilisation a commencé à se démocratiser aux Etats-Unis depuis les années 1980-1990. En France, ce n'est que depuis 2015 que l'on retrouve des produits contenant de la mélatonine, disponibles en vente libre sans ordonnance, que ce soit en officine ou même au sein des grandes surfaces ou dans le commerce par correspondance, sous la forme de compléments alimentaires. Ces derniers sont depuis lors très en vogue et font l'objet d'une importante campagne marketing.

De nos jours, la demande de compléments alimentaires appartenant au secteur « stress-sommeil » au comptoir des officines ne cesse d'augmenter. En effet, plus d'un tiers de la population française déclare souffrir de troubles du sommeil. Cette hausse des demandes a été particulièrement notable au cours de la crise sanitaire liée au Covid-19, puisque plus de 40% des Français ont déclaré que le contexte sanitaire avait augmenté leur niveau de stress. Un quart des Français concernés par les troubles du sommeil ou du stress ont eu recours à des produits de santé naturels et des compléments alimentaires.¹

Cependant, la mélatonine commence à faire l'objet de controverses en France en termes d'innocuité au sein de la population tout venant, en particulier chez certaines populations non avisées. Il devient alors nécessaire d'informer les professionnels de santé du bon usage de ces produits pour en limiter l'utilisation inadéquate par certains groupes ciblés de patients.

Il est alors pertinent de se questionner, en l'état des connaissances actuelles, sur les bénéfices et les risques potentiels liés à une supplémentation en mélatonine d'origine exogène chez le sujet souffrant de troubles du sommeil, en particulier dans la mesure où cette substance est accessible au grand public.

Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons tout d'abord à la physiologie de la mélatonine endogène chez l'Homme ainsi qu'aux caractéristiques pharmacologiques de cette molécule. Ensuite, la physiopathologie du sommeil ainsi que les différentes approches thérapeutiques couramment utilisées, seront abordées. Enfin, la supplémentation en mélatonine sera mise en regard des autres thérapeutiques évoquées, afin de lui définir une place dans le panel thérapeutique en tenant compte des avantages et des inconvénients qu'elle comprend.

Partie I : Physiologie de la mélatonine chez l'Homme et caractéristiques pharmacologiques

Après une brève contextualisation historique, il convient tout d'abord de définir plus exactement ce qu'est la mélatonine, d'explicitier ses caractéristiques physiologiques notamment concernant ses rôles, son mode de production, son mécanisme de régulation, ainsi que ses caractéristiques pharmacologiques.

1) Approche historique

La mélatonine, vulgairement qualifiée aujourd'hui d'« hormone du sommeil », n'a été découverte qu'assez récemment, dans les années 1950. La mise en évidence de cette neurohormone est attribuée au dermatologue Aaron B. Lerner, chercheur à l'Université de Yale aux Etats-Unis. Ce dernier menait des recherches sur le vitiligo en se questionnant sur l'hormone responsable de la dépigmentation de la peau chez les patients atteints de cette pathologie. En s'appuyant sur des documents publiés quelques décennies plus tôt concernant l'influence de l'ajout de glandes pinéales bovines pulvérisées dans un récipient rempli de têtards sur la pigmentation de ces batraciens, il administra à ses patients de l'extrait d'épiphyse bovine pensant obtenir là-aussi une modification de la pigmentation de leur peau. Au lieu de cela, il constata une forte somnolence chez ces sujets. Il mit en cause la substance responsable qu'il baptisa alors N-acétyl-5-méthoxytryptamine ou mélatonine, par analogie à la mélanine. Le processus d'extraction de la mélatonine des épiphyses bovines présentant un rendement trop faible, le Professeur Lerner entreprit par la suite de développer la synthèse de la mélatonine pour ses expériences suivantes. De nos jours, on sait que la mélatonine est présente non seulement dans le règne animal, mais également chez les plantes ainsi que chez les microorganismes.

Ce n'est que dans les années 1970 que le rôle de la mélatonine dans le sommeil commença à être évoqué, suite aux travaux du chercheur mexicain Fernando Anton-Tay. Il observa chez onze hommes volontaires, après leur avoir administré une dose importante de

mélatonine synthétique, une diminution de l'activité cérébrale. En effet, la plupart d'entre eux dormaient d'un sommeil profond et décrivaient au réveil une sensation de bien-être après avoir fait des rêves surprenants. Depuis cela, le potentiel sédatif de la mélatonine ainsi que son implication dans la machinerie du sommeil firent l'objet de nombreuses recherches.²

Plus tard, en 1993, on attribua à la mélatonine d'importantes propriétés antioxydantes, plus puissantes encore que celles de la vitamine E. C'est ainsi qu'au cours des années 1990, certains scientifiques se mettent même à la considérer comme une « hormone miracle » pour lutter contre le vieillissement. De nos jours, les connaissances concernant les rôles physiologiques de cette substance ont relativement évolué bien qu'il reste encore beaucoup à découvrir. Les effets d'un apport exogène sur l'organisme commencent également à faire l'objet de plus de données au sein de la littérature. Ainsi, les propos à l'égard de cette hormone semblent plus modérés aujourd'hui.

La première spécialité pharmaceutique contenant de la mélatonine à avoir été commercialisée en France a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2007. Ce médicament n'était alors délivré que sur prescription médicale. C'est finalement en 2015, que la mélatonine fait son apparition en vente libre en France sous forme de compléments alimentaires. Depuis, les gammes de produits mettant en avant cet ingrédient, aux allégations de santé alléchantes sur la promotion d'un sommeil de meilleure qualité, ne cessent de proliférer sur les étagères des officines. En effet, les compléments alimentaires disposent de conditions d'autorisation de commercialisation moins contraignantes que celles d'un médicament. Par conséquent, bon nombre de laboratoires ont saisi l'occasion de proposer une nouvelle réponse aux problématiques de sommeil dont la fréquence est grandissante au sein de la population. A noter que la mélatonine peut également dans certains cas faire l'objet de préparations magistrales.

2) Définition et structure chimique

Le dictionnaire *Larousse* définit la mélatonine comme étant une « hormone sécrétée par l'épiphyse, qui intervient notamment dans la régulation des rythmes biologiques »³. Cette définition peut paraître un peu réductrice au vu des nombreux rôles décrits dans la littérature

à travers les années, intervenant notamment dans la régulation de nombreuses sécrétions hormonales chez les mammifères et notamment chez l'Homme.⁴

La sécrétion de cette hormone dépend d'un certain nombre de facteurs environnementaux, notamment les conditions de luminosité environnante ou encore la typologie des apports alimentaires chez un individu. En effet, la libération de mélatonine par les pinéaloctes est plus importante la nuit lorsque l'organisme se retrouve dans l'obscurité, tandis que la lumière du jour rend sa production bien moins importante.

La mélatonine est issue d'un autre neurotransmetteur, la sérotonine, qui lui-même dérive d'un acide aminé essentiel, le tryptophane.⁵ Sa structure chimique lui confère le nom de N-acétyl-5-méthoxytryptamine. A pH physiologique, la mélatonine présente une structure indolique, neutre et lipophile.⁶

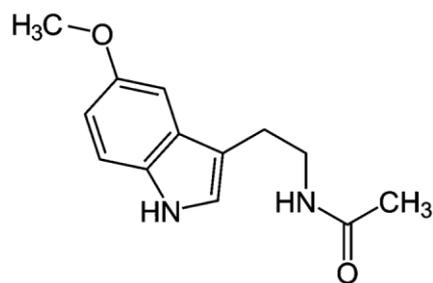


Figure 1 : N-acétyl-5-méthoxytryptamine, la "mélatonine"⁷

3) Biosynthèse de la mélatonine et régulation de la sécrétion endogène

1. *Lieu de production et biosynthèse de la mélatonine*

La mélatonine est donc sécrétée principalement par les pinéaloctes de l'épiphyse, également appelée glande pinéale, située à l'arrière du cerveau, plus précisément au niveau de l'épithalamus en arrière du troisième ventricule cérébral. On retrouve également quelques sécrétions secondaires au niveau notamment de la rétine, de la peau, de l'intestin, des plaquettes, de la moelle osseuse, des follicules pileux ou encore des glandes salivaires.⁸ Mais

actuellement, le rôle exact de ces sécrétions secondaires n'est pas encore défini. Au niveau de la rétine, l'hypothèse la plus probable est que cette sécrétion contribue principalement à une action locale de régulation de la photosensibilité. En effet, la mélatonine n'aurait pas d'action éloignée car serait rapidement catabolisée au niveau rétinien et donc cette sécrétion n'aurait pas d'impact sur la concentration plasmatique en mélatonine.

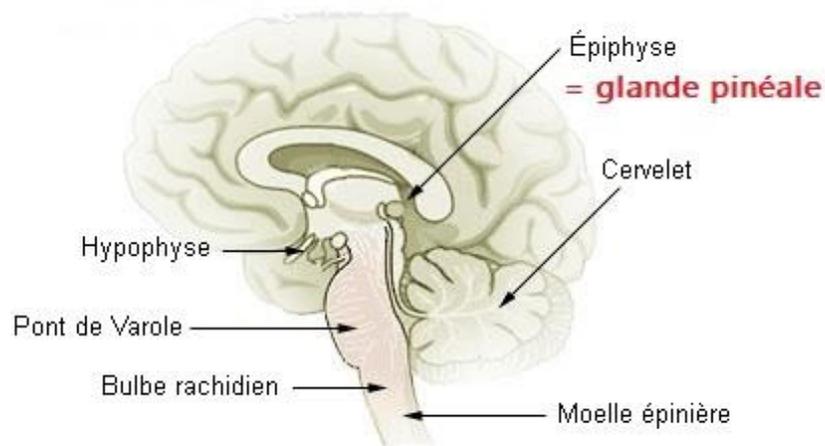


Figure 2 : La glande pinéale ou épiphyse⁹

La biosynthèse de la mélatonine commence à partir du tryptophane. Cet acide aminé subit une hydroxylation en 5-hydroxytryptophane puis une décarboxylation aboutissant à la sérotonine. La sérotonine devra alors subir deux étapes, une N-acétylation catalysée par l'enzyme AANAT (= arylamine-N-acétyl-transférase, également appelée sérotonine-N-acétyltransférase) avec formation de N-acétylsérotonine, puis une méthylation catalysée par l'enzyme HIOMT (= hydroxyindole-O-méthyl-transférase) via le transfert d'un groupement méthyl de la S-adénosylméthionine, pour donner enfin la N-acétyl-5-méthoxytryptamine correspondant à la forme finale de la mélatonine. La vitesse de synthèse de cette hormone sera sous le contrôle de la N-acétyltransférase, enzyme limitante.

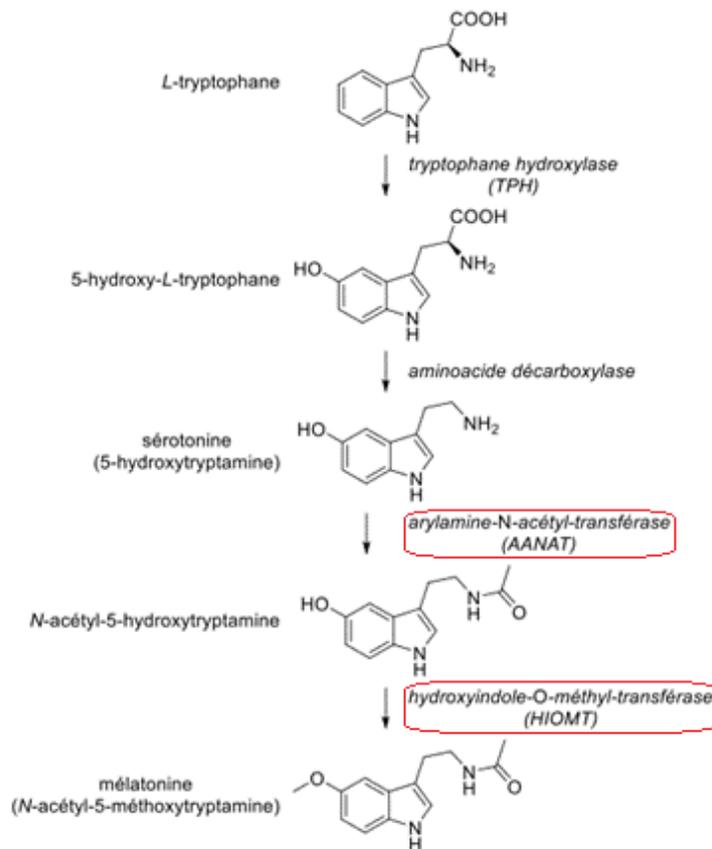


Figure 3 : Biosynthèse de la mélatonine¹⁰

La sécrétion de mélatonine endogène se produit préférentiellement pendant la nuit et s'étend en moyenne sur dix heures. Les concentrations maximales sont atteintes en général entre 3h et 4h du matin. Chez l'adulte, les concentrations sanguines diurnes sont très faibles voire quasi-indétectables¹¹, de l'ordre de 10pg/mL, tandis que les concentrations nocturnes avoisinent en moyenne 60pg/mL.¹² Il est à noter cependant que ces données ne sont qu'une « moyenne », en ce sens que le profil plasmatique de la mélatonine présente une importante variabilité interindividuelle, bien qu'il soit très reproductible d'un jour à un l'autre pour un individu donné.

2. Principales voies de régulation physiologiques de la sécrétion endogène de mélatonine par la voie rétino-hypothalamique

La mélatonine est physiologiquement sécrétée selon un rythme contrôlé par une horloge interne qui prend son origine au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Cette horloge interne fait suivre un rythme qualifié de « circadien » à cette sécrétion (c'est-à-dire qu'il s'agit d'un processus biologique cyclique d'une durée moyenne de vingt-quatre heures), ou encore de « nycthéral » (désignant un cycle biologique comprenant l'alternance d'un jour et d'une nuit, soit de vingt-quatre heures). En effet, le principal facteur du système de régulation de cette sécrétion est constitué par l'alternance entre l'exposition de l'organisme tantôt à la lumière, tantôt à l'obscurité, au sein de l'environnement dans lequel il évolue.^{13, 14, 15} Quand chez certaines personnes, le cycle lumière-obscurité est modifié, le rythme sécrétoire de la mélatonine se retrouve perturbé. C'est le cas chez les travailleurs de nuit ou lors de cécité.

Le rythme de cette sécrétion peut être décrit par le fait que les ARN messagers (ARNm) codant pour les enzymes responsables de la biosynthèse (notamment AANAT et HIOMT) s'expriment eux-mêmes selon ce rythme circadien dans la glande pinéale. En effet, la diminution de la luminosité captée par les photorécepteurs rétiens induit, par la conversion du signal lumineux en une cascade de signaux électriques et chimiques au niveau de la voie rétino-hypothalamique, la libération de noradrénaline par les neurones du noyau suprachiasmatique agissant alors sur les récepteurs adrénergiques post-synaptiques β_1 et α_1 des pinéaloctes. A l'inverse, la lumière du jour inhibe l'activation du système sympathique adrénergique par le noyau suprachiasmatique. L'activation des récepteurs β_1 couplés à une protéine Gs par l'adrénaline produite en conditions de faible luminosité augmente la production d'AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique, abrégé AMPc) en potentialisant l'action de l'adénylate cyclase (AC). Parallèlement, l'activation des récepteurs α_1 couplés à une protéine Gq provoque l'activation de la phospholipase C (PLC) qui permet d'hydrolyser le phosphatidylinositol (PI) en inositol triphosphate (IP3) et en diacylglycérol (DAG), permettant alors une entrée importante de calcium au sein du pinéaloctes, concourant entre autres à l'activation de la protéine kinase C (PKC), cette dernière se joignant à l'action de la protéine Gs pour optimiser l'action de l'adénylate cyclase. Conséquemment, la synthèse d'AMP cyclique augmente au sein des pinéaloctes, ce qui provoque une augmentation de

l'activité de la protéine kinase A (PKA, ou protéine kinase AMP cyclique-dépendante). La PKA va alors pouvoir agir en faveur de la phosphorylation activatrice du facteur de transcription CREB (« cAMP-response element binding protein ») en P-CREB. Ce dernier est alors en mesure d'activer la transcription de plusieurs gènes en se liant aux sites CRE (« cAMP-response elements ») de l'ADN, notamment les gènes codant pour les enzymes AANAT et HIOMT, ainsi que le gène codant pour la protéine ICER (« inducible cAMP early repressor ») qui est un facteur de régulation de la transcription. *In fine*, l'activité des enzymes AANAT et HIOMT est augmentée et mène de fait à la synthèse de mélatonine. On observe le maintien d'une importante production de mélatonine durant toute la phase d'obscurité du nyctémère (*in extenso*, la nuit). Dès lors que l'organisme est exposé à la lumière, la sécrétion susmentionnée de noradrénaline au niveau des récepteurs adrénergiques des pinéaloctes est inhibée, ce qui conduit à la diminution de la production de mélatonine dans de telles conditions environnementales.^{16, 17, 18}

Il est à noter que la protéine ICER (« inducible cAMP early repressor ») précédemment mentionnée intervient dans le mécanisme de la régulation de la synthèse de mélatonine en tant que régulateur de la transcription. En effet, le facteur P-CREB va activer le gène CREM (« cAMP response element modulator »), induisant ainsi la production de ICER. Cette protéine est un puissant inhibiteur des gènes activés sous la dépendance de l'AMPc. Celle-ci va se lier, à l'instar de P-CREB, aux sites CRE de l'ADN, notamment au AANAT-CRE et au HIOMT-CRE, pour ainsi inhiber fortement la transcription des gènes codants les enzymes AANAT et HIOMT. C'est en seconde partie de nuit que les concentrations élevées de noradrénaline provoquent une augmentation de l'expression du gène codant pour la protéine ICER. Le pic d'ARNm codant pour ICER ainsi obtenu précède la chute du pic de mélatonine par diminution de l'activité de l'AANAT. De surcroit, ICER présente le pouvoir d'autoréguler sa propre transcription grâce à une boucle de rétrocontrôle négative ou « feedback ». Les taux d'ARNm d'ICER suivent alors des variations nyctémérales étroitement liées à celles de la mélatonine. Ainsi, ICER impose à l'activité de l'AANAT de suivre un rythme chronobiologique de vingt-quatre heures. On considère alors ICER en tant que modulateur le plus notable de l'activité de l'enzyme AANAT.^{19, 20}

La régulation physiologique de l'activité des enzymes AANAT et HIOMT est donc sous la dépendance d'une balance entre la phosphorylation activatrice et la déphosphorylation

inhibitrice du facteur de transcription CREB, ainsi que d'une interaction entre les différents facteurs de transcription se liant aux sites CRE des promoteurs des gènes codants pour ces enzymes (AANAT-CRE et HIOMT-CRE). Le P-CREB dispose d'une affinité supérieure à celle de la protéine ICER pour les sites CRE et se fixe alors plus facilement aux CRE des gènes AMPc-dépendants. Ceci explique pourquoi le fait que le gène CREM (codant ICER) finisse par surmonter l'impact transcriptionnel du P-CREB nécessite plusieurs heures. C'est alors et seulement en fin de nuit que la production d'ICER donne une quantité accumulée suffisamment importante pour déplacer, par un phénomène de compétition, le P-CREB de l'AANAT-CRE et du HIOMT-CRE entraînant ainsi l'arrêt de la transcription des enzymes. La balance entre ICER et P-CREB varie ainsi de manière parallèle au rythme de production de la mélatonine.

On peut également noter la présence de récepteurs à la mélatonine au niveau des noyaux suprachiasmatiques. La présence de tels récepteurs suggère que l'hormone effectue également un rétrocontrôle direct sur cette horloge interne.²¹

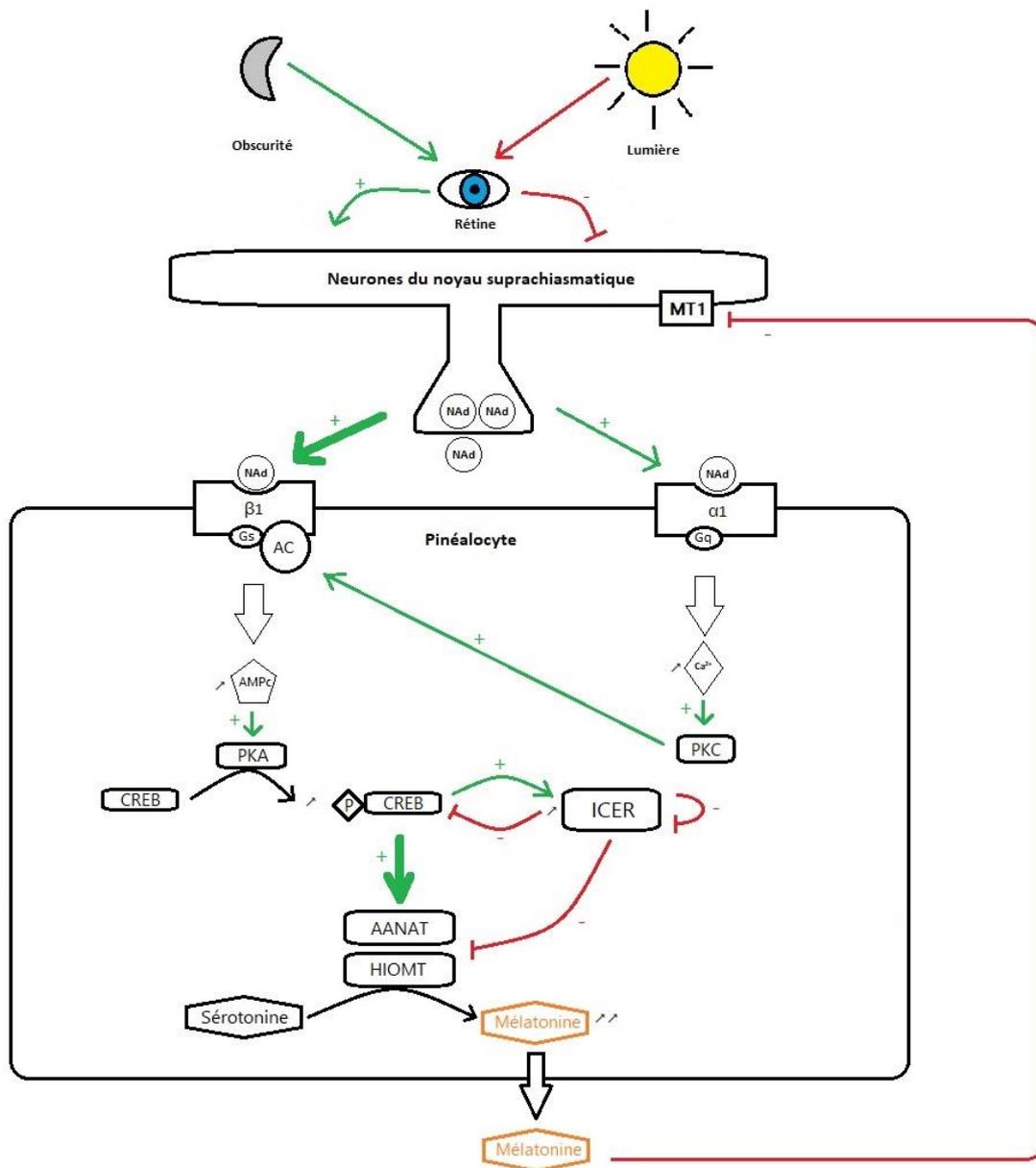


Figure 4 : Principales voies de régulation physiologique de la sécrétion endogène de mélatonine

3. Variations physiologiques de la sécrétion de mélatonine au cours de la vie

La sécrétion de mélatonine chez un individu varie de façon très importante au cours de sa vie. Chez les nouveaux nés, la production de mélatonine reste très faible jusqu'à environ trois mois. Ce stade du développement correspond à la période où les nourrissons commencent à dormir plus longtemps la nuit, tandis qu'apparaît conjointement une tendance à rester plus éveillé en journée. Lorsque les sécrétions nocturnes de mélatonine atteignent

des taux suffisamment élevés, le système hormonal de l'enfant commence à lui permettre de faire la distinction entre le jour et la nuit. Chez les jeunes enfants, les productions de mélatonine sont croissantes jusqu'à l'âge d'environ un an. Ces taux nocturnes importants se stabilisent jusqu'au moment de la puberté où ceux-ci diminuent brutalement pendant une durée d'environ cinq ans.

Les taux de mélatonine et la maturité sexuelle chez un individu semblent être étroitement liés. Ce dogme faisait l'objet de quelques controverses par le passé mais le lien a commencé à être établi de façon plus significative dans les années 1990. En effet, il a été observé que les enfants qui atteignaient la puberté plus tardivement présentaient des taux nocturnes de mélatonine plus importants, tandis qu'à l'inverse les plus précoces présentaient des taux pouvant être bien moindres. Il semble donc que le fait de sécréter une certaine quantité de mélatonine à un certain moment de la vie soit une condition essentielle pour un développement sexuel normal.²²

Par la suite, la sécrétion de mélatonine décroît inéluctablement avec l'âge. Les taux deviennent parfois si faibles chez les personnes âgées qu'ils peuvent être indétectables.

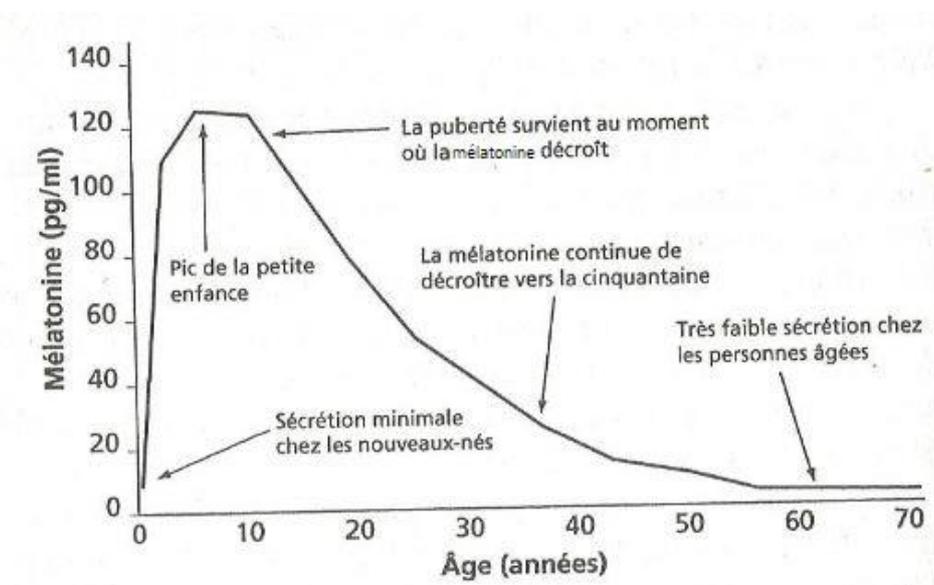


Figure 5 : Taux nocturnes de mélatonine selon les différents stades de la vie²³

Ce graphique illustre le pic des taux sériques nocturnes de mélatonine en fonction de l'âge. On observe que ces taux sont élevés au début de l'enfance, puis que ceux-ci décroissent à partir de l'adolescence jusqu'à devenir très faibles, au-delà de soixante ans.

Cette diminution physiologique au cours du vieillissement a pour origine différents phénomènes dont les principaux ont pu être mis en cause lors de nombreuses études réalisées chez l'animal. Sont notées parmi eux une perte de la photosensibilité rétinienne ou encore une dégénérescence neuronale au niveau du noyau suprachiasmatique, le tout aboutissant à une altération des signaux adrénérgiques rythmiques au niveau de l'épiphyse.^{24, 25} L'activité de la glande pinéale en est ainsi affectée. La perte de sécrétion mélatoninergique pourrait en outre provenir directement d'une dégénérescence des pinéaloctes eux-mêmes, sans qu'une atteinte rétinienne ou du noyau suprachiasmatique soit nécessaire.

La physiologie de la glande pinéale a été étudiée chez de nombreux modèles animaux. Cependant, il n'y a eu pendant longtemps que très peu de données disponibles concernant le vieillissement de cette glande chez l'animal et sur les mécanismes y afférents. Ont ainsi été décrits avec l'âge une diminution du nombre de récepteurs β -adrénérgiques à la surface des pinéaloctes mais également des modifications structurales altérant la forme des noyaux, une diminution du nombre de certains organites, une augmentation de la quantité de tissu conjonctif, du nombre de lysosomes, ainsi que des phénomènes de calcification.²⁶

Une récente étude française a mis en évidence un certain nombre d'altérations ultra-structurales au niveau du tissu pinéal au cours du vieillissement chez la musaraigne. L'espèce étudiée était plus précisément la musaraigne musette (*Crocidura russula*). Cet animal constituait un modèle de choix en tant que sa durée de vie très courte à l'état naturel se retrouve prolongée en captivité, et plus particulièrement sa phase de sénescence. De surcroît, la glande pinéale de *Crocidura russula* est plus proche anatomiquement de celle de l'Homme que ne l'est celle de la plupart des rongeurs. Les observations réalisées ont conclu qu'au cours de l'âge, la glande pinéale de *Crocidura russula* subit des altérations ultra-structurales qui affectent les pinéaloctes par la modification de la structure du noyau, la densification du cytoplasme et de la matrice mitochondriale, la multiplication de corps denses et l'apparition de nombreux corps concrétiques, ainsi que la raréfaction des produits de sécrétion. En effet,

d'importantes modifications se sont manifestées au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, soit au niveau d'organites essentiels à l'activité sécrétoire de la cellule.²⁷

Toutes ces modifications évoquent ainsi un processus de ralentissement du métabolisme cellulaire au niveau de la glande pinéale. En outre, cette étude laisse penser au vu des caractéristiques observées chez les sujets jeunes et âgés que les différences relevées sont intrinsèques aux pinéaloctes et n'impliqueraient apparemment pas leur contrôle nerveux en l'état des connaissances actuelles.

Ainsi, la perte progressive de sécrétion de mélatonine avec l'âge serait particulièrement secondaire à un affaiblissement de l'activité pinéaloctaire au cours du vieillissement. L'ensemble des processus mentionnés à l'origine de la diminution de la synthèse de mélatonine concourent à une perte de la rythmicité circadienne au cours de la vie d'un individu, ayant pour conséquence une altération des rythmes de veille-sommeil, des déficiences de la locomotion et des troubles de l'attention, voire un déclin des capacités cognitives.^{28, 29, 30}

4) Autres facteurs extrinsèques influençant la régulation physiologique

Comme énoncé précédemment, le principal facteur externe influençant la sécrétion de mélatonine correspond à la lumière émanant de l'environnement du sujet, celle-ci étant perçue par la rétine et jouant directement sur les mécanismes nerveux responsables du déclenchement de la biosynthèse par la voie du noyau suprachiasmatique vers l'épiphyse. Il a d'ailleurs été relevé que la lumière bleue émanant des écrans avant le moment du coucher, de plus en plus utilisés de nos jours, était la plus néfaste en ce qui concerne la qualité du sommeil.³¹ Mais cependant un certain nombre d'autres facteurs environnementaux peuvent également être mis en cause.

1. Influence de la présence de différents nutriments au sein de l'alimentation

Dans un premier temps, traitons des facteurs alimentaires qui en constituent une part importante. En effet, de nombreuses plantes et aliments contiennent à l'état naturel de la mélatonine qui, lorsqu'ils sont consommés, sont susceptibles d'augmenter significativement les taux de mélatonine présents dans le sérum et ce pendant plusieurs heures.³² Les aliments riches en mélatonine correspondent à l'avoine, le maïs, le riz, le gingembre, les tomates, la banane, la cerise, l'orge et quelques aliments issus de l'alimentation japonaise tels que le radis japonais, ou l'ashitaba. Une des plantes les plus riches en mélatonine connues à ce jour est la fétuque (appartenant à la famille des Graminées).

On retrouve également dans l'alimentation le tryptophane, acide aminé essentiel à l'origine de la synthèse de sérotonine et de mélatonine. On entend par acide aminé essentiel qu'il s'agit d'un acide aminé que l'organisme est incapable de synthétiser lui-même et qu'il est nécessaire d'assurer son apport régulier via l'alimentation. Différentes études ont montré que le fait d'augmenter les apports en tryptophane favorise une nette augmentation de la sécrétion de mélatonine.³³

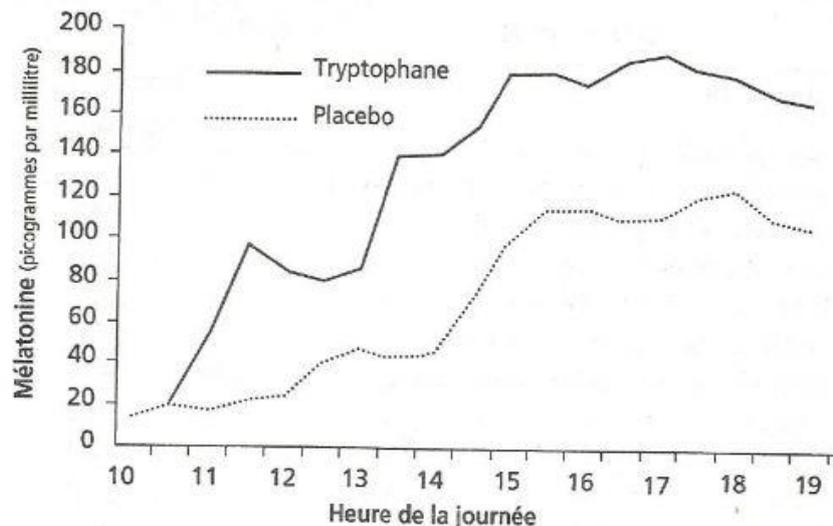


Figure 6 : Effets de la prise d'un gramme de tryptophane à l'heure du coucher sur la sécrétion de mélatonine³⁴

On retrouve aujourd'hui de nombreux compléments alimentaires à base de tryptophane. En dehors d'un apport « artificiel », il est possible de retrouver du tryptophane en quantité importante dans de nombreux aliments tels que la viande de dinde, le lait ainsi que de nombreux produits laitiers (cottage cheese, crème glacée, yaourts ...), la spiruline, les graines de soja, le foie de volaille, les graines de potiron, le poulet, le tofu, les œufs, le poisson, les tomates, les graines de pastèque, les amandes, les cacahouètes ou encore la levure de bière. Le tryptophane a la propriété de passer au travers de la barrière hémato-encéphalique par l'intermédiaire d'un transporteur commun à l'ensemble des acides aminés neutres dont le mécanisme repose sur un phénomène de compétition. Ainsi, le flux entrant de tryptophane au niveau du système nerveux central dépend du rapport entre les concentrations plasmatiques en tryptophane et celle des autres acides aminés neutres. Dans de telles conditions, les productions de sérotonine et de mélatonine seront favorisées si la concentration en tryptophane est supérieure à celle des autres acides aminés neutres. C'est ce qu'il se produit notamment en cas de prise d'un repas riche en glucides et faible en protéines. Les aliments riches en tryptophane favorisent ainsi une sécrétion accrue de mélatonine. Il serait donc intéressant de privilégier ce type d'aliments au dîner afin d'en améliorer la qualité du sommeil.

Parallèlement, certains aliments peuvent influencer la sécrétion de mélatonine en la diminuant. C'est le cas notamment des aliments riches en tyrosine. En effet, ces aliments favorisent, *a contrario*, la synthèse d'un autre neurotransmetteur, la dopamine, du fait que la tyrosine en est l'acide aminé précurseur. Parmi ces aliments, on retrouve des produits riches en protéines tels que la viande rouge, les œufs, les avocats, les champignons, les haricots verts, la pomme de terre, les betteraves, les asperges, les concombres ou encore les noix. Les aliments riches en tyrosine seront alors à privilégier sur le début de la journée afin de favoriser l'éveil à cette période. Cette balance entre apports en tyrosine et en tryptophane en fonction des moments de la journée constitue un des fondements d'une discipline relativement récente : la chrono-nutrition (qui sera évoquée dans un second temps).³⁵

Il a été remarqué également que l'absorption de certains minéraux et de certaines vitamines pouvait avoir un effet en faveur de la sécrétion de mélatonine. Notamment, la vitamine B3 (aussi appelée niacinamide ou nicotinamide) en fait partie, en ce sens que ce nutriment est naturellement synthétisé par l'organisme à partir de tryptophane. De cette

manière, le fait d'en apporter de façon exogène évite en partie à l'organisme de devoir épuiser ses réserves en tryptophane pour sa synthèse, rendant ainsi une certaine quantité de cet acide aminé disponible pour la fabrication de la mélatonine. Le niacinamide est naturellement présent dans les abricots secs, l'orge, le foie de bœuf, la levure de bière, le poulet, le flétan, les cacahouètes, le porc, le saumon, les graines de tournesol, l'espadon, le thon, la dinde, le veau ou encore le son.

La vitamine B6 (ou pyridoxine), quant à elle, pourrait également concourir à la sécrétion de mélatonine en ce sens que cette vitamine est utile à la conversion du tryptophane en sérotonine, étape préalable à la biosynthèse de mélatonine. Il a été constaté une baisse manifeste des taux de mélatonine chez certains modèles animaux avec ne serait-ce qu'une carence modérée en vitamine B6.³⁶ Chez l'Homme, il a été observé par le passé au cours d'une étude américaine que plus de 80% des personnes âgées en bonne santé, vivant seules, avec un revenu moyen, consommaient moins de trois quarts de l'apport journalier recommandé.³⁷ Il en a été déduit que les personnes présentant des conditions économiques inférieures devaient présenter des taux encore plus faibles. Les autres populations « à risque » de carence en pyridoxine seraient constituées par les fumeurs, les alcooliques, les femmes sous pilules contraceptives ou sous œstrogènes, les sujets atteints du syndrome du canal carpien, les amateurs d'aliments transformés ainsi que les personnes atteintes de dépression. Cependant, les données concernant l'éventuelle corrélation entre la consommation de vitamine B6 et la sécrétion de mélatonine sont pour le moment très limitées. Parmi les aliments riches en pyridoxine, on retrouve notamment les avocats, la banane, la levure de bière, les carottes, les lentilles, le foie, le riz, le saumon, les crevettes, les germes de blé ou encore la farine complète. Ces aliments pourraient donc jouer en faveur de la sécrétion de mélatonine.

Concernant les minéraux essentiels à la sécrétion de l'hormone du sommeil, peuvent être évoqués le calcium (dont le rôle a été en partie décrit précédemment ; le calcium a un rôle essentiel dans les activités sécrétoires de façon plus générale), et le magnésium (dont les vertus en faveur du bon équilibre nerveux ne sont plus à faire valoir ; en effet le magnésium participe de façon générale à de nombreuses réactions enzymatiques essentielles au bon fonctionnement du système nerveux).³⁸

2. La caféine

Parmi les habitudes de vie qui influencent les taux physiologiques de mélatonine, la consommation de caféine présente un effet inhibiteur sur la sécrétion de l'hormone du sommeil. En effet, une étude américaine a montré que les taux de mélatonine étaient significativement inférieurs chez des sujets ayant ingéré deux cent milligrammes de caféine par rapport à un groupe témoin d'individus ayant pris un placebo, et ce sur plusieurs heures durant.³⁹ Ce déclin était d'autant plus important sur les sujets ayant, concomitamment à leur prise de caféine, été exposés à une lumière vive, les maintenant dans un état de veille supérieur et les rendant plus performants au cours des tests effectués comparativement aux sujets ayant pris de la caféine sans qu'ils n'aient bénéficié d'exposition lumineuse.

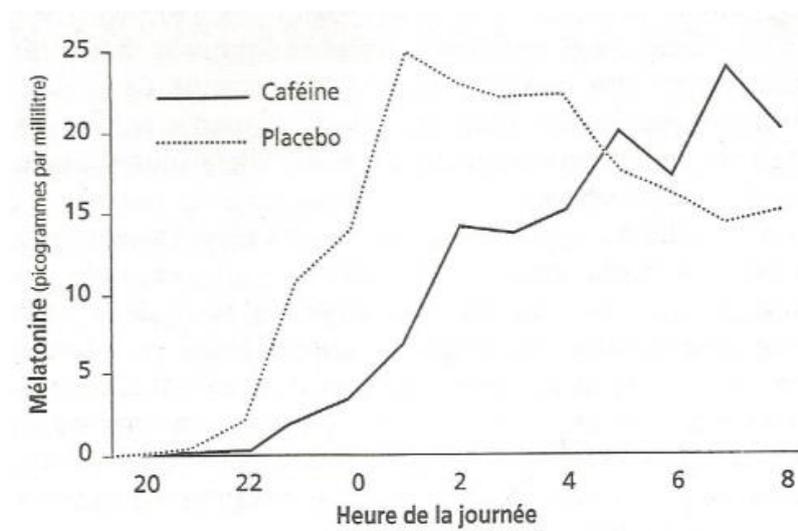


Figure 7 : Evolution des taux de mélatonine en fonction du temps après administration de 200mg de caféine⁴⁰

Il a été par la même conclu que la consommation de café à vingt heures inhibe la sécrétion de mélatonine pendant *a minima* six heures (ce qui correspond environ à la demi-vie d'élimination de la caféine). Ces effets décrits sur la mélatonine concourent à expliquer en partie l'effet « anti-fatigue » produit par la consommation de produits caféinés.

Le café étant la principale source de caféine usuellement consommée, il n'en existe pas moins de nombreuses autres en ce sens que la caféine est une substance très présente dans l'alimentation occidentale actuelle. Parmi celles-ci, on retrouve notamment les sodas, le

thé noir ou encore le chocolat (et tout particulièrement le chocolat noir). Certains antalgiques contiennent par ailleurs des quantités non négligeables de caféine (tels que *Lamaline*[®], *Prontalgine*[®], *Claradol caféine*[®], *Ipraféine*[®] et *cætera*...), cependant ce ne sont pas les seuls médicaments susceptibles d'influencer la sécrétion mélatoninergique.

3. Les médicaments : influence de différentes classes thérapeutiques

De nombreuses classes médicamenteuses sont en mesure d'induire différentes variations des taux de mélatonine chez les sujets consommateurs.

Tout d'abord, les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) tels que l'Ibuprofène, l'Aspirine ou encore l'Indométacine entraînent une diminution notable des taux de mélatonine. En effet, il a été observé chez des individus volontaires prenant une dose normale d'Aspirine ou d'Ibuprofène le soir une baisse de près de soixante-quinze pourcents des taux nocturne de mélatonine.⁴¹ L'indométacine (*Indocid*[®]) serait un des AINS qui entrainerait la diminution la plus importante des taux de mélatonine. Une étude a permis de constater un blocage total de la hausse nocturne physiologique de mélatonine suite à l'administration d'une préparation à libération lente à base d'Indométacine, *in extenso* les patients volontaires ne produisaient pas plus de mélatonine la nuit que la journée.⁴² Il est ainsi aisé d'imaginer que la consommation d'AINS est susceptible d'avoir des répercussions sur la qualité du sommeil. Cet impact pourrait être minimisé avec une adaptation des horaires de prise, si tant est que cela soit possible en fonction de la gestion de la douleur des patients.

Une autre importante famille de médicaments à mentionner pour ses effets sur la mélatonine est celle des β -bloquants. Ces médicaments sont depuis longtemps très largement prescrits dans le cadre de nombreuses pathologies cardiovasculaires (hypertension, insuffisance cardiaque, arythmies, angor, et *cætera*...). Cette classe thérapeutique (comprenant de nombreuses molécules telles que le Propranolol, le Bisoprolol, l'Aténolol ou encore le Métoprolol) doit son nom à l'effet antagoniste de ses représentants sur les récepteurs β -adrénergiques. Ces récepteurs β ne sont cependant pas seulement présents au niveau du cœur, mais aussi sur de nombreux autres organes, notamment la glande pinéale. L'activité des récepteurs β_1 épiphysaires est essentielle à la sécrétion de mélatonine comme

cela a été mentionné précédemment et il est aisé de comprendre que les β -bloquants sont susceptibles de perturber cette libération hormonale. Au cours de nombreuses recherches chez l'animal, l'utilisation de β -bloquants dans le but d'obtenir un blocage de la sécrétion épiphysaire de mélatonine a été si efficace que l'on parle de « pinéalectomie pharmacologique », ce qui constituait une excellente alternative à l'ablation physique de l'épiphyse. Le docteur M. G. Braun a prouvé en 1992 que l'administration de β -bloquants chez l'Homme avait un impact similaire sur la sécrétion de mélatonine à celui décrit chez les animaux. Le graphique suivant montre la conséquence de la prise de 50mg de Propranolol sur l'évolution des taux de mélatonine en fonction du moment de la journée.

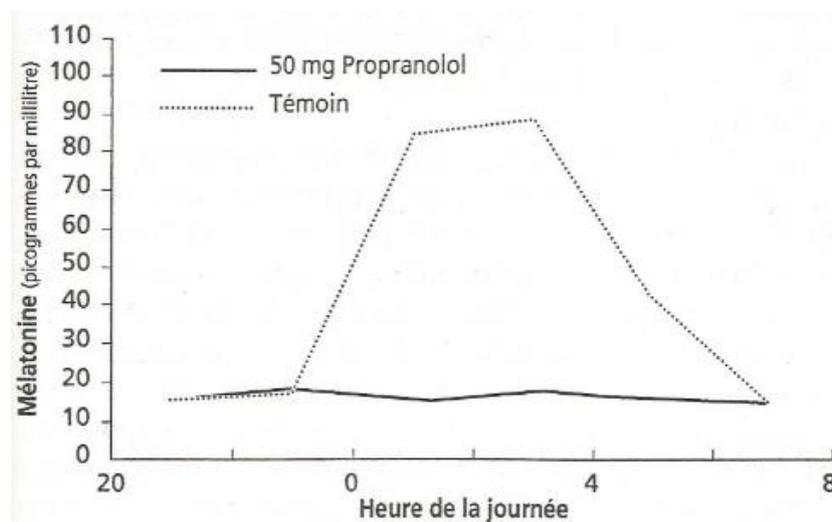


Figure 8 : Inhibition de la production de la mélatonine après administration de Propranolol⁴³

Les insomnies ainsi que les cauchemars constituent des effets indésirables fréquemment rencontrés chez les patients traités par β -bloquants. D'autres études suggèrent que ces troubles du sommeil sont liés à la baisse de mélatonine observée sous β -bloquants.⁴⁴ Par ailleurs, ces effets seraient d'autant plus observés chez des patients traités au Métoprolol comparativement à d'autres molécules de cette classe thérapeutique.

Une autre famille de médicaments antihypertenseurs couramment prescrite peut également diminuer les libérations de mélatonine par des mécanismes différents, il s'agit des inhibiteurs calciques (dont les principaux représentants sont le Diltiazem, le Vérapamil, la

Nifédipine ou encore l’Amlodipine). En effet, ces remèdes agissent en empêchant l’entrée de calcium dans certaines cellules par antagonisme sur des récepteurs canaux spécifiques. Cependant, ces molécules sont susceptibles, au-delà de l’effet recherché sur des cellules vasculaires et ou cardiaques, de bloquer l’entrée de calcium au sein des pinéaloocytes qui est nécessaire à la sécrétion mélatoninergique. Une étude datant des années 1980 réalisée sur des primates établit le lien entre l’administration d’inhibiteurs calciques et d’importantes diminutions des taux nocturnes de mélatonine.⁴⁵ Ici encore, une prise matinale de ces médicaments réduirait ces effets sur la mélatonine.

D’autres antihypertenseurs, tels que la Clonidine (antihypertenseur d’action centrale), peuvent de même et sur des mécanismes d’action divers, ainsi inhiber la sécrétion de mélatonine et provoquer des troubles du sommeil.⁴⁶

La consommation de médicaments anxiolytiques sédatifs de la famille des benzodiazépines peut elle aussi avoir un impact. La France était récemment classée comme étant le deuxième pays le plus consommateur (après l’Espagne) de benzodiazépines en Europe d’après un rapport établi par l’ANSM en 2017.⁴⁷ Deux représentants de cette famille, l’Alprazolam ainsi que le Diazépam, ont fait l’objet d’études selon lesquelles une administration vespérale provoque un aminuement des taux de mélatonine tout au long de la nuit.⁴⁸

Contrairement aux anxiolytiques, de nombreux médicaments antidépresseurs stimulent la production de mélatonine. Parmi eux, on peut citer les antidépresseurs tricycliques (tels que la Désipramine), la plupart des IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase), ou encore la Fluvoxamine (de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, usuellement abrégée ISRS).⁴⁹ En effet, ces médicaments augmentent entre autres la disponibilité de quelques neurotransmetteurs susceptibles d’intervenir sur la production physiologique de mélatonine, ou encore agissent sur les cytochromes impliqués dans l’élimination physiologique de la mélatonine. De façon paradoxale, la Fluoxétine constituant l’un des antidépresseurs les plus prescrits du marché et appartenant à la famille des ISRS, serait capable d’abaisser les taux de mélatonine.⁵⁰

Les médicaments appartenant à la famille des corticostéroïdes ont pour leur part une influence sur le sommeil des patients à travers différents aspects. Outre le fait que les

corticoïdes miment en partie l'effet du cortisol physiologique (qui de façon opposée à « l'hormone du sommeil » est considérée comme « l'hormone du réveil ») et promeuvent l'état de veille tout en favorisant également les troubles du sommeil (insomnies, cauchemars...), il paraîtrait que ces médicaments soient également en capacité de faire considérablement chuter la sécrétion de mélatonine. La Dexaméthasone est une des molécules ayant fait l'objet d'études sur le sujet.⁵¹

4. L'alcool

La consommation d'alcool, même ponctuelle, peut également influencer la production de mélatonine. En 1993, une étude a montré que l'ingestion d'un ou deux verres de vin à dix-neuf heures chez des sujets volontaires provoquait chez eux une diminution d'environ quarante et un pour cent de la quantité de mélatonine plasmatique à minuit par rapport aux nuits où ils ne consomment pas d'alcool. L'administration de plus fortes doses d'alcool chez ces sujets a pour effet que leurs taux de mélatonine restent faibles jusqu'au matin. Les auteurs de cette étude suggèrent que l'alcool est en mesure de perturber la sécrétion de mélatonine en réduisant le taux de tryptophane de l'organisme.⁵²

Cela pourrait être une des raisons pour lesquelles l'alcool perturbe le sommeil. En effet, malgré le fait que l'alcool semble calmer les angoisses et favoriser la sédation, l'alcool peut provoquer un effet rebond plusieurs heures après et empêcher le sujet de réussir à se rendormir. D'autres études ont montré que l'alcool réduit les phases de sommeil paradoxal (stade du rêve) et de sommeil delta, période nécessaire à un sommeil réparateur. L'alcool augmente également la durée ainsi que le nombre d'occurrence des réveils nocturnes.⁵³ De façon très paradoxale, la consommation d'alcool est susceptible de stimuler la sécrétion de mélatonine lorsqu'elle a lieu tard le soir.

De plus, d'autres études suggèrent que l'abus d'alcool de façon chronique sur une période prolongée au cours de la vie modifierait définitivement les capacités de sécrétion mélatoninergiques de l'organisme.⁵⁴

5. *Le tabac*

Le tabac, riche en nicotine et en de nombreuses autres substances, pourrait lui aussi influencer la sécrétion de mélatonine. En effet, la mélatonine serait sécrétée en quantité moins importante la nuit chez les fumeurs en comparaison à des sujets non-fumeurs. Cependant le nombre d'études sur le sujet reste relativement limité. Deux études parues dans les années 1990 corroborent cette théorie.^{55, 56} Néanmoins, le tabagisme est tout au moins susceptible de réduire les taux de mélatonine circulante par un mécanisme d'induction de l'isoforme CYP1A2 du cytochrome P450, enzyme impliquée dans le catabolisme de la mélatonine.⁵⁷ Parmi les très nombreux effets néfastes sur la santé liés au tabagisme décrits à ce jour figure le fait que le sommeil soit fragmenté chez les consommateurs réguliers de tabac. Ces derniers présentent régulièrement des insomnies. En effet, ils présentent une tendance à avoir des troubles liés à l'endormissement et par là même plus de difficultés que la moyenne à se lever le matin. Certains se plaignent de somnolence diurnes (en majorité des sujets de sexe féminin), tandis que d'autres mentionnent des cauchemars réguliers (principalement des individus de sexe masculin). Les troubles du sommeil susmentionnés pourraient par conséquent être liés en partie à une action inhibitrice du tabac sur la sécrétion de mélatonine.

6. *La Marijuana*

De manière opposée à ce qui a été dit à propos de l'alcool et du tabac, la consommation de cannabis est un des moyens les plus puissants connu pour stimuler la sécrétion de mélatonine. En effet, des scientifiques italiens ont observé une hausse des taux de mélatonine chez des sujets ayant fumé une cigarette contenant de la marijuana (dont la molécule active la plus notable est le tétrahydrocannabinol usuellement abrégé « THC »).⁵⁸

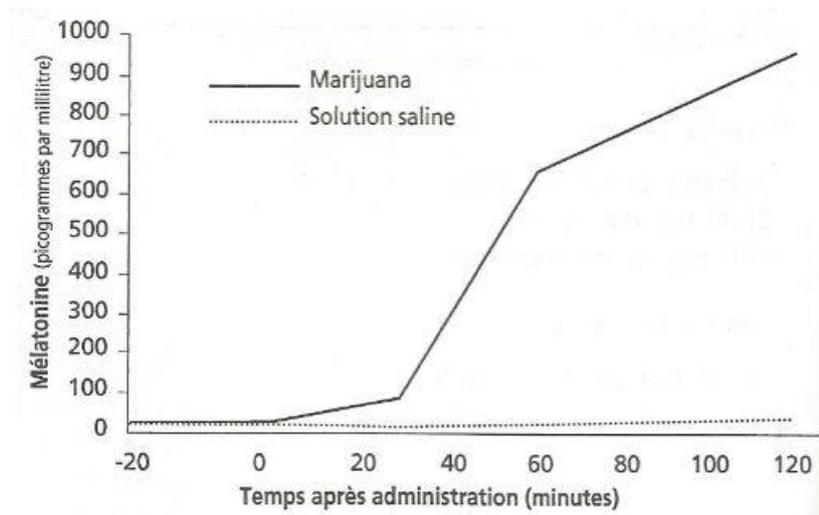


Figure 9 : Evolution des taux de mélatonine en fonction du temps après consommation de marijuana⁵⁹

Ce phénomène biologique serait susceptible d'expliquer en partie certaines vertus thérapeutiques que pourrait avoir la consommation de cette substance. En effet, cette drogue a pu être utilisée afin de réduire la toxicité de certaines chimiothérapies, calmer des migraines, diminuer la tension intra-oculaire chez des patients atteints de glaucome, avoir un effet antalgique important (de plus en plus exploré de nos jours, notamment pour des cannabinoïdes très en vogue tels que le « CBD », autrement désigné sous le nom de cannabidiol), ou encore soulager les crampes menstruelles.⁶⁰ Cependant, les effets d'un usage régulier du cannabis sur la sécrétion de mélatonine ne permettent pas de recommander son utilisation, outre les risques liés à son mode de consommation (l'inhalation de produits de combustion étant de façon générale dangereuse pour la santé). L'importante hausse des taux de mélatonine engendrée est telle qu'elle ne peut être sans conséquence, en particulier si cette consommation a lieu en journée, là où les taux de mélatonine sont en temps normal très faibles. De fait, un aussi fort accroissement des quantités de mélatonine sécrétés de jour risquerait de perturber la rythmicité circadienne, ou même d'affecter la santé d'une façon encore inconnue.

7. Influence de la relaxation et de l'état de santé mentale

Par ailleurs, la réduction du stress pourrait également être un moyen d'augmenter naturellement la sécrétion de mélatonine, notamment au travers de méthodes de relaxation telles que la méditation.⁶¹ *A contrario*, la sécrétion de mélatonine serait inférieure à la normale chez les sujets atteints de dépression.⁶² Cette faible production mélatoninergique est également retrouvée chez des sujets atteints d'autres pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie.⁶³ Cela rejoint aisément de façon plus générale les théories selon lesquelles l'état d'esprit exercerait une influence notable sur l'état de santé au travers de manifestations somatiques diverses. Certains chercheurs décrivent effectivement l'épiphysse comme étant « psycho-sensible ». D'autres part, René Descartes lui-même laissait déjà paraître en 1649 que la glande pinéale se trouvait à la confluence du soma et de la psyché dans son ouvrage « Les passions de l'âme ».⁶⁴

5) Propriétés pharmacocinétiques

1. Absorption et biodisponibilité lors d'une administration orale de mélatonine d'origine exogène

Les RCP (résumé des caractéristiques du produit) de deux spécialités du laboratoire Biocodex®, à savoir le *Circadin*® 2mg et le *Slenyto*® 1mg et 5mg (ayant toutes deux pour principe actif de la mélatonine dont la galénique correspond à une forme à libération prolongée) indiquent que l'absorption de mélatonine ingérée est totale chez les sujets adultes mais peut être diminuée jusqu'à 50% chez la population âgée. Il existe toutefois une variabilité interindividuelle très importante. La biodisponibilité n'est cependant que d'environ 15% du fait d'un important effet de premier passage hépatique. La concentration maximale dans le sang (1020pg/mL) est atteinte dans les 3 heures qui suivent l'administration.^{65, 66}

Concernant les formes galéniques à libération immédiate, ce temps oscille entre 15 et 90 minutes en fonction de la dose administrée (respectivement pour 2mg et 25mg). La biodisponibilité *per os* a été évaluée entre 9% et 33% pour des doses allant de 0,3mg à 100mg.⁶⁷ Il vaudra mieux privilégier une forme galénique à libération prolongée lorsque la

sécrétion endogène en mélatonine est abaissée, cela permettant de maintenir une concentration en mélatonine sur une durée plus longue. Il est à noter que les formulations destinées à une administration sublinguale (de plus en plus nombreuses parmi les compléments alimentaires disponibles en vente libre) augmentent de façon remarquable la concentration maximale obtenue, manifestement par éviction du premier passage hépatique.⁶⁸

La prise alimentaire influe notablement sur l'absorption de la mélatonine administrée par voie orale. En effet, selon les données observées sur le *Circadin*[®], la concentration maximale est obtenue en 3 heures s'il est administré après un repas, tandis qu'elle est atteinte en environ 45 minutes pour une administration à jeun. De plus cette concentration maximale est réduite en présence d'aliments. La prise d'aliments concomitante à celle de la mélatonine retarde ainsi le pic obtenu et le diminue légèrement.⁶⁹

Les concentrations plasmatiques obtenues en mélatonine ainsi que sa demi-vie dépendent de la dose, de l'heure d'administration et de la forme administrée. Entre 17h et 20h, il s'agit de la fenêtre d'administration intéressante avec une sensibilité des récepteurs plus importante.

2. *Distribution*

Lors de son passage dans le sang, la mélatonine se lie entre 50 et 60 % aux protéines plasmatiques (albumine et α 1-glycoprotéine acide) et aux lipoprotéines de haute densité. De par sa nature lipophile, la mélatonine traverse aisément la barrière hémato-encéphalique permettant ainsi son action sur le système nerveux central. La distribution de la mélatonine depuis la circulation sanguine s'effectue également au niveau de différents tissus et liquides biologiques (salive, bile, urine, liquide synovial, liquide céphalorachidien, liquide séminal, liquide amniotique et lait maternel).^{70, 71}

3. Métabolisation / catabolisme, et excrétion

Le catabolisme de la mélatonine s'effectue en majeure partie au niveau hépatique (90% de la mélatonine circulante), où elle est d'abord hydroxylée en 6-hydroxymélatonine par certaines isoenzymes du cytochrome P450 à savoir les CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 voire CYP2C19.⁷² De façon notable, l'activité des cytochromes devient moins importante avec l'âge. La 6-hydroxymélatonine subit ensuite de façon principale une réaction de sulfoconjugaison (ou de manière plus anecdotique une glucuronoconjugaison) aboutissant à un métabolite inactif et hydrophile, la 6-sulfatoxy-mélatonine, qui est finalement excrété en totalité par voie rénale dans les 12 heures qui suivent l'administration par voie orale de mélatonine. On considère que seulement 1 à 2% de mélatonine est excrétée sous forme inchangée directement dans les urines.^{73, 74}

Au niveau cérébral, la mélatonine peut également subir d'autres types de transformations, en particulier une oxydation par des espèces réactives de l'oxygène (ROS, de l'anglais « reactive oxygen species ») donnant lieu à la N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK). Ce dernier composé présente *in vitro* un caractère antioxydant.⁷⁵

Il a été observé que la demi-vie d'élimination de la mélatonine après administration par voie orale varie entre 32 minutes (pour une dose de 2mg) et 126 minutes (pour une dose de 4mg), soit en moyenne environ 45 minutes.⁷⁶ Par ailleurs, le RCP du *Circadin*[®] mentionne une demi-vie terminale de 3,5 heures à 4 heures (s'agissant là d'un médicament à libération prolongée).

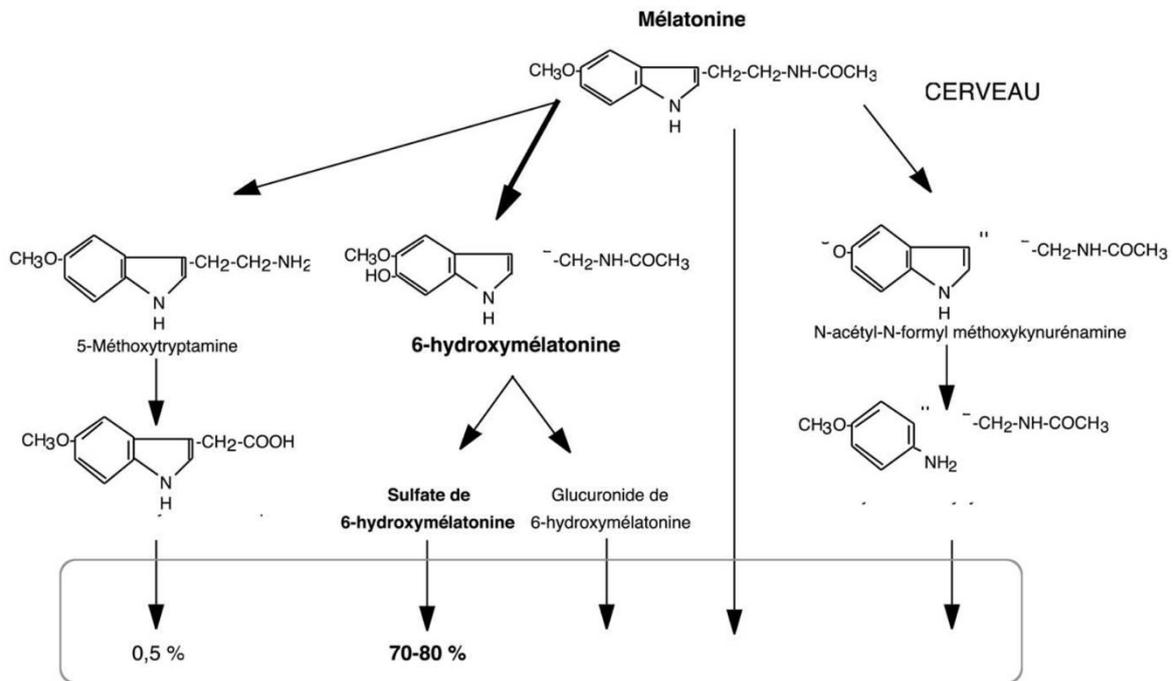


Figure 10 : Catabolisme de la mélatonine au niveau hépatique et cérébral⁷⁷

6) Propriétés pharmacodynamiques et rôles physiologiques de la mélatonine

La mélatonine exerce son action par l'intermédiaire de différents types de récepteurs membranaires et nucléaires spécifiques. Deux catégories de sites de liaisons pharmacologiques ont été décrits : MEL 1 (de haute affinité) et MEL 2 (de faible affinité). On distingue par ailleurs trois sous-types de récepteurs membranaires : les principaux, MT1 et MT2, appartenant au groupe de haute affinité MEL 1, tandis que les récepteurs MT3 appartiennent au groupe de faible affinité MEL 2. Les récepteurs nucléaires à la mélatonine appartiennent pour leur part à la famille des « Retinoid-related Orphan nuclear Receptors » (ROR/RZR).

Les récepteurs membranaires de la mélatonine constituent le sous-groupe le plus important, en particulier les récepteurs de haute affinité MT1 et MT2. Ces derniers appartiennent à la superfamille des RCPG (récepteurs couplés aux protéines G), récepteurs à sept domaines transmembranaires.

Les récepteurs MT1 sont couplés à une protéine de type Gi/Go ayant ainsi une action inhibitrice, en cas d'activité agoniste mélatoninergique, sur la voie de signalisation cellulaire

de l'adénylate cyclase (AC) responsable de l'accumulation d'AMPc dans le compartiment intracellulaire nécessaire à l'activation de la protéine kinase A. Cette action empêche de fait la cascade de phosphorylation nécessaire à l'expression de certains gènes. La fixation de la mélatonine sur les récepteurs MT1 induit en outre, par un couplage à une protéine Gq, une hausse du calcium intracellulaire et la stimulation de la voie de signalisation de la protéine kinase C dépendante de l'activité de la phospholipase C responsable du métabolisme des phosphoinositides membranaires. La mélatonine possède ainsi par le biais de ces mécanismes un effet potentialisateur sur la libération d'acide arachidonique initialement induite par la prostaglandine PGF2 α . Enfin, les récepteurs MT1 sont également responsables de la stimulation de courants potassiques hyperpolarisants par le biais des canaux Kir3 couplés aux protéines Gi (mécanisme notamment impliqué dans le blocage de l'activité électrique spontanée des noyaux suprachiasmatiques).

Les récepteurs MT2 sont également liés au métabolisme des phospholipides membranaires par la voie de la phospholipase C, induisant une activation de la voie de la protéine kinase C et une augmentation des concentrations calciques intracellulaires. D'autre part, la stimulation des récepteurs MT2 empêche l'augmentation des quantités de GMPc (guanosine monophosphate cyclique) à l'intérieur de la cellule.

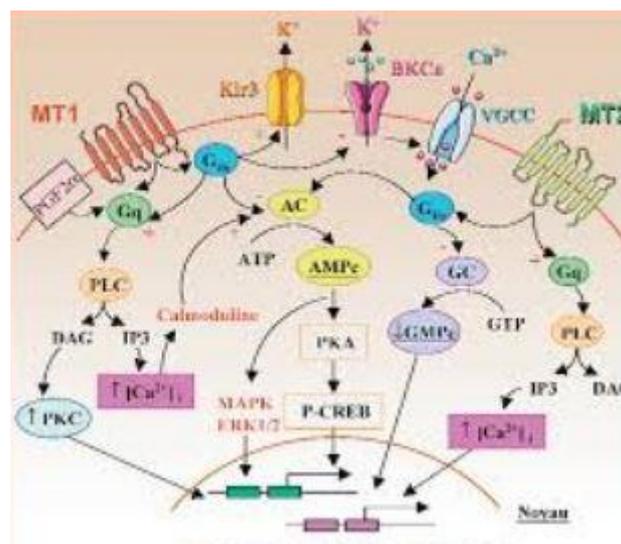


Figure 11 : Signalisation cellulaire de la stimulation des récepteurs MT1 et MT2⁷⁸

Concernant l'aspect topographique, les différents récepteurs à la mélatonine sont exprimés de manière isolée ou bien de façon concomitante au sein des tissus et sont très présents notamment dans le système nerveux central. Ces récepteurs peuvent être retrouvés au niveau des noyaux suprachiasmatiques, de l'hippocampe, de la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse, de la rétine, du cervelet ou encore du système dopaminergique central.⁷⁹ Cependant, les récepteurs à la mélatonine sont également présents au niveau périphérique. On retrouve ainsi l'expression des récepteurs MT1 au niveau gonadique (ovaires, testicules), des glandes mammaires, de la glande thyroïde, de la vésicule biliaire, du rein, du foie, des poumons, de la peau, du tissu adipeux, des muscles squelettiques, de la moelle osseuse et des systèmes cardiovasculaire et immunitaire (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles). Les récepteurs MT2 sont quant à eux exprimés au niveau rétinien, ovarien, pulmonaire, thymique, stomacal, pancréatique, duodénal et colique.^{80, 81} On retrouve les récepteurs MT3 au sein de structures du système nerveux central (cortex, hippocampe, hypothalamus) ainsi qu'au niveau périphérique mais ces derniers sont moins bien connus que les MT1 et les MT2.

La densité des récepteurs à la mélatonine est régulée de façon relativement originale en ce sens qu'elle suit un rythme nyctéméral. Elle est justement inversement corrélée à la production de mélatonine. En effet le nombre de récepteurs à la mélatonine est élevé le jour tandis qu'il est très faible la nuit. C'est d'ailleurs lors de la transition jour-nuit que la densité de ces récepteurs sera maximale. En outre, la mélatonine module elle-même l'expression de ses propres récepteurs. La période critique pour optimiser au maximum l'action d'un apport exogène de mélatonine se situerait donc précisément au moment de la transition jour-nuit. Il est à noter que la densité des récepteurs mélatoninergiques diminue avec l'âge au niveau artériel, tandis qu'elle conserve une certaine constance dans les noyaux suprachiasmatiques tout au long de la vie. Il est important de mentionner cependant qu'il a été mis en évidence, suite à des expérimentations réalisées sur des rongeurs, que le signal nocturne produit suite à la sécrétion de mélatonine dépend principalement de sa durée, bien plus que de son caractère quantitatif.⁸²

Les effets mélatoninergiques impactant sur le sommeil correspondent à l'activation des récepteurs présents au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Une activité agoniste de la mélatonine sur les récepteurs MT1 aura une action inhibitrice sur l'activité neuronale des noyaux suprachiasmatiques, ce qui aura conséquemment des effets sur l'horloge biologique.

Pour un certain nombre d'espèces diurnes, tel que c'est le cas pour l'être humain, cette action diminue les composantes activatrices sur la vigilance, ce qui promeut *a contrario* la sédation et la facilitation de l'endormissement.⁸³ Les récepteurs MT1 sont ainsi responsables des effets sédatifs et hypnotiques attribués à la mélatonine. L'activation des récepteurs MT2 joue quant à elle un rôle majeur dans la synchronisation du rythme circadien régulant l'activité neuronale des noyaux suprachiasmatiques. Les récepteurs MT2 sont ainsi à l'origine de phénomènes tels que l'avance ou le retard de phase qui se manifestent par un décalage des horaires de sommeil plus tôt ou plus tard dans la journée.⁸⁴ Les récepteurs MT1 et MT2 auraient alors des fonctions pouvant être opposées sur différents tissus mais qui d'un point de vue physiologique semblent complémentaires. Il a de plus été observé que les récepteurs MT1 et MT2 ont une action différente sur le système vasculaire, dont en résulte tantôt une vasoconstriction pour les récepteurs MT1, tantôt une vasodilatation pour les récepteurs MT2.⁸⁵ La mélatonine joue par ailleurs un rôle particulièrement important dans la régulation de la température corporelle, notamment grâce à son action sur le système vasculaire. En effet, la température corporelle est maximale en fin de journée au moment où la vigilance est la plus importante, puis l'abaissement est progressif favorisant ainsi l'endormissement. La diminution de la température corporelle induite par la mélatonine est liée à son effet vasoconstricteur par l'activation des récepteurs MT1. Pour citer les récepteurs MT3, ces derniers ne partagent aucunement la structure des récepteurs MT1 et MT2. En effet, ils présentent un site actif identique à celui de l'enzyme quinone réductase 2 (QR2). Cette activité enzymatique possède un rôle détoxifiant au sein de différents tissus et serait susceptible de prendre part à la régulation de la pression intraoculaire. Les récepteurs MT3 seraient ainsi responsables de l'activité antioxydante de la mélatonine, bien qu'ils restent pour l'heure moins bien connus.⁸⁶

87

Au-delà de son action sur le sommeil et sur la régulation de l'horloge biologique, la mélatonine présente nombre d'effets sur diverses autres fonctions physiologiques. Ceci s'explique du fait de la très large répartition des récepteurs tant bien au niveau central qu'au niveau périphérique sur différents tissus, mais également par le fait que les effets pharmacodynamiques liés aux différents sous-types de récepteurs mélatoninergiques sont distincts. On peut citer parmi les autres fonctions physiologiques impliquant la mélatonine la modulation de l'humeur, du système immunitaire, du comportement sexuel et des hormones

de la reproduction (présence de récepteurs mélatoninergiques au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique), la régulation de la température corporelle et de la pression artérielle, ainsi que des effets sur la fonction surrénalienne et sur le métabolisme glucidique.⁸⁸

7) Conclusion

La mélatonine est ainsi une hormone aux rôles relativement variés, produite et sécrétée au niveau de la glande pinéale (ou épiphyse), agissant au niveau du système nerveux central mais également sur de nombreux autres tissus. Les variations des taux plasmatiques de mélatonine se font selon un rythme circadien principalement régi par les changements de luminosité au cours de la journée. Cette régulation est particulièrement permise par l'intermédiaire de la voie rétino-hypothalamique. Les taux les plus importants sont en principe obtenus au milieu de la nuit, lorsque les conditions lumineuses sont les plus faibles.

Il existe cependant une très grande variation interindividuelle des taux de mélatonine qu'ils soient physiologiques et ou pathologiques. En effet, de nombreux facteurs influencent cette régulation, qu'il s'agisse de paramètres propres à la physiologie de l'individu (âge, santé mentale) ou bien de variables externes environnementales (telles que les habitudes alimentaires, l'activité physique, la régularité des heures de coucher, l'hygiène de vie, les consommations diverses de médicaments ou de produits psychoactifs, *et caetera*).

Il a été observé que la mélatonine était impliquée dans de très nombreuses fonctions physiologiques. Le rôle prépondérant de cette hormone reste pour autant celui qui est pour le moment le plus régulièrement mentionné, à savoir son rôle « d'hormone du sommeil », en ce sens qu'elle est responsable de la régulation de l'horloge biologique interne (située anatomiquement au niveau des noyaux suprachiasmatiques) et de la faculté d'endormissement.

De très nombreuses personnes sont sujettes aux troubles du sommeil. Ces troubles sont divers et variés d'un individu à un autre. La suite portera donc sur les différents troubles du sommeil décrits à ce jour ainsi que sur les fonctionnements biologiques associés afin d'y définir l'implication des mécanismes mélatoninergiques, les réponses thérapeutiques

proposées à l'heure actuelle, et sur l'intérêt potentiel que peut représenter une supplémentation en mélatonine d'origine exogène.

Partie II : Physiopathologie du sommeil et solutions thérapeutiques courantes

La physiologie de l'hormone dite « du sommeil » ayant été décrite précédemment, cette seconde partie s'intéressera donc au fonctionnement normal et à la structure du sommeil chez l'Homme, ainsi qu'aux différents troubles existants, leurs causes ainsi que leurs conséquences. Puis, seront ensuite évoquées les différentes solutions thérapeutiques proposées aujourd'hui en réponse à ces différents troubles.

1) Physiologie du sommeil

Le sommeil peut se définir comme une diminution de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Il est caractérisé par une perte de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive (en effet, les perceptions de l'environnement sont significativement diminuées).⁸⁹ Cette définition montre bien qu'il s'agit d'un état à caractère réversible. Le sommeil est régulé par plusieurs systèmes gouvernés par le système nerveux central. L'état de sommeil s'accompagne de modifications comportementales, de l'activité cérébrale, ainsi que de diverses fonctions physiologiques.

Toutes ces variations physiologiques ont permis d'établir depuis 1968 un consensus international discernant ainsi deux types de sommeil différents, à savoir le sommeil lent (subdivisé en plusieurs stades) et le sommeil paradoxal, auxquels s'ajoutent des phases d'éveil dites de latence.

L'exploration du sommeil chez un sujet est permise par de nombreux outils (agendas du sommeil, échelles, questionnaires, tests de vigilance...). Néanmoins le plus important d'entre eux reste la polysomnographie, discipline ayant permis d'analyser, de décrire et de comprendre les différentes étapes qui composent une nuit de sommeil.

1. Segmentation du sommeil : Les cycles du sommeil et leurs différents stades

Comme évoqué précédemment, la structure du sommeil a pu être décrite grâce à un certain type d'examen clinique bien particulier qui n'est autre que la polysomnographie. Il s'agit, au cours de cet examen, d'effectuer l'enregistrement des mesures d'un certain nombre de paramètres physiologiques sur un patient au cours d'une nuit de sommeil. Les mesures ainsi obtenues permettent la mise en évidence des différents stades du sommeil. Cet examen octroie de fait la possibilité d'identifier l'étiologie de certains troubles du sommeil chez un individu. Les différentes variables mesurées correspondent à l'activité électrique cérébrale par un électroencéphalogramme (EEG), l'activité électrique musculaire par un électromyogramme (EMG), l'activité électrique du cœur par un électrocardiogramme (ECG), l'activité oculomotrice par un électrooculogramme (EOG), la saturation sanguine en oxygène (SaO₂ artérielle, ou SpO₂ pulsée), les mouvements respiratoires par des ceintures thoraciques, le flux aérien par un capteur naso-buccal et d'éventuelles autres variables selon la nécessité individuelle.

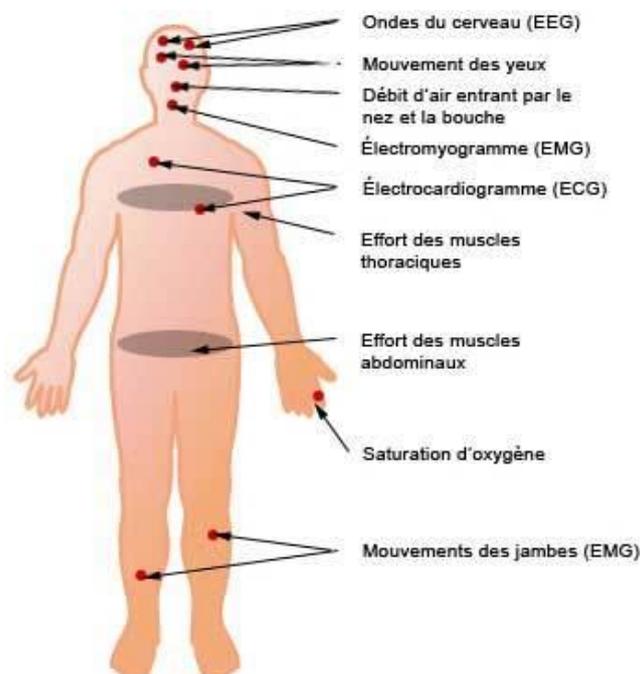


Figure 12 : Emplacements des électrodes et des sondes lors d'un examen de polysomnographie⁹⁰

Le sommeil est produit de façon active et cyclique par le cerveau. Cet état est notamment marqué par des variations de l'activité cérébrale, mais également par des variations en termes de comportement et de régulation de certaines fonctions physiologiques. Suite aux observations menées notamment sur les tracés obtenus par l'EEG, l'EMG et l'EOG, et tel que susmentionné, un consensus international datant de 1968 a permis de décrire deux types de sommeil : le sommeil lent (correspondant aux stades 1, 2, 3 et 4), et son complément le sommeil paradoxal. Le sommeil lent est marqué par une diminution progressive de l'activité du cortex qui tend à synchroniser les potentiels neuronaux entre eux.

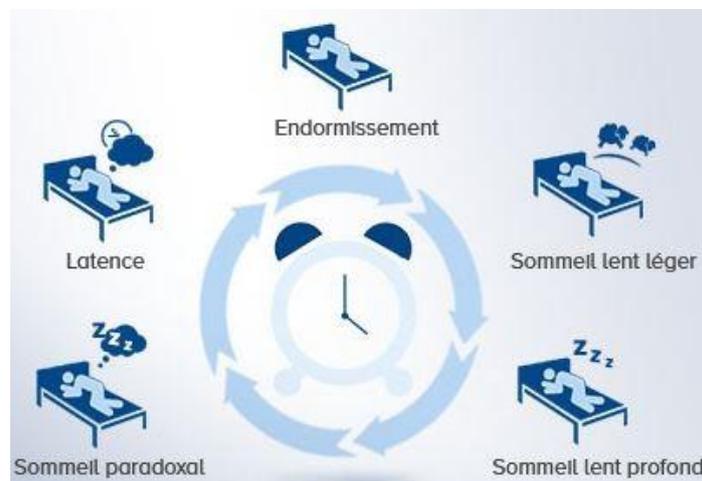


Figure 13 : Schéma des différentes étapes du cycle du sommeil⁹¹

Tout d'abord, l'EEG montre, en état de vigilance, une activité corticale qui présente majoritairement des ondes de haute fréquence allant de 8 à plus de 55Hz (ondes α à γ). Ces ondes ont une faible amplitude et sont désynchronisées. Le début de la phase d'endormissement sera caractérisé par un amoindrissement de l'activité corticale de type α (8 à 12Hz) une fois le sujet mis au repos et ayant les yeux fermés. Ainsi apparaissent les ondes θ de plus faible fréquence (4 à 8Hz) de manière diffuse. Il s'agit là de la transition vers le stade 1 du cycle du sommeil, début du sommeil lent. Cette phase d'endormissement est marquée par des mouvements oculaires et une diminution du tonus musculaire postural (principalement visible au niveau palpébral et de la nuque). Le stade 1 du sommeil lent

représente aux alentours de 5% de la nuit. Durant cette période, le patient reste généralement capable de percevoir facilement les stimuli externes.

Ensuite, la transition vers le stade 2 se fait usuellement au bout de quelques minutes (cette durée étant susceptible de varier de façon importante d'un individu à un autre). Le stade 2 représente quant à lui environ 55% de la nuit. L'EEG présente au cours de cette phase un rythme d'ondes θ en fond, tandis que deux types de motifs sont visibles au tracé. Il s'agit des fuseaux de sommeil et des complexes K. Ces motifs courts se manifestent entre trois et dix fois par minute. Concernant les fuseaux de sommeil, ceux-ci apparaissent à une fréquence de 12 à 14Hz et durent en moyenne 0,3 à 1 seconde. Les fuseaux de sommeil proviennent de signaux originaires des noyaux réticulaires du thalamus qui ont pour but de favoriser la synchronisation de l'activité neuronale corticale. Les complexes K sont pour leur part des formes ondulatoires diphasiques de grande amplitude. Ces derniers témoigneraient plutôt de réactions aux stimuli extérieurs (interruptions brèves du sommeil, réaction d'autoprotection). Pour évoquer l'EMG et l'EOG, c'est à partir du stade 2 que les mouvements oculaires et corporels ne sont plus perceptibles, avec un tonus musculaire diminué.

Ainsi, les stades 1 et 2 sont constitutifs du sommeil lent dit léger. Pendant la phase de sommeil lent léger, l'individu est susceptible de se réveiller aisément en ce sens qu'il est toujours sensible à son environnement.

Le sommeil lent profond correspond aux stades 3 et 4. Ces stades sont caractérisés par des ondes lentes de faible fréquence (0,5 à 3,5Hz) et de haute amplitude appelées ondes δ . Au cours de cette phase le sommeil est très stable, la synchronisation et le ralentissement de l'activité corticale sont au maximum. Le sommeil lent profond représente 20% de la nuit. Réveiller un sujet engagé en sommeil lent profond devient alors véritablement difficile et peut l'exposer à un épisode de confusion et de tachycardie. Il est à noter que le ronflement atteint son paroxysme en sommeil lent profond.

Enfin, le sommeil paradoxal qui apparait après le stade 4 doit son nom au fait que l'activité du cortex se rapproche de celle de l'état de veille ou du stade 1. En effet, l'EEG présente un tracé avec des ondes en dents de scie, de fréquences mixtes de type α lentes et θ rapides. Concernant l'activité motrice, l'EMG montre une atonie musculaire (c'est-à-dire un relâchement complet du tonus musculaire) tandis que l'EOG présente des mouvements

rapides des globes oculaires. Le sommeil paradoxal représente en moyenne 18 à 23% de la durée totale du sommeil nocturne.

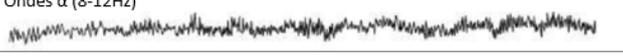
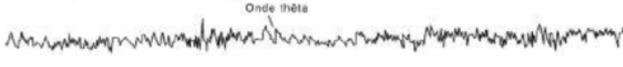
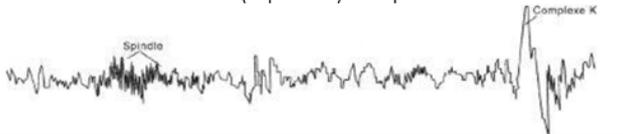
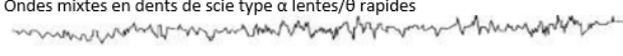
Type de sommeil	Stade du cycle du sommeil	Tracé EEG	Activité motrice	% de la nuit
EVEIL / LATENCE	Veille active	Ondes α à γ : rapides, haute fréquence (8-55Hz), faible amplitude/voltage, désynchronisées 	Normale	
	Somnolence	Ondes α (8-12Hz) 	Normale, attitude de repos	
SOMMEIL LENT LEGER (Sujet sensible à l'environnement, possibilité de réveil aisé)	Stade 1	Ondes θ (4-8Hz) 	Mouvements oculaires, diminution du tonus musculaire de posture	5%
	Stade 2	Ondes θ + fuseaux de sommeil (« spindles ») + complexes K 	Absence de mouvements corporels et de mouvements oculaires, tonus musculaire diminué	55%
SOMMEIL LENT PROFOND (Sommeil très stable, sujet difficile à réveiller)	Stades 3 et 4	Ondes δ (0,5-3,5Hz) : lentes, faible fréquence, haute amplitude, synchronisées 	Idem stade 2	20%
SOMMEIL PARADOXAL (Possibilité de réveil)		Ondes mixtes en dents de scie type α lentes/ θ rapides 	Atonie musculaire, mouvements oculaires rapides	18 à 23%

Figure 14 : Tableau récapitulatif des différentes ondes cérébrales observables à l'EEG en fonction des différents stades de vigilance et de sommeil

En somme, un cycle de sommeil est chronologiquement constitué d'une phase de sommeil lent léger (stades 1 et 2), d'une phase de sommeil lent profond (stades 3 et 4) et d'une phase de sommeil paradoxal. Une nuit complète de sommeil est généralement composée de 3 à 5 cycles successifs, tandis qu'un cycle dure en moyenne 90 minutes. La valeur médiane de la durée d'une nuit chez l'homme correspond ainsi à 7,5 heures, mais il est à noter qu'il existe une importante variabilité de cette durée entre les individus. Les cycles du sommeil ont tendance à être plus longs en début qu'en fin de nuit. Le ratio quantitatif entre sommeil lent et sommeil paradoxal ne reste pas constant en fonction des cycles. Ainsi les deux premiers cycles sont riches en sommeil lent profond et pauvres en sommeil paradoxal. *A contrario*, les cycles de fin de nuit sont plus riches en sommeil paradoxal au détriment du sommeil lent.

L'activité corticale de type δ a ainsi une tendance à progressivement s'amoinrir de manière cyclique au cours de la nuit.⁹²

Il existe une représentation graphique permettant de visualiser l'enchaînement de toutes les différentes phases du cycle du sommeil de manière successive sur une seule et même nuit. Il s'agit de l'hypnogramme. Ce dernier est obtenu grâce aux enregistrements électroencéphalographiques et représente l'intensité de l'activité cérébrale en fonction du temps. C'est cette représentation qui permet finalement d'identifier la durée de sommeil profond (faible activité cérébrale) par rapport à la durée de sommeil paradoxal (forte activité) au sein d'une nuit de sommeil chez un individu donné.

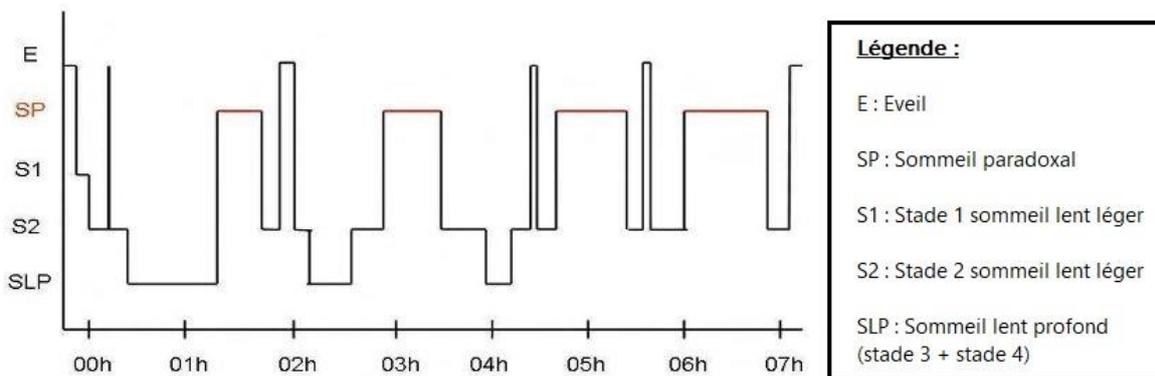


Figure 15 : Exemple d'hypnogramme représentant l'évolution de l'activité cérébrale au cours d'une nuit de sommeil⁹³

2. Variabilité interindividuelle de la durée de sommeil

Il est communément admis que la durée usuelle de sommeil chez l'Homme présente une valeur médiane de 7,5 heures avec un écart type d'une heure. Au-delà de cette valeur médiane, il existe deux valeurs « extrêmes » pour lesquelles on définit deux profils distincts : les « courts dormeurs » qui dorment moins de 6,5 heures par nuit, et les « longs dormeurs » qui eux dorment plus de 9,5 heures par nuit. On peut noter que les longs dormeurs sont légèrement plus nombreux que les courts dormeurs. La quantité de sommeil lent profond semble constante chez tous les individus. Chez les sujets longs dormeurs, ce sont donc les durées du sommeil lent léger (principalement) ainsi que du sommeil paradoxal qui se voient allongées.

Il existe également une importante variabilité des horaires de coucher avec des chronotypes de sujet qui se revendiquent tantôt « du matin », tantôt « du soir ». Cette différence est corrélée à l'évolution de la courbe de température rectale au cours de la journée qui varie d'un individu à l'autre. Comparativement aux chronotypes « du matin », ceux « du soir » présentent une température encore élevée en fin de journée entre 20 heures et minuit, tandis que la température la plus basse sera atteinte beaucoup plus tardivement, et que la remontée de température matinale se voit décalée vers 8-9 heures du matin. Ce signal de température interne constitue un des facteurs décisifs de la rapidité d'endormissement. En effet, celle-ci sera optimale au minimum thermique, tandis qu'il sera plus difficile et plus long de s'endormir au moment où la température interne sera maximale. L'endormissement peut alors apparaître de façon brutale et sans préambule chez certains sujets entre 3 et 5 heures du matin (les accidents de voiture et du travail sont d'ailleurs plus fréquemment commis pendant ce laps de temps). La durée d'une nuit de sommeil est également influencée par le moment auquel le sujet va se coucher. Ainsi, la durée de sommeil sera la plus importante si le sujet s'est couché peu après avoir atteint le maximum de sa température interne, tandis que le sommeil aura une durée minimale si le sujet est allé se coucher après avoir atteint sa température minimale, c'est-à-dire pendant que la température est d'ores et déjà en train de remonter. Dans de telles conditions, un individu en privation totale de sommeil toute une nuit durant présente malgré la fatigue plus de difficulté à s'endormir et à rester en état de sommeil sur une durée étendue en se couchant vers 8 heures du matin.

Que cela concerne les profils de longs ou courts dormeurs ou encore les chronotypes du matin ou du soir, il semble exister une importante composante génétique (notamment un polymorphisme au niveau de gènes régulateurs du rythme circadien). Au-delà de ces facteurs d'origine endogène, les conditions environnementales et les habitudes de vie sont autant de variables qui peuvent impacter le sommeil de chaque individu. Par exemple, chez les travailleurs, il existerait une carence légère mais chronique de sommeil, avec une récupération compensatrice augmentée en période de week-end ou de vacances. De même, des horaires de travail nocturnes jouent nécessairement sur les horaires et la durée du sommeil.⁹⁴

La durée du sommeil ainsi que sa structure (sa qualité en étant affectée *ipso facto*) vont aussi subir des modifications de façon physiologique au cours du vieillissement. En effet,

le sommeil devient moins efficace chez la personne âgée. Ceci est lié à une diminution de la quantité de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal au profit d'une hausse de sommeil lent léger rendant alors le sommeil plus fragmenté avec des réveils nocturnes plus récurrents. De plus, la nuit de sommeil est de plus courte durée en moyenne que chez le sujet jeune. La comparaison entre l'hypnogramme d'un sujet jeune et celui d'un sujet âgé indique que le sommeil lent profond devient effectivement plus rare tandis qu'il se manifeste seulement sur les premières périodes de la nuit de sommeil.⁹⁵

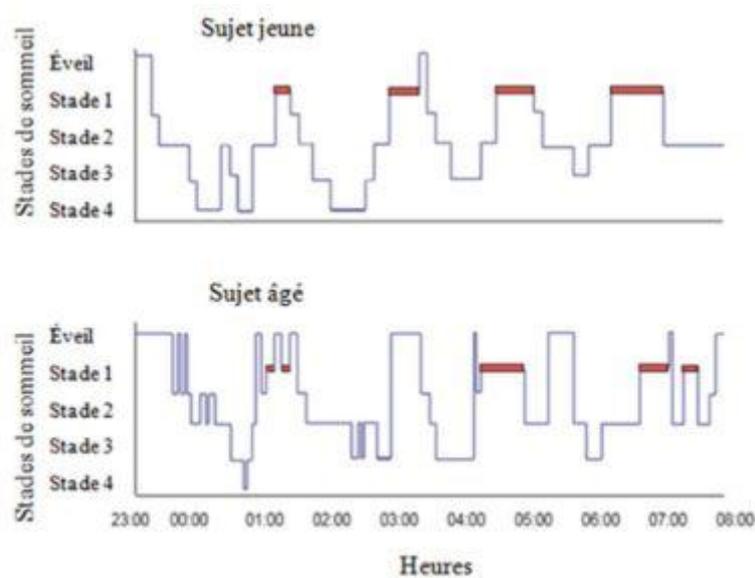


Figure 16 : Comparatif entre l'hypnogramme d'un sujet jeune et celui d'un sujet âgé⁹⁶

Chez les personnes âgées, on observe un phénomène dit « d'avance de phase » des rythmes biologiques, et particulièrement de celui du rythme veille-sommeil. Les horaires de coucher et de lever se retrouvent alors décalés en amont, c'est-à-dire que le coucher aura lieu plus tôt en fin de journée (vers 21h) et le lever plus précoce lui aussi sera dû à une insomnie nocturne (pouvant apparaître à partir de 3h du matin). Ce décalage est à l'origine de somnolences diurnes plus marquées en fin de journée et donne lieu à une augmentation de la fréquence et ou de la durée des siestes. Ce phénomène d'avance de phase est par ailleurs plus remarquable chez la femme que chez l'homme. Les mécanismes mis en jeu dans cette avance de phase ne sont pas tout à fait identifiés, pourtant quelques conjectures penchent en faveur d'une forte implication mélatoninergique avec la calcification de la glande pinéale, la

baisse de sensibilité et ou du nombre de récepteurs β -adrénergiques au niveau pinéalo-cytaire, ou encore une diminution de l'activité enzymatique de l'AANAT. L'ensemble des manifestations cliniques sur le sommeil, associées à ces mécanismes, coïncident avec la diminution de la sécrétion épiphysaire de mélatonine pendant la nuit, qui a été précédemment évoquée chez les personnes âgées. De ces facteurs découleraient d'autres implications physiologiques intermédiaires tels que le rythme de la température interne (qui comme cela a été mentionné est sous influence mélatoninergique), ou encore l'influence de certaines pathologies ou prises médicamenteuses (qui sont susceptibles d'influencer la mélatonine endogène).⁹⁷

Le sommeil de la personne âgée est ainsi différent de celui du jeune adulte, cependant l'architecture du sommeil n'est pas non plus constante au cours des différentes étapes de l'enfance. En effet, la durée de la nuit de sommeil est très importante chez le nourrisson et décroît avec l'âge, avec une diminution notable de la proportion de sommeil paradoxal (50% de la nuit de sommeil à la naissance contre 18 à 23% chez l'adulte). Le sommeil lent apparaît entre trois et six mois, tandis que le sommeil agité du nourrisson se régule entre 3 et 8 semaines.

Âge	Durée (heures/nuit)
2-3 mois	16-17 h
6 mois	14-15 h
2 ans	13 h
8-10 ans	10 h
14-18 ans	8 h
20-65 ans	7-8 h
> 65 ans	< 7 h

Figure 17 : Variations des durées moyennes de sommeil en fonction de l'âge⁹⁸

3. Rôles du sommeil et ses conséquences physiologiques

Le sommeil prend une part considérable dans les processus de mémorisation et d'ancrage des informations, aussi bien durant les phases de sommeil lent qu'en sommeil paradoxal. En effet, divers mécanismes génétiques et moléculaires sont permis pendant le sommeil afin de promouvoir des modifications de la plasticité synaptique cérébrale, des modifications circulatoires, ainsi que la synthèse de protéines impliquées dans la myélinisation, le métabolisme lipidique et la prolifération de progéniteurs d'oligodendrocytes. Tout ceci indique que le sommeil présente une action bénéfique globale dans le maintien de l'intégrité et le renouvellement de la myéline (substance blanche).⁹⁹

La privation de sommeil peut avoir des conséquences très importantes sur la santé mentale et physique d'un individu. C'est justement des effets de cette privation que l'on a déduit les rôles principaux de cet état physiologique. En effet, on observe au fil des années que le temps moyen passé à dormir par jour réduit progressivement, tant dans le cadre de certaines raisons pathologiques (apnées du sommeil, douleurs invalidantes...) que simplement par mauvaises habitudes comportementales (horaires de coucher décalés, travail de nuit...). Pourtant, la privation de sommeil même sporadique n'est pas sans conséquence. On distinguera tout de même une privation aiguë d'une privation chronique.

Dans le cadre d'une privation légère où le sujet se force à rester en état de vigilance, on constate une adaptation de l'expression de certains gènes afin d'assurer l'augmentation imprévue de la transmission synaptique et la hausse des besoins énergétiques. Si l'on prolonge cet épisode d'éveil contraint, les mécanismes de défense contre le stress cellulaire ainsi que les processus immunitaires s'activent au préjudice de certains neurones, notamment au niveau de l'hippocampe. On comprend aisément dès lors que l'une des premières fonctions atteintes par le déficit de sommeil est la capacité mémorielle (l'hippocampe étant le siège privilégié de la mémoire à court terme). En poussant l'expérience à l'extrême c'est-à-dire à la privation totale de sommeil (cas de la « nuit blanche »), la somnolence est maximale sur le jour qui suit pour le sujet.^{100, 101} On constate l'apparition de manifestations cliniques telles que le risque d'endormissement involontaire, une forte asthénie, une irritabilité, une baisse des capacités cognitives et de concentration, un allongement du temps de réaction, une forte hausse du risque d'erreurs par omission, une baisse de la motivation, ou encore une vision

dite « du tunnel » (diminution de la vision périphérique avec rétention de la vision centrale). Les périodes les plus à risque d'erreur chez un sujet en manque de sommeil se retrouvent entre 3 et 5h du matin ainsi qu'entre 13 et 15h. Les performances sont d'autant plus diminuées sur les tâches quotidiennes les plus monotones, en particulier en ce qui concerne la conduite automobile. On considère qu'entre 4 et 8h du matin, lors d'une nuit blanche, la capacité d'un individu à conduire équivaut à celle d'une personne ayant une alcoolémie de 1g/L de sang.^{102, 103} Toutes ces performances très largement diminuées dans le cadre d'une nuit blanche sont retrouvées dans une moindre mesure chez des individus présentant une carence sporadique de sommeil (par exemple si le sujet a dormi 2 heures de moins qu'à son habitude), en cas de diminution chronique de la durée de sommeil, ou encore en cas de sommeil fragmenté (réveils nocturnes fréquents). Il est à noter que les effets néfastes de la carence de sommeil sur les capacités d'un individu, en particulier ses capacités cognitives et mémorielles, semblent présenter un caractère cumulatif non-négligeable.¹⁰⁴ Chez l'enfant, le fait de présenter un déficit régulier en sommeil augmente significativement le risque de prise de poids et de surcroît le risque d'obésité par la suite. En effet, le manque de sommeil peut être à l'origine d'effets hormonaux (diminution de la sécrétion de leptine au profit de celle de ghréline) en faveur d'une hausse de l'appétit et de la facilitation de stockage à l'origine de la prise de poids.^{105, 106, 107}

En ce qui concerne l'activité mentale durant les périodes de sommeil chez un individu, celle-ci suit des variations mais n'est pas totalement absente. L'expérimentation permettant son observation a eu lieu en réveillant des patients à chacun des stades. Ainsi, au stade 1 et 2 du sommeil lent léger, le patient présente des rêveries dites « hypnagogiques » (c'est-à-dire qu'il s'agit d'un état modifié de conscience situé au carrefour de la veille et du sommeil) où il conte des récits peu étoffés, conceptuels, en début de nuit puis hallucinatoire en fin de nuit. Si l'on réveille le patient en stade 3 ou 4 de sommeil lent profond, celui-ci est difficile à réveiller et n'a le plus souvent aucun souvenir. Rares sont les cas qui présentent des histoires courtes avec peu d'images. Mais lorsque les sujets sont réveillés en cours de sommeil paradoxal, ceux-ci présentent des rêves dans 80% des cas. En fait, plus la phase de sommeil lent profond dure longtemps et plus elle a lieu tard dans la nuit, plus les rêves sont riches en histoires ainsi qu'en sensations perçues.¹⁰⁸

L'activité cérébrale subit des modifications, notamment métaboliques, tout au long du sommeil. En effet, la consommation énergétique cérébrale observable en imagerie fonctionnelle est diminuée d'environ 30% pendant les phases de sommeil lent tandis qu'elle reste inchangée en sommeil paradoxal par rapport à l'état de veille. Ces modifications métaboliques ne sont pas identiques dans toutes les zones du cerveau. Ainsi, l'hypométabolisme paraît comme diffus en sommeil lent, alors que durant les phases de sommeil paradoxal certaines zones se trouvent en hypermétabolisme (tegmentum pontique, cortex visuel secondaire, lobes temporaux, système limbique et notamment les amygdales) et d'autres zones en hypométabolisme (lobes pariétaux, lobes préfrontaux, cortex visuel primaire). Ces données évoquent alors une hypofrontalité physiologique en sommeil paradoxal (phénomène retrouvé de façon anormale chez des sujets en état de veille dans le cadre de certaines affections psychiatriques). Les éléments oniriques évoqués précédemment au sujet du sommeil paradoxal s'accordent avec cette description de l'activité cérébrale puisque les zones en hyperactivité jouent en faveur du fort aspect visuel et émotionnel des rêves, tandis que les zones en hypoactivité témoignent de la perte de la logique de réflexion, des repères spatiotemporels, du sens critique et de difficultés à la lecture ou à l'écriture.¹⁰⁹

De nombreuses fonctions physiologiques inhérentes à l'ensemble de l'organisme sont en fait affectées par l'état de sommeil. Parmi elles, l'activité respiratoire est une des fonctions les plus touchées. La diminution du tonus musculaire pharyngé provoque une hausse de la résistance des voies aériennes supérieures à l'écoulement de l'air, s'agissant alors du phénomène à l'origine du ronflement. Par ailleurs, lorsque ce rétrécissement pharyngé devient trop important chez certains sujets, cela peut aller jusqu'à l'obstruction plus ou moins totale responsable des apnées du sommeil. De façon générale, il existe une prédominance de l'activité nerveuse parasympathique en phase de sommeil lent qui par voie de conséquence donne lieu à une activité cardiorespiratoire lente et régulière. En sommeil paradoxal, il existe une activité pulsatile sympathique sur fond parasympathique rendant le rythme respiratoire irrégulier pendant ce stade et à l'origine de hausses de la tension artérielle. La température centrale, comme cela a déjà été cité, commence à diminuer avant l'endormissement jusqu'à atteindre une baisse d'environ 0,8°C durant la nuit par sudation, par vasodilatation périphérique et grâce à la diminution du métabolisme basal. Pour ce qui est de l'aspect hormonal (en dehors de la variation mélatoninergique), l'activité du système rénine-

angiotensine augmente à chaque cycle de sommeil lent. Une autre hormone dans laquelle le sommeil joue un rôle de choix est l'hormone de croissance (ou hormone somatotrope, couramment abrégée GH, de l'anglais « growth hormone »). En effet, le pic nocturne de sécrétion de cette dernière est obtenu au cours de la première phase de sommeil lent profond. Les incidences du sommeil sur la plupart des fonctions physiologiques sont résumées au sein du tableau suivant.

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

Figure 18 : Modifications des variables physiologiques au cours du sommeil¹¹⁰

Le sommeil lent présente ainsi un rôle très important dans la trophicité et la réparation tissulaire de même qu'il est essentiel à la croissance d'un individu. La GH permet ainsi le développement du corps et la tonification musculaire en favorisant entre autres la production de protéines et l'ostéogénèse. Le sommeil lent entre également en ligne de compte pour favoriser le bon fonctionnement du système immunitaire. Le sommeil paradoxal quant à lui joue plutôt un rôle dans les fonctions mémorielles et d'apprentissage.

4. Régulation du rythme veille-sommeil

Le système de régulation du sommeil repose sur un modèle décrit au début des années 1980 par un pharmacologue du nom d'Alexander Borbély. Il s'agit d'un modèle de régulation à deux processus impliquant, d'une part, un processus homéostasique dit « processus S » et, d'autre part, un processus circadien dit « processus C ». Plus récemment, ce modèle a été actualisé et implique désormais également deux autres composantes à savoir une dynamique ultradienne ainsi qu'un effet d'inertie du sommeil (autrement appelé « processus W »). Cette partie s'intéresse donc à la description de ces différents processus ainsi qu'aux conséquences de leur interaction dans l'alternance physiologique du rythme veille-sommeil.

Premièrement, le processus homéostasique (ou processus S) est un processus cumulatif en ce sens qu'il augmente de manière régulière pendant la veille puis diminue pendant les phases de sommeil. Cela signifie que le besoin de s'endormir pour un individu augmente pendant que celui-ci est éveillé et qu'il retombe progressivement pendant son sommeil. Ce phénomène a pu être quantifié au travers des mesures de l'activité électroencéphalographique de l'activité cérébrale dite « en ondes lentes » spécifique du sommeil. Ainsi, les études ont démontré qu'il existait un lien entre la prolongation de la durée d'éveil et l'augmentation de l'activité en ondes lentes durant le sommeil. La privation de sommeil a alors pour effet de rendre la phase suivante de sommeil plus profonde. A l'inverse, un sommeil excessif diminuera cette activité en ondes lentes. Les expériences sur la privation de sommeil ont également montré qu'elle était à l'origine d'une augmentation des ondes θ au cours de la veille. La corrélation de l'activité de veille θ à l'activité en ondes lentes durant le sommeil constitue le processus homéostasique.¹¹¹ Ce processus S correspond ainsi à un processus physiologique à deux seuils puisqu'il augmente tout au long de la phase de veille jusqu'à atteindre un seuil dit « haut » (H), puis s'amenuise progressivement au cours du sommeil pour atteindre un seuil minimal « bas » (B). Cet effet seuil pourrait être lié au métabolisme énergétique des cellules cérébrales. En effet, l'adénosine correspondant au produit de dégradation de ce métabolisme s'accumule de manière progressive pendant la phase de veille. L'adénosine pourrait ainsi jouer en faveur de l'apparition de l'activité cérébrale à ondes lentes lorsqu'elle atteint un seuil donné. Le sommeil (et plus particulièrement le sommeil lent profond riche en ondes lentes) présenterait, au titre de cette hypothèse, un effet réparateur métabolique au niveau cérébral.¹¹² De plus, la répartition

topographique de ces ondes lentes varie en fonction des zones cérébrales qui ont été plus ou moins stimulées durant la phase de veille. Physiologiquement, l'activité en ondes lentes est plus présente au niveau des régions frontales durant le premier cycle de sommeil ce qui tend à montrer un besoin accru de récupération dans ces zones du cerveau suite à une importante stimulation durant la phase de veille. Le lobe frontal est effectivement très actif chez le sujet éveillé puisqu'il prend part notamment aux mécanismes de l'attention et à la réalisation de tâches complexes, ce qui le rend particulièrement vulnérable à la privation de sommeil.^{113,114}

Deuxièmement, la description du processus circadien (également appelé processus C) mérite tout d'abord de redéfinir la notion de rythme biologique. En effet, un rythme biologique chez un être vivant se détermine par différentes variables. D'une part un rythme biologique se qualifie par sa période (ou son inverse, sa fréquence) correspondant à l'intervalle de temps qui borne l'occurrence de deux événements similaires. D'autre part, il se manifeste au travers de son amplitude, *in extenso* par une valeur maximale (acrophase) et une valeur minimale (bathyphase). Sa valeur moyenne vaut pour un autre paramètre. Enfin, la dernière variable correspond à sa phase en rapport avec une temporalité de référence. Ainsi, la période d'un rythme biologique autorise à classer celui-ci en rythme circadien (période allant de 20 à 28 heures), ultradien (période inférieure à 20 heures), ou encore infradien (période supérieure à 28 heures). Nombre de fonctions physiologiques sont gouvernées chez la plupart des êtres vivants par un rythme circadien telles que les sécrétions hormonales (notamment celle du cortisol, considérée comme « hormone du réveil », ou encore de la mélatonine « hormone du sommeil » ...), la variation de la température corporelle, le métabolisme, les besoins alimentaires ou encore la rythmicité du sommeil. L'application précise de ce rythme circadien chez les mammifères dépend de l'horloge biologique régie par les noyaux suprachiasmatiques situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus comme cela a déjà été évoqué. Les différents états de vigilance chez l'humain suivent une mise en place progressive autour de cette rythmicité circadienne au cours de sa vie. En effet, chez le nouveau-né, certaines fonctions physiologiques (dont l'alternance veille-sommeil) suivent une cadence plutôt ultradienne, tandis que la dynamique circadienne s'organise plus tard sous l'influence de facteurs de synchronisation externes. Les personnes âgées présentent en revanche des rythmes circadiens plus désorganisés en raison du vieillissement des structures responsables de l'horloge biologique interne d'une part, et d'une plus faible influence des

facteurs externes d'autre part (baisse de l'activité physique, exposition à la lumière moins importante...). Pour ce qui est de la régulation d'origine interne, l'horloge biologique présente des mécanismes très semblables d'une espèce à une autre, incluant l'expression rythmique de certains gènes ainsi que la variation des concentrations de certaines protéines en fonction du temps. On peut citer les gènes *Per*, *Clock*, et *Time* parmi ceux qui ont été mis en cause dans la régulation interne des rythmes circadiens.¹¹⁵ Ainsi, la régulation du rythme veille-sommeil dépend bel et bien d'éléments endogènes et pas seulement de facteurs externes (tels que l'alternance lumière/obscurité) tel que cela a pu être mis en évidence au cours de plusieurs expérimentations. Ces dernières portaient sur des sujets isolés en conditions d'obscurité dans des lieux dépourvus de repères temporels (tels que des grottes ou des bunkers, des expériences dites hors du temps telles que celles menées par le chrono-biologiste Jürgen Aschoff) plusieurs mois durant. Dans de telles conditions, c'est-à-dire en l'absence de synchroniseurs externes forts (horaires déterminés, variations de lumière), la périodicité interne du rythme veille-sommeil est de 24,18 heures soit légèrement supérieure à 24 heures. De surcroît, il a été constaté que durant le début de chacune de ces expériences, la période du rythme veille-sommeil a plutôt tendance à se calquer sur celle de la température interne (entre 24,1 et 24,8 heures, soit un peu plus de 24 heures). Les volontaires se réveillaient et s'endormaient chaque jour alors avec un décalage d'environ une trentaine de minutes par rapport au jour précédent. A noter que le sommeil apparaît chez ces sujets au cours de la phase de diminution de la température interne (quelques heures après avoir atteint la température interne maximale) tandis que le réveil a lieu lors de la phase d'augmentation. Cependant, la suite de ces expériences a montré qu'au bout d'une certaine durée (différente d'une personne à une autre), la rythmicité veille-sommeil et celle de la température se dissocient de sorte à provoquer une désynchronisation interne.^{116,117} L'évolution de la température corporelle conserve une période stable contrairement au rythme de l'alternance veille-sommeil pour lequel la période a tendance à augmenter en l'absence de synchroniseurs externes pour atteindre 36 à 60 heures selon les individus. Ces résultats ont permis de conclure que le processus circadien chez l'Homme dépend de deux « oscillateurs » distincts. Le premier oscillateur est situé au niveau des noyaux suprachiasmatiques représentant l'horloge biologique. Il s'agit d'un oscillateur « faible » en ce sens qu'il est particulièrement sensible aux conditions environnementales ce qui le rend aisément perturbable. Le rythme de veille-sommeil ainsi que celui de plusieurs hormones telles que la

prolactine et l'hormone de croissance dépendent de cet oscillateur. Le second oscillateur quant à lui se trouve au sein de l'hypothalamus latéral et correspond à un oscillateur « fort ». Celui-ci est très peu sensible à l'environnement et régit les rythmes de température interne, du sommeil paradoxal, de la sécrétion du cortisol ainsi que celle de la mélatonine. Ces deux oscillateurs agissent de concert, leur période étant ramenée à 24 heures sous l'influence des synchroniseurs externes dont les principaux sont constitués par l'alternance lumière/obscurité, les horaires usuels de réveil et de coucher, les heures de prise alimentaire, les activités socio-culturelles et cætera... La stabilité du processus circadien repose ainsi sur le fonctionnement synchronisé de ces deux oscillateurs.^{118,119}

Ainsi, les concepts de processus homéostatique et circadien sont à l'origine du modèle de régulation « à deux processus » proposé par Alexander Borbély en 1982.^{120,121,122} Pour résumer en quoi consiste ce modèle, le processus circadien régule périodiquement les deux seuils haut (H) et bas (B) du processus homéostatique. Le maintien de l'état de veille ainsi que la faculté de s'endormir chez un individu découlent de la combinaison de deux paramètres qui ne sont autre que la « dette » homéostatique et la phase du rythme circadien. Le processus homéostatique s'accroît de manière exponentielle durant la phase d'éveil jusqu'à atteindre le seuil haut à partir duquel le sujet sera en mesure de trouver le sommeil. Le processus S chute ensuite progressivement au cours de la phase de sommeil pour atteindre le seuil bas caractérisant l'heure où le sujet se réveille. Par ailleurs, la privation de sommeil impacte le processus homéostatique en réhaussant le seuil H, tandis qu'une mise au repos forcée influe de façon antithétique en réduisant ce même seuil H et en favorisant la fragmentation du sommeil. Cette sensibilité du processus homéostatique à différents changements pourrait en outre expliquer les profils de certains sujets tantôt courts ou longs dormeurs, tantôt du matin ou du soir. Le processus S exerce sa régulation principalement sur le sommeil lent tandis que le sommeil paradoxal est gouverné par le processus C. Dans les décalages de phases du cycle de veille-sommeil (cas du « jet lag » du voyageur par exemple), le sommeil paradoxal met plusieurs jours à se réadapter de façon opposée au sommeil lent qui lui s'adapte très rapidement. On observe également, en cas de décalage de phase, une désynchronisation des temps de sommeil par rapport aux sécrétions circadiennes de mélatonine. Ainsi, la mélatonine interviendrait de façon indirecte dans la régulation du sommeil en ce sens qu'elle module les rythmes circadiens. On peut alors faire le lien entre mélatonine et sommeil. En effet, il a été

vu que parmi les nombreux stimuli environnementaux (bruit, température extérieure, activités...) influençant la sécrétion mélatoninergique, le principal reste la variation de luminosité. Chez les mammifères, les informations lumineuses captées au niveau rétinien sont transmises au noyau suprachiasmatique au sein duquel des neurones sécrètent en journée de l'arginine-vasopressine (AVP) à action stimulante et de nuit produisent du peptide vaso-intestinal (VIP) à activité sédatrice. La glande pinéale reçoit différentes signalétiques du noyau suprachiasmatique et module sa sécrétion de mélatonine dans le but d'avertir le reste du corps de la tombée de la nuit.¹²³ La durée de l'activité mélatoninergique nocturne entre le coucher et le lever du soleil donne l'information à l'organisme concernant les durées des journées et des nuits, qui par ailleurs varient tout au long de l'année au gré des saisons. La production mélatoninergique par la glande pinéale se fait donc de façon dépendante des informations données par le noyau suprachiasmatique, pour autant la mélatonine exerce un rétrocontrôle sur le noyau suprachiasmatique afin d'assurer la régulation circadienne de l'horloge biologique elle-même. C'est donc bien ce système fondamental qui autorise la synchronisation circadienne de très nombreuses fonctions physiologiques (hormonales, métaboliques, régulation de la température interne...) mais aussi comportementales (horaires de prises alimentaires, horaires habituels de lever et de coucher...). Cependant, on sait aujourd'hui que la régulation des rythmes biologiques fait également intervenir d'autres horloges biologiques périphériques qui ne dépendent pas du noyau suprachiasmatique, ce qui rend le système encore plus sophistiqué à intégrer.

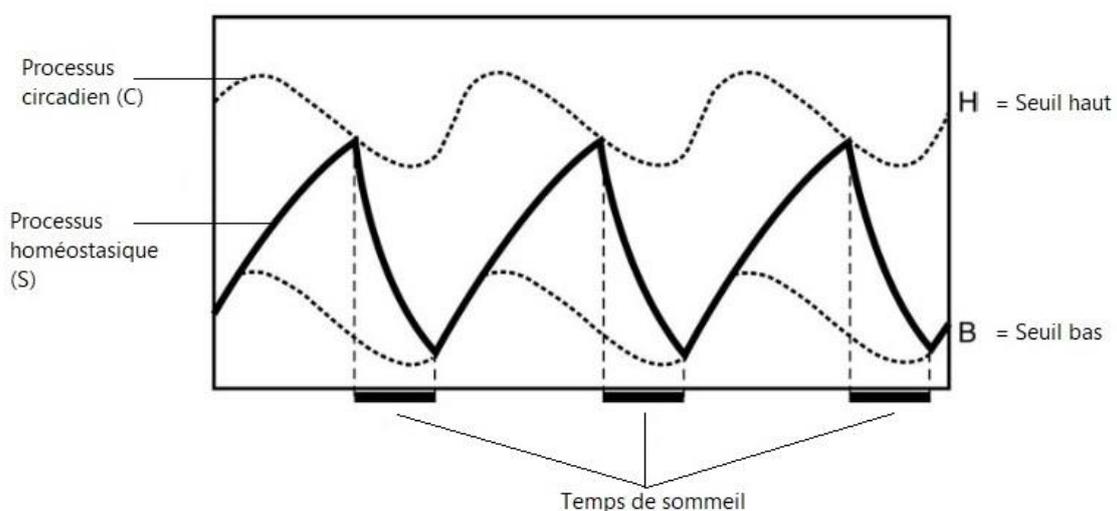


Figure 19 : Modèle de régulation à deux processus ; évolution des processus homéostatique et circadien en fonction du temps¹²⁴

Pour évoquer ensuite l'existence d'un processus ultradien, celui-ci intervient dans la régulation neuronale régissant l'alternance des phases de sommeil lent et de sommeil paradoxal. Le passage d'une phase à l'autre est assuré par le fonctionnement intermittent de deux groupes de neurones : un groupe « sommeil paradoxal-on » d'une part, et un groupe « sommeil paradoxal-off » d'autre part. Une relation temporelle réciproque de l'activité électrique de ces deux groupes neuronaux a été établie.¹²⁵ Plus récemment, il a été mis en évidence que des neurotransmetteurs peptidiques dénommés hypocrétines (ou orexines) exercent une influence sur ces deux populations neuronales. Ces hypocrétines sont issues de neurones localisés dans l'hypothalamus latéral et dorso-médian.¹²⁶

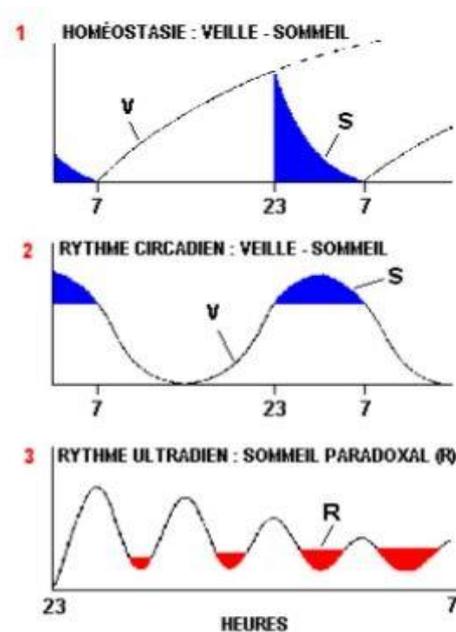


Figure 20 : Représentation graphique des trois principaux processus impliqués dans la régulation du rythme veille-sommeil¹²⁷

Enfin, le processus W (plus anecdotique) tend à expliquer qu'il existe un effet « d'inertie du réveil » en ce sens que la vigilance d'un sujet au réveil peut être altérée, en particulier si celui-ci est forcé, par une déviation transitoire du processus homéostatique. Cette conséquence serait susceptible d'induire une perte de performance du sujet dans le cas d'une activité présente immédiatement après le réveil. Ce phénomène d'inertie du réveil est particulièrement intéressant à étudier dans certaines situations pathologiques telles que

l'hypersomnie idiopathique ou encore les troubles du rythme circadien induits par certaines conditions de travail.¹²⁸

2) Pathologies du sommeil : Description des différents troubles

Les problèmes de sommeil touchent une importante proportion de la population et ce à travers de très nombreux troubles distincts. L'intégralité de ces troubles a été recensée par l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) qui publia en 2005 la troisième et dernière version en date de l'« International Classification of Sleep Disorders » (couramment abrégée ICSD-3). La liste des différentes pathologies du sommeil décrites au sein de cette classification internationale est présentée dans le tableau suivant.

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

Figure 21 : Classification internationale des pathologies du sommeil (2005)¹²⁹

Dans cette partie, seuls les insomnies et les troubles du rythme circadien seront détaillés dans la mesure où il s'agit des pathologies du sommeil les plus couramment rencontrées dans la population générale et pour lesquelles la supplémentation en mélatonine est usuellement indiquée. Dans un premier temps, il est intéressant d'énoncer quelques données épidémiologiques nationales récentes sur les temps de sommeil des Français et sur la part de la population concernée par les problématiques de sommeil.

1. Epidémiologie

En France, mais aussi partout dans le monde, on peut observer une diminution du temps de sommeil au profit du temps consacré au travail ou aux loisirs. Ce temps de sommeil est effectivement considéré (à tort) par beaucoup comme étant facultatif. Les enquêtes menées pour le Baromètre de Santé Publique France ont permis de constater une diminution du temps de sommeil total (TST) chez les adultes en semaine comme en repos, avec une moyenne établie de 6h42 de temps de sommeil total pour 24 heures en semaine en 2017, soit pour la première fois un temps inférieur aux 7 heures recommandées pour une bonne récupération. Ce temps de sommeil a été évalué en moyenne à 7h26 sur les jours de repos (en particulier le week-end). Ces durées de sommeils varient par ailleurs en fonction de l'âge et du sexe. Les données clefs collectées en 2017 pour la Baromètre de Santé Publique France sont consignées dans le tableau suivant.

	Ensemble	IC 95%	Hommes	IC 95%	Femmes	IC 95%
Temps de sommeil idéal pour être en forme	7h14	7h12-7h16	7h01	6h58-7h03	7h27	7h24-7h29
Temps de sommeil total nocturne						
En semaine / les jours de travail	6h34	6h32-6h36	6h34	6h30-6h37	6h34	6h31-6h38
Le we / les jours de repos	7h12	7h10-7h15	7h16	7h12-7h20	7h09	7h06-7h13
Temps moyen de sommeil nocturne	6h45	6h43-6h47	6h46	6h42-6h49	6h44	6h41-6h48
Temps de sommeil perdu (en moins)						
Temps d'éveil nocturne (min)	34,2	33,0-35,3	26,4	24,8-27,9	41,5	39,9-43,1
Temps d'éveil nocturne parmi les personnes concernées (min)	69,6	68,0-71,3	66,3	63,5-69,1	71,8	69,8-73,8
Temps d'endormissement (min)	24,6	23,9-25,2	21,6	20,7-22,4	27,4	26,4-28,3
Sieste						
% de personnes faisant au moins une sieste en semaine	27,4	26,4-28,3	30,4	28,9-31,8	24,5	23,2-25,9
Temps moyen d'une sieste en semaine parmi les personnes concernées (min)	49,8	48,1-51,5	47,8	45,5-50,2	52,1	49,6-54,6
Temps moyen de sieste par jour en semaine / les jours de travail (min)	8,3	7,8-8,8	9,4	8,6-10,1	7,3	6,7-8,0
% de personnes faisant au moins une sieste le WE	32,2	31,1-33,2	35,6	34,1-37,1	29	27,6-30,3
Temps moyen d'une sieste le week-end parmi les personnes concernées (min)	59	57,2-60,8	57,7	55,1-60,3	60,6	58,2-63,0
Temps moyen de sieste par jour le week-end / les jours de repos (min)	13,7	13,0-14,3	14,8	13,8-15,8	12,6	11,7-13,5
Temps moyen de sommeil sur 24h						
En semaine / les jours de travail	6h42	6h40-6h45	6h43	6h40-6h46	6h42	6h38-6h45
Le we / les jours de repos	7h26	7h23-7h29	7h30	7h26-7h34	7h22	7h18-7h26
Temps moyen de sommeil par 24h	6h55	6h53-6h57	6h57	6h53-7h00	6h53	6h50-6h57
Court dormeur / Long dormeur						
Court dormeur (TST nocturne semaine / travail <= 6h)	35,9	34,9-36,9	36,6	35,1-38,1	35,2	33,8-36,7
Groupe référence	48,2	47,2-49,3	49,1	47,6-50,7	47,4	46,0-48,9
Long dormeur (TST nocturne semaine / travail >8h)	15,8	15,0-16,7	14,3	13,2-15,5	17,3	16,2-18,5
Dette de sommeil						
% en dette de sommeil (>60 min)	35,1	34,1-36,2	29,1	27,7-30,6	40,8	39,3-42,3
% en dette de sommeil sévère (>90 min)	24,2	23,3-25,1	19,2	18,0-20,5	28,9	27,5-30,2
Dette de sommeil par 24h						
% en dette de sommeil sur 24h non compensée (>60 min)	27,7	26,8-28,7	21,5	20,2-22,8	33,7	32,3-35,1
% en dette de sommeil sur 24h sévère non compensée (>90 min)	18,8	18,0-19,7	14,3	13,2-15,4	23,1	21,9-24,4
Restriction de sommeil						
Pas de restriction (1h ou moins)	72,5	71,5-73,4	71,8	70,3-73,2	73,1	71,8-74,4
Restriction moyenne (plus d'1 h à 2 h)	15,9	15,2-16,7	15,7	14,6-16,9	16,2	15,1-17,3
Restriction sévère (plus de 2h)	11,6	10,9-12,3	12,5	11,5-13,6	10,7	9,8-11,7
Restriction de sommeil par 24h						
Pas de restriction (1h ou moins)	68,2	67,1-69,2	67,6	66,1-69,0	68,7	67,3-70,1
Restriction par 24h moyenne (plus d'1 h à 2 h)	17,4	16,6-18,3	17	15,9-18,2	17,8	16,7-19,0
Restriction par 24h sévère (plus de 2h)	14,4	13,6-15,2	15,4	14,3-16,6	13,4	12,4-14,5
Insomnie chronique						
DSM-V (chronique, depuis plus de 3 mois)	13,1	12,4-13,9	9,1	8,2-10,0	16,9	15,8-18,1

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; TST : temps de sommeil total ; DSM-V : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – version V.

Figure 22 : Indicateurs de sommeil parmi les 18,75 ans, selon le sexe ; Baromètre de Santé Publique France 2017

En résumé, il a été observé qu'au sein de l'échantillon représentatif de la population Française (12637 sujets âgés de 18 à 75 ans) ayant fait l'objet de l'étude 27,7% des individus sont en dette de sommeil (18,8% en dette sévère) et 17,4% en restriction (14,4% sévère). Plus d'un quart des adultes (27,4%) font au moins une sieste en semaine, d'une durée moyenne de 50 minutes, un tiers (32,2%) en font le week-end, d'une durée moyenne de 59 minutes.

L'insomnie chronique touche 13,1% des 18-75 ans, 16,9% des femmes et 9,1% des hommes. La fréquence des insomnies chroniques est plus importante entre 25 et 64 ans parmi les femmes (environ 19%), et entre 35 et 64 ans parmi les hommes (environ 10%). Les femmes sont environ deux fois plus nombreuses que les hommes à présenter des symptômes d'insomnie chronique.¹³⁰ Les troubles du sommeil peuvent être induits par une variation hormonale et en sérotonine. En effet, les hormones jouent un rôle dans l'utilisation de la sérotonine. Ces variations peuvent être liées à des difficultés à s'endormir avec un sommeil plus léger et une sensibilité accrue à des réveils nocturnes. Les troubles du sommeil seront donc plus importants au cours de la ménopause et pré-ménopause et la semaine précédant les règles.



Figure 23 : Fréquence de l'insomnie chronique selon le sexe et l'âge ; Baromètre de Santé Publique France 2017

Il a également été mis en évidence une hausse de la proportion de sujets courts dormeurs. Plus d'un tiers de la population, soit plus exactement 35,9 % des Français, dorment moins de 6 heures par nuit. Pourtant, on sait aujourd'hui que dormir moins de 6 heures par nuit expose à un risque accru d'obésité, de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, de pathologies cardiaques diverses ou encore d'autres maladies métaboliques, mais aussi à des risques plus importants d'accidents. Le manque de sommeil est aussi à l'origine d'une baisse de la vigilance diurne, d'une augmentation de l'irritabilité, d'une éventuelle perturbation des

relations sociales, ainsi que d'une diminution de la qualité de vie au travail et en général. Tout cela fait du temps de sommeil total un fort déterminant de santé dans la population.

Les causes de cette diminution du temps de sommeil total en France et dans d'autres pays sont relativement variées et sont particulièrement liées aux conditions de vie du monde occidental actuel. Premièrement, la proportion des travailleurs de nuit au sein de la population est en augmentation. En 2013, le travail de nuit concernait 16,3% des Français soit 4,3 millions de personnes. Deuxièmement, il y a une tendance à la hausse des temps de trajet entre le domicile et le lieu de travail. Les individus concernés sont inexorablement contraints de partir plus tôt et de rentrer plus tard chez eux, ce qui les amène à moins dormir. Troisièmement, cette diminution du temps de sommeil semble corrélée à certaines inégalités sociales. Il a effectivement été démontré que les sujets les moins diplômés ou vivant dans des agglomérations de plus de 200 000 habitants présentent plus de probabilités d'être des courts dormeurs. Quatrièmement, l'altération de la durée du sommeil et de sa continuité est en partie imputable au surinvestissement dans le temps passé derrière les écrans, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Ce phénomène est particulièrement observable en soirée ou en début de nuit, dans une problématique où il s'agit pour beaucoup d'un temps consacré à la culture ou aux divertissements. Venant s'ajouter à la télévision, les ordinateurs, les smartphones et autres tablettes représentent de nos jours avec internet une source intarissable de contenu accessible à tous. Ces écrans constituent de plus la principale source de lumière bleue nocturne venant perturber la régulation physiologique du sommeil. Cinquièmement, les individus citadins sont particulièrement exposés à un environnement nocturne susceptible de perturber la qualité et la durée du sommeil. En effet, les habitations situées proches ou au sein des villes sont souvent plus sujettes au bruit (trafic routier, terrasses de café, zone de passage aérien ou ferroviaire, sirènes de véhicules...), et l'éclairage y est plus présent qu'en zone rural. Sixièmement, le réchauffement climatique pourrait également jouer un rôle dans la diminution de la qualité du sommeil.

En somme, les populations les plus touchées par la dette ou la privation de sommeil sont notamment constituées par les actifs employés, les agriculteurs, les célibataires, les personnes à situations socio-économiques difficiles, ou encore les fumeurs quotidiens. Le fait d'identifier et de cibler ces populations constitue un enjeu important de santé publique dans

la mesure où cela permettra sans doute à terme de mettre en place des mesures préventives, notamment d'information, propres à chaque catégorie.

2. Insomnies

L'insomnie peut être définie de façon très généraliste comme correspondant à la plainte subjective d'un sommeil de mauvaise qualité (difficultés liées à l'endormissement, réveils nocturnes ou réveil matinal précoce) associée à des répercussions diurnes (irritabilité, difficultés de concentration, somnolence...). Cette définition relativement large permet de comprendre qu'il existe plusieurs catégories d'insomnies. Les différents critères diagnostics actuellement utilisés ont été répertoriés dans le DSM-V, et sont résumés dans le tableau qui suit. Le sujet doit présenter de tels symptômes au moins trois fois par semaine pour être considéré comme insomniaque. Il existe des classifications autres que celle du DSM-V mais cette dernière n'en est pas moins la plus simple à utiliser pour les cliniciens.

<p>A. 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">- difficulté à initier le sommeil;- difficulté à maintenir le sommeil, caractérisée par des éveils fréquents ou problèmes à se rendormir après un éveil nocturne;- réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir.
<p>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">- fatigue ou manque d'énergie;- somnolence diurne;- difficultés cognitives (ex. : attention, concentration, mémoire);- perturbation de l'humeur (ex. : irritabilité, dysphorie);- problème occupationnel ou académique;- problème interpersonnel ou social.
<p>C. L'insomnie est présente au moins trois nuits par semaine</p>
<p>D. L'insomnie est présente au moins pour une durée de trois mois</p>
<p>E. Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir</p>
<p>F. 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 24 : Critères diagnostic du trouble d'insomnie chez l'adulte selon le DSM-V^{131,132}

Parmi ces différentes classifications, on retiendra qu'il existe différents types de facteurs de risque, à savoir des facteurs prédisposants, des facteurs précipitants, ainsi que des facteurs d'entretien de l'insomnie. Il existe également une classification distinguant différentes formes d'insomnies les qualifiantes ainsi d'aigüe, de subaigüe, ou encore de chronique, primaire ou secondaire à une pathologie.

Les facteurs de risque prédisposants, ou facteurs de vulnérabilité, font état de la propension à l'hyperéveil des individus insomniaques. Cet hyperéveil peut être d'origine physiologique, cognitive ou encore émotionnelle. L'hyperéveil physiologique se manifeste cliniquement par une augmentation de la fréquence cardiaque, une hausse de la température interne, une augmentation de la vasoconstriction périphérique, une activité hypothalamo-hypophyso-surrénalienne supérieure associée à une diminution des taux de mélatonine plasmatique nocturne. L'aspect neurophysiologique montre une forte hausse des micro-éveils répétés (« Cyclic Alternating Pattern », abrégé « CAP »). Dans les phases de sommeil lent, il existe chez les patients concernés une augmentation plus ou moins lente et plus ou moins importante des ondes ayant une fréquence inférieure à celle des ondes β , avec une nette augmentation de ces dernières. Dans les phases de sommeil paradoxal, on observe des niveaux plus faibles de fréquences δ et θ , avec en parallèle une augmentation des ondes de fréquences rapides caractéristique de l'hyperéveil du système nerveux central. L'hyperéveil cognitif quant à lui est représenté par le fait d'avoir de nombreuses idées en tête, des difficultés à contrôler ses pensées (sans nul doute liées la plupart du temps à divers soucis de la vie quotidienne), ce qui est à l'origine de la difficulté à s'endormir. En effet, le sujet n'arrive pas à « débrancher » du travail ou de ses tracas éventuels. L'hyperéveil émotionnel va correspondre à une conséquence directe d'une réactivité émotionnelle exacerbée. Les sujets atteints de ce type de trouble ont besoin de plus de temps qu'un dormeur classique pour stabiliser leurs émotions après avoir subi un événement stressant et présentent ainsi une difficulté à induire l'endormissement de façon rapide. Ensuite, les facteurs précipitants ou déclenchants représentent ceux que l'on considère comme étant à l'origine de l'insomnie. Ces facteurs peuvent notamment correspondre à un événement de vie stressant (familial, professionnel, ou encore médical par exemple). Par exemple, des difficultés d'ordre professionnelles, familiales, financières, ou encore un changement d'environnement (au travail, ou un déménagement), un divorce, un deuil, sont autant de facteurs qui demandent à

notre organisme encore plus de résistance face au stress. Lors de périodes de stress, la teneur en cortisol (hormone de la vigilance) est trop importante en fin de journée, empêchant ainsi l'endormissement.

Les derniers facteurs mis en cause sont les facteurs d'entretien. Ces derniers prolongent l'épisode d'insomnie de façon sournoise dans la mesure où ils s'ancrent dans le quotidien du patient. Il s'agit là de mauvaises habitudes prises par le sujet tels que l'utilisation nocturne des écrans (télévision dans la chambre, ordinateur avant de se coucher, utilisation tardive des réseaux sociaux ...), ou encore d'une attitude habituellement prise face à un endormissement difficile (les efforts fournis pour s'endormir sont exagérés), ou bien de croyances erronées concernant le sommeil. Parmi ces facteurs d'entretien, les pathologies psychiatriques représentent une forme de facteur de risque majoritaire, bien qu'il existe également des facteurs d'origine organique ou encore médicamenteuse (on parle donc d'insomnies iatrogènes).

Il existe, ainsi que cela a été évoqué, différentes formes d'insomnies. L'insomnie aiguë ou situationnelle dure généralement seulement une à plusieurs nuits consécutives. Dans cette situation, le sujet présente des difficultés liées à l'endormissement éventuellement accompagnées d'un ou plusieurs réveils nocturnes et ou réveils précoces. Ce problème apparaît généralement si le sujet a tendance à fixer son attention sur une pensée (un problème de la vie courante par exemple), sur un facteur environnemental (tel que du bruit, une forte température dans la pièce à coucher, une pollution lumineuse ...), ou encore sur une douleur somatique aiguë. Sur une insomnie aiguë, les facteurs précipitants sont généralement facilement identifiables.

Une insomnie subaiguë ou à court terme va, quant à elle, présenter une durée allant d'une à quatre semaines. L'origine est généralement liée à un événement de vie stressant physiquement et ou psychologiquement, ou bien à une mauvaise hygiène de vie, à une maladie, au décès d'un proche, ou encore à un important changement dans la vie d'un sujet lui demandant une adaptation conséquente par exemple. Le stade d'insomnie subaiguë est susceptible de préfigurer un risque de chronicité s'il n'est pas pris en charge.

L'insomnie devient chronique lorsqu'elle excède une durée d'un mois. En général, ce type d'insomnie dure plusieurs mois voire plusieurs années. Ce trouble débute généralement

à l'âge adulte entre 20 et 40 ans, bien que de façon plus anecdotique l'apparition puisse avoir lieu au cours de l'enfance. Selon la classification de l'ICSD, il existe trois catégories d'insomnies primaires : l'insomnie psychophysiologique, l'insomnie idiopathique, et les troubles de la perception du sommeil. Concernant ces derniers, ils s'expliquent par le fait que les impressions d'avoir réussi à s'endormir durant une nuit sont très disparates d'un individu à l'autre. On parle notamment d'« agnosie du sommeil » dans les cas extrêmes où le sujet pense ne pas avoir une seule fois fermé l'œil de la nuit. L'insomnie sera dite primaire si le patient consulte uniquement pour le motif d'insomnie, *in extenso* le patient peut également présenter d'autres troubles qu'ils soient d'ordre somatique ou psychiatrique mais ils ne constituent en rien la raison de la consultation. Le patient se plaint souvent dans ce cas d'un sommeil de mauvaise qualité, de difficultés à l'endormissement, de multiples réveils nocturnes et ou de réveils précoces. Le patient va évoquer des nuits courtes, voire des « nuits blanches ». Dans le cadre d'une insomnie chronique, un cercle vicieux s'installe en ce sens que le sujet va développer une appréhension au simple fait de devoir aller se coucher, ce qui va avoir tendance à augmenter le temps de latence de son endormissement. L'insomnie chronique primaire pourrait ainsi être liée aux mécanismes d'hyperéveil qui entravent le bon fonctionnement de l'architecture normale du sommeil sans pour autant qu'il y ait de déficience des mécanismes hypnogènes.

On distinguera alors l'insomnie chronique secondaire, également appelée insomnie associée, car celle-ci sera la conséquence d'une origine primaire somatique ou psychiatrique (le plus souvent). Ainsi, des pathologies psychiatriques telle que des psychoses, des troubles de l'humeur, des troubles anxieux ou encore un problème d'éthylisme chronique peuvent être à l'origine d'une insomnie chronique secondaire. Concernant les pathologies organiques, on peut retrouver des maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer...), des maladies cardio-vasculaires, bronchopulmonaires, gastro-duodénales ou encore un syndrome d'impatience des membres dans l'état de veille par exemple. Ces maladies organiques sont susceptibles de provoquer ces insomnies de façon secondaire notamment au travers de répercussions directement liées à ces troubles (douleurs chroniques qui rendent le sommeil difficile par exemple), ou encore par des atteintes des mécanismes liés au sommeil (cas de certaines maladies neurologiques). Dans certaines situations, l'insomnie chronique secondaire sera la conséquence finale de troubles psychologiques engendrés par la maladie

organique elle-même (anxiété, humeur dépressive liée au fait que le sujet vive difficilement sa maladie et ses symptômes).¹³³

3. Troubles du rythme circadien

Les troubles du rythme circadien se définissent de façon générale par une désynchronisation des temps de veille par rapport aux temps de sommeil. Cette désynchronisation peut être la conséquence soit d'horaires de sommeil décalés de façon volontaire par rapport aux synchroniseurs externes (cas d'horaires de travail nocturnes ou de changement de fuseaux horaires dans le cadre d'un vol long-courrier), soit de façon involontaire dans le cas d'un échappement pathologique des temps de sommeil à l'influence des synchroniseurs environnementaux.

Premièrement, les troubles du rythme circadien sont le plus souvent induits par des horaires décalés. Parmi les principales causes mises en évidence, on retient particulièrement le travail posté. En effet, les troubles liés à ce type d'horaires sont relativement fréquents puisqu'ils concernent entre 40 et 80 % des travailleurs postés. Par ailleurs, le travail posté concerne 15 à 20 % des travailleurs. Dans de telles conditions de travail, avec des horaires nocturnes, les sujets vont avoir tendance à se coucher le matin après le travail, ce qui correspond à la période où la température corporelle remonte au lieu d'être minimale. La durée du temps de sommeil est alors inexorablement plus courte chez ces dormeurs. De plus, le sommeil en journée rend le sujet d'autant plus exposé et vulnérable aux conditions environnementales impropres à un sommeil de qualité (bruit, luminosité, température extérieure plus importante que la nuit...). Des études sur le travail posté ont montré que le temps de sommeil moyen dure deux heures de moins que celui de la population générale. Les difficultés liées à l'endormissement, les réveils multiples ainsi que la mauvaise qualité du sommeil en général sont alors à l'origine d'épisodes de somnolence diurne. Il est à noter que l'architecture du sommeil est directement impactée chez le travailleur posté, avec des phases de sommeil paradoxal d'apparition plus précoce le matin et proportionnellement plus importantes à ce moment de la journée par rapport à celles observées chez un travailleur diurne. Dans le cas d'horaires décalés de sommeil, on retient ensuite comme seconde cause particulièrement intéressante la situation du « jet-lag » du voyageur, c'est-à-dire la traversée

rapide d'un ou plusieurs fuseaux horaires. C'est notamment le cas des vols long-courriers, en particulier dans des directions trans-méridiennes. Cette situation impose à l'organisme un décalage horaire brutal des éléments synchronisés environnementaux. L'adaptation systémique du sujet n'est pas immédiate et demande plusieurs jours. La conséquence rapide et inéluctable de telles conditions correspond donc à une désynchronisation de plusieurs de ses fonctions organiques. On observe alors un phénomène d'avance ou de retard de phase en fonction de la direction du vol (est-ouest ou ouest-est) et de l'heure de départ. Ainsi, les différents rythmes biologiques sont impactés ce qui provoque une symptomatologie caractéristique chez le sujet. C'est alors l'ensemble de ces symptômes qui caractérisent le phénomène de « jet-lag » de l'individu voyageur. Il est à noter que la resynchronisation de l'organisme est plus lente après un vol vers l'est que vers l'ouest dans la mesure où le soleil se lève à l'est et se couche à l'ouest. De même que cette synchronisation sera d'autant plus lente que le nombre de fuseaux horaires traversés sera important. Ainsi, le sujet Français ayant l'habitude de se coucher à des horaires classiques en fin de journée, traversant vers l'ouest (vers les Etats Unis par exemple), n'éprouvera pas de difficultés à s'endormir à la même heure une fois sur place (heure locale) car sa température corporelle restera faible au moment de son endormissement. Cependant, sa température augmentant, il se réveillera rapidement ce qui lui confèrera une nuit de courte durée. Inversement, le sujet Français qui traversera plusieurs heures vers l'est éprouvera des difficultés à l'endormissement à la même heure (heure locale là encore) car sa température sera maximale, puis présentera des difficultés à se réveiller car il sera sur une phase descendante de température corporelle (sa nuit sera donc plus longue). De plus, le déficit de sommeil provoqué par ces voyages sera également dû à l'allongement du jour ou de la nuit dans le sens est-ouest et au raccourcissement du jour ou de la nuit dans le sens ouest-est (en fonction de l'heure de départ).

Deuxièmement, il existe des troubles du rythme circadien dus à un échappement pathologique des systèmes de régulation du sommeil à l'influence des synchroniseurs externes. Le syndrome le plus important parmi ces troubles est constitué par le syndrome de « retard de phase » du sommeil. Celui-ci est caractérisé par des horaires d'endormissement et de réveil décalés de plusieurs heures dans le sens des aiguilles d'une montre. Celui-ci a pour conséquence un endormissement compliqué, plus long et bien plus tardif, ainsi qu'un réveil retardé avec d'importantes difficultés à l'émersion. Le réveil difficile s'accompagne

généralement de céphalées. Pour autant, le sommeil même décalé reste de bonne qualité ce qui fait que ce syndrome n'est pas nécessairement mal vécu par le patient si tant est qu'il n'y ait pas de répercussions socio-professionnelles dues à ces horaires moins conventionnels. Il existe cependant une forme sévère du syndrome de retard de phase : il s'agit du syndrome « hypernyctéméral ». Ce dernier est relativement rare et concerne particulièrement les populations de patients aveugles (17 à 50% d'entre eux). Le syndrome hypernyctéméral consiste en un décalage quotidien d'une à deux heures des horaires d'endormissement et de réveil dans le sens des aiguilles d'une montre sans qu'il y ait d'influence des facteurs environnementaux. *In extenso*, la période de vingt-quatre heures n'est pas comprise dans le système de régulation circadien chez ces patients. Ceux-ci s'endorment alors une à deux heures plus tard chaque jour avec des cycles de veille-sommeil supérieurs à vingt-quatre heures (d'où l'appellation de syndrome « hypernyctéméral »). Dans cette situation, le sommeil est de moins bonne qualité et les insomnies nocturnes associées à d'importants épisodes de somnolence diurne sont très fréquentes. *A contrario*, il existe également un syndrome dit d'« avance de phase » du sommeil qui se définit par des horaires d'endormissement et de réveil décalés de plusieurs heures dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Ce syndrome d'avance de phase est moins fréquent que le syndrome de retard de phase. Il se caractérise par une incapacité totale à rester éveillé en fin d'après-midi, avec un sommeil pourtant de bonne qualité, ainsi qu'un réveil particulièrement précoce qualifiable « d'insomnie du petit matin ». ¹³⁴

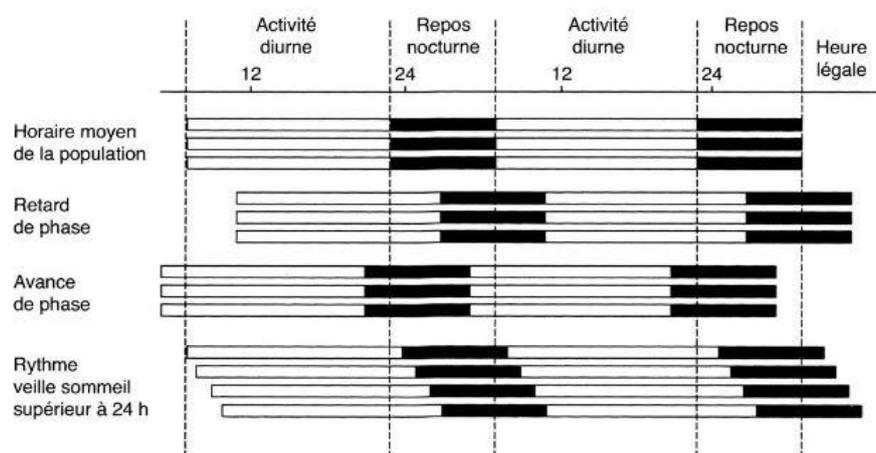


Figure 25 : Troubles du rythme circadien veille-sommeil dus à un échappement pathologique à l'influence des synchroniseurs environnementaux¹³⁵

De façon plus anecdotique, on peut également citer qu'il existe un trouble d'irrégularité du cycle veille-sommeil. Ce trouble du rythme circadien correspond à une désorganisation temporelle totale du temps de sommeil et du temps de veille tantôt au profit de l'un, tantôt au profit de l'autre, avec des temps de sommeil pouvant être multiples et fragmentés sur la journée et la nuit. Ce trouble concerne surtout les sujets âgés et tout particulièrement les sujets présentant une démence. Il s'agit de la manifestation sur le sommeil d'une désorganisation totale des rythmes circadiens de température, des sécrétions de mélatonine et de cortisol par rapport à la normale.

3) Réponses thérapeutiques actuellement proposées dans la prise en charge des troubles du sommeil

1. Traitements allopathiques de référence

Au-delà des mesures hygiéno-diététiques proposées en première intention, les traitements allopathiques de référence indiqués dans la prise en charge des troubles du sommeil sont constitués par différentes classes médicamenteuses telles que les médicaments à base de molécules appartenant à la catégorie des benzodiazépines et apparentés (à visée anxiolytique et ou hypnotique), des médicaments antihistaminiques sédatifs, de certains antidépresseurs, ou encore des médicaments à base de mélatonine.

Parmi ces trois classes médicamenteuses, les benzodiazépines et apparentés représentent la proportion la plus importante de l'allopathie indiquée dans les troubles du sommeil. Ces molécules sont reconnues pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, myorelaxantes, anticonvulsivantes et amnésiantes. Ces propriétés sont attribuables à leur action pharmacodynamique, c'est-à-dire que ces molécules agissent sur des récepteurs centraux situés sur les neurones GABAergiques en modulant la fréquence d'ouverture des canaux chlore, potentialisant ainsi l'effet du GABA (neurotransmetteur appelé « acide γ -aminobutyrique ») sur le système nerveux. Ainsi, la plupart des troubles du sommeil référencés dans la population générale sont liés à des troubles psychologiques et ou psychiatriques à caractère anxieux et ou dépressif, momentanés ou bien chroniques, variables

selon les situations psychosociales des patients. Bien que ces traitements soient théoriquement recommandés dans une prise en charge de courte durée de ces divers troubles (inférieure à quelques semaines, principalement s’il s’agit d’un événement stressant ponctuel à l’origine d’un trouble du sommeil considéré comme aigu), nombreux en sont les consommateurs réguliers, voire quotidiens, et ce depuis (pour bon nombre d’entre eux, en particulier les patients âgés) de nombreuses années. Ce phénomène est particulièrement observable en France dans la mesure où les français représentent les deuxièmes consommateurs européens (après l’Espagne) de benzodiazépines et apparentés toutes molécules confondues, et les troisièmes consommateurs de molécules hypnotiques de cette classe (après la Suède et la Norvège) d’après un rapport publié en 2017 par l’ANSM (faisant l’état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France basé sur des données de 2015). Les informations recueillies dans les tableaux suivants sont données sous une forme convertie en mesures étalons appelées « doses définies journalières » (DDJ) qui consistent à objectiver une posologie de référence dans une indication propre à chaque molécule pour un individu adulte de soixante-dix kilos.

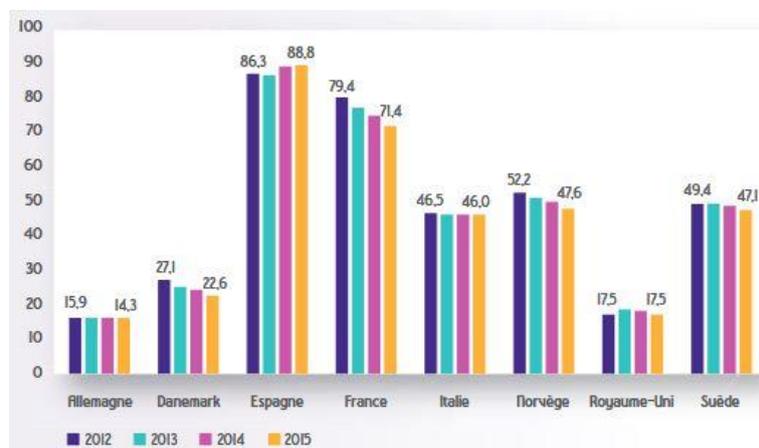


Figure 26 : Niveaux de consommation des benzodiazépines dans huit pays européens entre 2012 et 2015¹³⁶

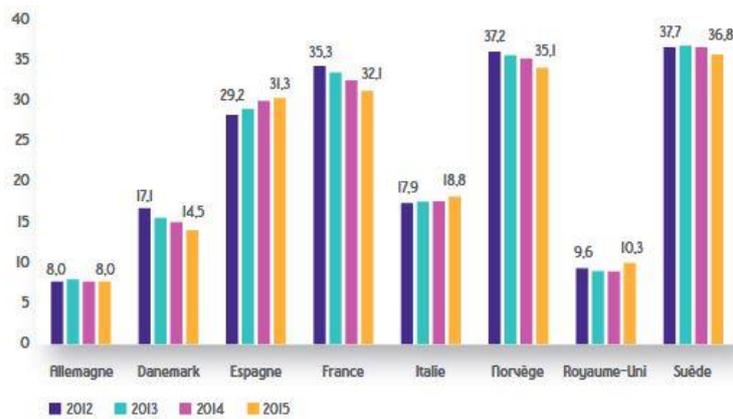


Figure 27 : Evolution des niveaux de consommation des hypnotiques dans huit pays européens entre 2012 et 2015¹³⁷

Cette hyperconsommation nationale de médicaments sédatifs semble ainsi avoir une provenance de nature culturelle et quasi historique aussi bien due au mode de vie socio-professionnel des français qu'aux anciennes habitudes de prescription des professionnels de santé. L'importance de cette consommation en France semble pourtant tendre vers une diminution depuis ces vingt dernières années, notamment grâce à diverses campagnes mises en place dans le but de rappeler les règles du bon usage de ces médicaments auprès des prescripteurs et des patients. A noter que cette tendance à la baisse de la consommation de benzodiazépines est également en partie due à la disparition du Tétrazépam (*Myolastan*®), molécule anciennement très utilisée pour ses propriétés myorelaxantes mais qui a fait l'objet de nombreux mésusages, ou encore de façon générale au renforcement des règles de prescription et de dispensation pour certaines molécules. En effet, il est important de promouvoir un usage raisonné et maîtrisé de ces molécules dans la mesure où les benzodiazépines, si elles sont bien utilisées, demeurent des médicaments indispensables au sein de l'arsenal thérapeutique. Dans le tableau suivant sont référencées la vingtaine de benzodiazépines et molécules apparentées actuellement commercialisées en France ainsi que leur demi-vie d'élimination.

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
	Likozam	2016		
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium et génériques	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide et génériques	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Génériques	1986	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Apparentés aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

demi-vie courte < 10 h : midazolam, clotiazépam
 demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam,
 demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate

Figure 28 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France ; classes thérapeutiques et demi-vie d'élimination¹³⁸

Attention cependant, car ce tableau ne détaille que la demi-vie de la molécule elle-même mais pas celle de ses métabolites actifs secondaires. Par exemple, le Clorazépate a effectivement une demi-vie très faible, pour autant ses métabolites actifs restent plusieurs jours dans le sang ce qui en fait finalement un médicament d'action longue. La demi-vie d'élimination de ces différents médicaments conditionne donc leur utilisation thérapeutique, en ce sens que les molécules à demi-vie longue ont un profil plus propice à une utilisation à visée anxiolytique tandis que les molécules à demi-vie courte sont plus intéressantes dans la prise en charge des troubles du sommeil en tant qu'hypnotique. De la même façon, les molécules ayant une demi-vie très courte sont relativement intéressantes dans la prise en charge des insomnies d'endormissement (cas par exemple du Zolpidem), tandis que celles ayant une demi-vie légèrement plus longue ont plus de pertinence dans la prise en charge des insomnies à type de réveils nocturnes (cas du Zopiclone, du Loprazolam ou du Lormétazépam). Les molécules ayant une demi-vie encore un peu plus longue auront alors leur place dans la prise en charge des insomnies du petit matin (cas du Nitrazépam).

En 2015, on a pu observer que les traitements par benzodiazépines et apparentées étaient initiés dans 82% des cas par des médecins généralistes et non pas par des médecins spécialistes. Ces chiffres sont en diminution depuis ces dernières années mais ils contribuent à expliquer que cette solution médicamenteuse « de facilité » dans certaines situations soit autant promue en France en comparaison à d'autres solutions thérapeutiques plus naturelles et moins susceptibles de provoquer des effets indésirables. Il est à noter que les femmes représentent 65% des utilisateurs de benzodiazépines et que l'âge médian des consommateurs est de 57 ans. La consommation de benzodiazépines augmente par ailleurs avec l'âge, ce qui s'explique notamment par le fait que la qualité du sommeil a tendance à diminuer chez les sujets âgés.

Les molécules les plus utilisées en 2015 sont l'Alprazolam (*Xanax*®), suivi du Zolpidem (*Stilnox*®) et du Bromazépam (*Lexomil*®). L'Alprazolam constitue la benzodiazépine la plus consommée chez les moins de 65 ans, tandis qu'au-delà de cet âge, c'est le Zolpidem qui domine les ventes. Il est intéressant de relever une diminution de l'utilisation des benzodiazépines à demi-vie longue (telles que le Bromazépam) au profit de molécules à demi-vie courte (Alprazolam, Oxazépam). Cette tendance s'explique par le fait que bien que les molécules à demi-vie longue présentent un moindre risque de dépendance et de mésusage, il existe un risque accru d'accumulation dans l'organisme ce qui implique un risque plus important de somnolence diurne et de fait un risque plus important de chute avec des conséquences plus lourdes en particulier chez les sujets âgés.

Les médicaments anxiolytiques et hypnotiques sont soumis à un certain nombre de règles de prescription et de délivrance. Ils sont tous au moins inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. De façon générale, les benzodiazépines anxiolytiques sont limitées à douze semaines de prescription sur une même ordonnance tandis que les molécules hypnotiques sont limitées à quatre semaines.¹³⁹ Certaines molécules sont soumises à des restrictions plus strictes telles que le Clonazépam (*Rivotril*®), le Midazolam (*Buccolam*®), le Clorazépate (*Tranxène*®, à partir de 20mg par unité de prise) ou le Zolpidem. En effet, ces molécules sont soumises à la réglementation des médicaments assimilés stupéfiants (depuis 2011 pour le Clonazépam, 2012 pour le Midazolam, et plus récemment depuis avril 2017 pour le Zolpidem) impliquant leur prescription sur des ordonnances dites sécurisées.¹⁴⁰

Cependant ces médicaments sont largement susceptibles d'induire des phénomènes d'abus et ou de dépendance tantôt physique (et ce même sans prédisposition éventuelle avec un effet rebond sur l'anxiété et le sommeil lors de l'arrêt de ces traitements), tantôt psychologique (le patient est ainsi persuadé de ne pas être capable de s'endormir sans son « aide médicamenteuse » habituelle) à l'issue d'un tel traitement. D'autant plus que ces médicaments présentent de nombreux autres effets indésirables : affections neurologiques avec risques importants de somnolence diurne (risque accru de chutes en particulier chez les patients âgés), difficultés éventuelles de concentration notamment lors de la conduite de véhicules, troubles de la mémoire à court et long terme (amnésie antérograde), affections psychiatriques avec états confusionnels, convulsions, comas, majoration de la dépression sur le système nerveux central (augmentée en cas de consommation de certaines substances telle que des boissons alcoolisées par exemple), problèmes hépatiques chez les patients prédisposés (notamment les sujets âgés), risque de surdosage chez le patient insuffisant rénal, constipation, risque de rétention urinaire *et cætera*... Plusieurs études évoquent en outre la possibilité d'un lien entre l'utilisation de benzodiazépines et une augmentation du risque de démence chez les sujets âgés (bien qu'il existe des biais rendant difficile l'établissement d'une conclusion définitive pour l'heure à ce sujet). Il est important de mentionner également qu'un surdosage aigu en benzodiazépines peut être à l'origine d'un risque de détresse respiratoire. Il existe cependant un antidote aux intoxications aiguës aux benzodiazépines et apparentés, le Flumazénil, dont l'usage est réservé aux établissements hospitaliers. Notons enfin que l'utilisation de médicaments à base de benzodiazépines et apparentés est fortement déconseillée pendant la grossesse, et ce quel qu'en soit le terme.

Il existe ensuite une autre classe de médicament régulièrement utilisée chez certains patients pour pallier des troubles du sommeil, il s'agit de molécules appartenant à la classe des antihistaminiques anti-H1 sédatifs à forte composante anticholinergique. Les médicaments à base de Doxylamine (*Donormyl*[®]) sont disponibles sans ordonnance et sont indiqués dans la prise en charge d'épisodes d'insomnies occasionnelles et transitoires.¹⁴¹ L'Hydroxyzine (*Atarax*[®]) est une molécule utilisée de façon passagère plutôt comme anxiolytique léger ou bien comme sédatif dans les troubles du sommeil, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (et parfois en tant qu'antiprurigineux dans certaines manifestations allergiques). Cette dernière est soumise à une réglementation stricte à l'instar des

benzodiazépines anxiolytiques, c'est-à-dire qu'elle est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses et que sa prescription est également limitée à douze semaines sur une même ordonnance.¹⁴² L'Alimémazine (*Théralène*®) est également utilisée dans la prise en charge des insomnies occasionnelles et transitoires et est inscrite sur la liste I mais sans restriction de durée de prescription. Les formes galéniques comprimés ainsi que les gouttes sont principalement réservées à cette indication et sont régulièrement utilisées en psychiatrie. La forme sirop a, quant à elle, été longtemps disponible sans ordonnance. Elle était régulièrement indiquée dans les insomnies et dans la toux sèche irritative (ou encore dans certaines manifestations allergiques) mais elle fut retirée du marché au début de l'année 2020.¹⁴³ Toutes ces molécules ont pour avantage d'induire peu voire pas d'accoutumance physique et psychique, cependant elles présentent de nombreux effets indésirables communs propres aux propriétés antihistaminiques et anticholinergiques (atropiniques) : prise de poids, sécheresse buccale, élévation de la pression intra-oculaire (contre-indication en cas de glaucome par fermeture de l'angle), cauchemars, rémanence matinale des effets sédatifs due à leurs longues demi-vies.

De façon moins courante, certains antidépresseurs peuvent être utilisés dans la prise en charge des troubles du sommeil. En effet, comme cela a déjà été mentionné, les insomnies peuvent être la conséquence de troubles primaires d'origine dépressive. Les troubles du sommeil chez les patients dépressifs sont d'ailleurs d'une fréquence telle qu'ils concernent 70 à 90% des patients souffrant de dépression. Il a ainsi été observé que certains antidépresseurs sédatifs prescrits à faible dose tels que la Miansérine (*Athymil*®) donnent de bons résultats sur les insomnies, et tout particulièrement sur les insomnies de seconde partie de nuit dont l'occurrence est fréquente chez les personnes âgées. Ces résultats ont été observés même dans des cadres particuliers où la dépression était tout à fait absente chez les patients concernés. Par ailleurs, la Miansérine comparée à d'autres antidépresseurs ne présente pas ou peu de risque d'accoutumance et de dépendance.¹⁴⁴ Une récente étude publiée en 2019 suggère qu'une autre molécule ayant plus récemment rejoint la classe thérapeutique des antidépresseurs, à savoir la Vortioxetine (*Brintellix*®), présente des résultats intéressants chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur et se plaignant d'insomnies. Les données obtenues à l'issue de l'étude montrent une amélioration de la qualité et de la continuité du sommeil ainsi qu'une réduction très significative des symptômes dépressifs. Les chercheurs

suggèrent que le mécanisme d'action particulier de la Vortioxetine, relevant d'un effet multimodal sur le transport et la recapture de la sérotonine, serait susceptible d'expliquer l'amélioration subjective du sommeil en sus de son effet sur la réduction de la symptomatologie dépressive. Ces données préliminaires restent cependant à confirmer par des études plus larges. Si toutefois ces conclusions s'avèrent être confirmées par la suite, elles pourraient induire des implications cliniques importantes compte tenu de la fréquence des troubles du sommeil chez les patients atteints d'un trouble dépressif et de l'effet du cercle vicieux « insomnie-dépression ». ¹⁴⁵ Un dernier antidépresseur, relativement atypique, est à évoquer : il s'agit de l'Agomélatine (*Valdoxan*®). Cette molécule est un antidépresseur appartenant à une classe pharmacologique particulière puisqu'elle est à la fois agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2c} de la sérotonine. L'Agomélatine est initialement indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte, bien qu'il ne s'agisse pas d'un médicament de première intention dans la mesure où l'arsenal thérapeutique des antidépresseurs est déjà riche en molécules à l'efficacité cliniquement plus éprouvée. Les effets hépatiques observés au cours de différentes études nécessitent un contrôle de la fonction hépatique à l'instauration du traitement ainsi qu'une surveillance régulière des transaminases des patients traités car il existe un risque d'hépatite cytolytique. Cependant, les effets de l'Agomélatine sur la qualité du sommeil ont été évalués comme étant supérieurs à ceux de la Venlafaxine (autre antidépresseur couramment prescrit) lors des trois premières semaines de traitement au cours d'une étude. ¹⁴⁶ La prise de ce médicament est généralement préconisée au moment du coucher. Ce médicament est cependant contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique au vu de ses effets indésirables. Il existe par ailleurs un risque non-négligeable d'interaction avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP-1A2. ¹⁴⁷

Enfin, la dernière classe de médicaments allopathiques utilisée dans la prise en charge de certains troubles du sommeil est constituée par les spécialités à base de mélatonine. Le *Circadin*® constitue une forme à libération prolongée contenant 2mg de mélatonine d'origine synthétique. Cette spécialité est indiquée « en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus » d'après le Vidal. ¹⁴⁸ Il existe également une RTU depuis 2015 (Recommandation Temporaire d'Utilisation, renouvelée ensuite pour 3 années

supplémentaires en 2018) du *Circadin*[®] chez les enfants de plus de six ans dans la prise en charge des perturbations du cycle veille-sommeil liés à des troubles du comportement tels que les syndromes de Rett, de Smith-Magenis, d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville et les troubles du spectre autistique, pour un dosage allant de 4 à 6mg par jour.¹⁴⁹ Le *Slenyto*[®] correspond également à une formulation à libération prolongée disponible cette fois-ci en deux dosages (1 et 5mg). Cette spécialité est indiquée pour « le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes » d'après les mentions du Vidal.¹⁵⁰ Le *Slenyto*[®] présente là-aussi une RTU, pour laquelle il est indiqué dans le traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. L'efficacité de ces médicaments ainsi que leurs éventuels effets indésirables, seront développés au cours de la partie III. Notons qu'il faut distinguer les médicaments à base de mélatonine et les compléments alimentaire qui en contiennent, qui eux sont disponibles sur le marché sans ordonnance, dans la prise en charge de troubles mineurs du sommeil. Ces derniers ne sont pas considérés comme médicament par définition puisqu'il existe une dose d'exonération de la mélatonine. Cette nuance réglementaire sera également détaillée par la suite.

2. Alternatives en phytothérapie et aromathérapie

Depuis longtemps, la phytothérapie est considérée par beaucoup comme étant une solution d'intérêt présentant peu d'effets indésirables avec peu de contre-indications pour traiter des troubles mineurs du sommeil. Seront ainsi énumérées de façon non-exhaustive les principales plantes utilisées dans cette indication.^{151, 152, 153}

Tout d'abord, la valériane (*Valeriana officinalis*) constitue une des plantes de référence en la matière. Le rhizome (ou tige souterraine) ainsi que les racines de cette plante une fois séchés sont broyés en poudre afin d'être utilisés sous forme de tisanes, de gélules ou d'extraits liquides pour combattre la nervosité et le stress, et notamment lorsque ces symptômes

s'accompagnent de troubles du sommeil. Cette plante a fait l'objet d'études par le passé qui semblent indiquer qu'elle permet de faciliter l'endormissement et d'améliorer la qualité du sommeil après plusieurs semaines de traitement. Son usage dans les troubles du sommeil lui a également valu le surnom de « Valium® végétal ». La valériane présente ainsi des vertus relaxantes, sédatives, calmantes, antispasmodiques et décontractantes. On peut également l'utiliser de façon plus anecdotique comme décontractant musculaire naturel.

La passiflore (*Passiflora incarnata*) est également une plante très utilisée, seule ou en association, pour lutter contre la nervosité, la dépression et l'insomnie. Ce sont ses feuilles qui sont séchées puis utilisées entières ou bien sous forme d'extrait fluide, de poudre ou de tisane pour ses vertus sédatives et tranquillisantes. La passiflore permet ainsi de faciliter l'endormissement et de favoriser l'apparition d'un sommeil réparateur. Outre ses propriétés sédatives et anxiolytiques, cette plante présente aussi des propriétés antispasmodiques et analgésiques légères. Cependant, il est nécessaire de reconnaître qu'en l'absence d'études suffisamment convaincantes, son usage pourtant bien établi repose principalement sur une utilisation séculaire.

On utilise également les inflorescences de houblon (*Humulus lupulus*) pour traiter certains troubles du sommeil et pour lutter contre la nervosité et l'agitation. Des études chez l'animal ont démontré leurs propriétés calmantes et hypnotiques. Chez l'Homme, l'association du houblon avec la valériane a fait apparaître un effet positif sur les troubles mineurs du sommeil, bien que les études sur l'utilisation isolée du houblon dans une telle indication n'aient pas permis de lui attribuer une efficacité significative. L'usage du houblon bien établi comme sédatif et relaxant repose principalement sur une utilisation traditionnelle. L'utilisation du houblon est cependant contre-indiquée chez la femme présentant des antécédents de cancer du sein (en particulier hormono-dépendant) de par le fait qu'il contient des phyto-œstrogènes.

Les feuilles de mélisse (*Melissa officinalis*) sont utilisées en infusion ou en poudre et sont connues pour leurs propriétés apaisantes sur le système nerveux et sur le système digestif. Il est alors possible de conseiller la mélisse en cas de difficultés à s'endormir liées à de la nervosité, et d'autant plus si elle est associée à des douleurs intestinales. Plusieurs études cliniques ont validé ses effets calmants. Ainsi, l'action sédative et calmante de cette

plante lui permet de lutter efficacement contre le stress, l'anxiété et les troubles du sommeil. En somme, la mélisse présente des vertus antispasmodiques, tranquillisantes, relaxantes, neuro-sédatives, mais également des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antiparasitaires et antivirales.

Les fleurs séchées d'aubépine (*Crataegus monogyna*) sont utilisées en gélules ou en infusion pour calmer la nervosité et le stress pouvant être à l'origine de troubles mineurs du sommeil, mais également pour lutter contre des troubles légers de tachycardie. En effet, l'aubépine agit notamment sur le système nerveux central et sur le muscle cardiaque. Cette plante présente des propriétés sédatives, antispasmodiques, et calmantes. L'usage de l'aubépine dans la prise en charge des troubles du sommeil repose essentiellement sur son utilisation traditionnelle. Une seule étude a montré des effets positifs sur le sommeil, mais celle-ci mentionne que l'aubépine était utilisée en association avec du magnésium et de l'eschsoltzia. On ne dispose donc pas, à ce jour, de données suffisantes sur l'usage d'aubépine seule à ce sujet.

Une autre plante importante dans la prise en charge des troubles du sommeil est l'eschsoltzia (*Eschscholzia californica*). Également appelée « Pavot de Californie », cette plante est originaire de la côte pacifique des États-Unis et est devenu le symbole de l'État de Californie. Ses feuilles étaient historiquement utilisées comme légume contre les coliques ou le mal de dents. Son introduction a eu lieu en Europe au XIX^{ème} siècle. On utilise de nos jours principalement ses parties aériennes fleuries. En effet, l'eschsoltzia renferme plusieurs alcaloïdes responsables de l'amélioration de la qualité du sommeil. Cette plante favorise l'endormissement et est particulièrement intéressante pour diminuer les réveils nocturnes et prolonger le temps de sommeil chez les patients se plaignant de réveils précoces de par ses propriétés sédatives, hypnotiques, anxiolytiques, relaxantes, antispasmodiques et analgésiques.

On peut enfin citer de façon plus anecdotique la rhodiole (*Rhodiola rosea*), en ce sens qu'elle est usuellement indiquée pour son action bénéfique sur les performances physiques et mentales, et qu'elle favorise la réduction de la fatigue diurne souvent liée à des troubles du sommeil. La rhodiole est particulièrement adaptée pour les personnes sujettes à une anxiété importante, car elle permet de freiner la montée excessive du cortisol (hormone dite « du

réveil » mais aussi « du stress ») ce qui va avoir pour effet la diminution de l'anxiété au cours de la journée.

Il existe de nombreuses autres plantes aux vertus calmantes, moins couramment utilisées ou moins plébiscitées, disponibles dans de nombreux compléments alimentaires présents sur le marché. On peut en citer quelques-unes telles que la ballote noire (*Ballotta nigra*), l'oranger amer (*Citrus aurantium*), la verveine officinale (*Verbena officinalis*), le tilleul (*Tilia sp.* ; de par ses inflorescences, car son aubier est plutôt utilisé comme draineur), ou encore plus récemment le chanvre (*Cannabis sativa*). En effet, l'huile de graines de chanvre est de plus en plus proposée dans de nombreux compléments alimentaires pour la prise en charge des troubles mineurs du sommeil et ou de l'anxiété. Ces vertus sont liées à la présence d'acides gras insaturés de type oméga 3 et oméga 6 essentiels. Les graines de chanvre ne contiennent aucune substance psychotrope puisque celles-ci se trouvent principalement dans les fleurs et de façon moindre dans les feuilles, dont la consommation est illégale en France.¹⁵⁴ Il existe en outre depuis ces dernières années de nouveaux produits, issus du chanvre, titrés en CBD (cannabidiol, molécule cannabinoïde présentant de nombreuses vertus, dépourvue d'action psychoactive) utilisés pour leurs propriétés antalgiques, sédatives, calmantes et ré-équilibrantes. Certains d'entre eux sont désormais disponibles sur le marché officinal.¹⁵⁵

Concernant l'aromathérapie, les huiles essentielles constituent un puissant concentré d'actifs naturellement présents dans certaines plantes pour traiter de nombreux troubles mineurs du quotidien. Les huiles essentielles peuvent être utilisées par trois voies d'administration différentes, en fonction des plantes concernées ou de leurs indications, que sont la voie cutanée, la voie olfactive (par diffusion) et la voie orale. Notons que l'utilisation d'huiles essentielles par voie cutanée nécessite le plus souvent une dilution dans une huile végétale. L'huile végétale d'abricot constitue alors une base de choix quand il s'agit d'utiliser des huiles essentielles en synergie dans les troubles du sommeil. Attention cependant, hormis certains cas particuliers l'utilisation d'huiles essentielles est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante, chez les enfants de moins de six ans, chez les patients asthmatiques ou encore chez les patients épileptiques (les terpènes contenus dans les huiles essentielles abaissent effectivement les seuils épiléptogènes). Le tableau suivant répertorie les principales huiles essentielles indiquées dans le traitement des troubles mineurs du sommeil avec leurs différentes possibilités d'administration.¹⁵⁶

Huiles essentielles et possibles voies d'administration	Voie cutanée	Voie olfactive (diffusion)	Voie orale
Mandarinier (<i>Citrus reticulata</i>)	✓	✓	✓
Orange douce (<i>Citrus sinensis</i>)	X	✓	✓
Petit grain bigarade (feuilles de <i>Citrus aurantium ssp amara</i>)	✓	✓	✓
Lavande vraie (<i>Lavandula angustifolia ssp angustifolia</i>)	✓	✓	✓
Camomille noble (<i>Chamaemelum nobile</i>)	✓	X	✓
Néroli (fleurs de <i>Citrus aurantium ssp amara</i>)	✓	X	✓
Mandravasarotra (<i>Cinnamosma fragrans</i>)	✓	✓	✓
Marjolaine à coquilles (<i>Origanum majorana</i>)	✓	X	✓

Figure 29 : Principales huiles essentielles indiquées dans les troubles mineurs du sommeil et leurs différentes possibilités d'utilisation

En somme, la phytothérapie et l'aromathérapie constituent une excellente alternative à l'allopathie avec un arsenal relativement important quand il s'agit de traiter des troubles mineurs du sommeil. Cependant, bien que ce soient des produits d'origine naturelle, ils ne sont pas dénués de précautions d'emplois, de risques d'interactions ou de contre-indications pour certains. Par exemple, la plupart des plantes sédatives précédemment citées ne doivent pas être associées à un traitement allopathique par benzodiazépines ou apparentés (risque de majoration de la sédation diurne ; certaines plantes contiennent des actifs pharmacologiquement proches de ces médicaments). Le conseil officinal dans le choix de ces produits reste primordial pour trouver la solution la plus adaptée à un patient donné ou pour pouvoir rediriger celui-ci vers un autre professionnel de santé en cas de nécessité.

3. Alternatives homéopathiques

Parmi les traitements alternatifs à l'allopathie dans la prise en charge des troubles du sommeil, il est intéressant de citer l'homéopathie. En effet, il s'agit là d'une catégorie de médicament dénuée d'effets indésirables et sans contre-indications, ce qui la rend accessible à tous et tout particulièrement aux enfants et aux femmes enceintes ou allaitantes. Un des principes fondamentaux du conseil homéopathique vise à cibler le profil du patient et à préciser ses symptômes ainsi que les éventuels facteurs susceptibles d'améliorer ou d'aggraver ces derniers. Ces différents facteurs sont regroupés sous le terme de « modalités ». Ainsi, il est important de questionner correctement le patient en suivant le principe de la « croix de Hering » afin d'être en mesure de proposer la souche homéopathique ainsi que la dilution la plus adaptée aux problématiques exposées.

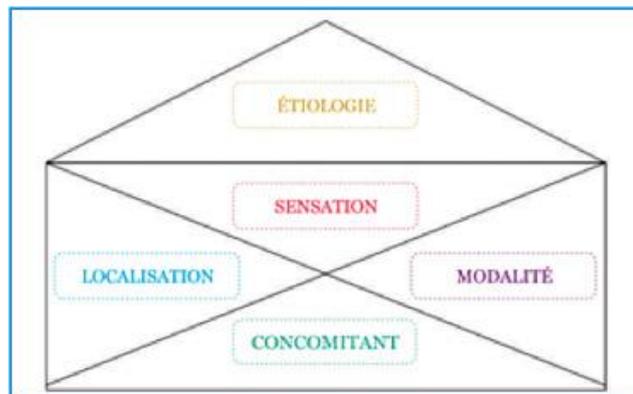


Figure 30 : Représentation de la croix de Hering¹⁵⁷

Suivre cette croix de Hering permet donc d'effectuer l'anamnèse du patient et de renseigner sur l'étiologie du problème, si celui-ci est localisé ou non, s'il y a des symptômes concomitants et s'il y a des modalités d'amélioration ou d'aggravation. Une liste non-exhaustive répertoriant les traitements homéopathiques les plus couramment délivrés dans la prise en charge des troubles du sommeil apparaît dans les tableaux suivants ; le premier présentant des solutions aux insomnies d'endormissement et le second proposant des souches utiles dans les parasomnies (cauchemars, agitations, réveils nocturnes...).¹⁵⁸

SYMPTOMATOLOGIE, MODALITES, ET PROFIL DU PATIENT	SOUCHES ET DILUTIONS	POSOLOGIE
Insomnie avec hypervigilance (souvent joyeuse), hyperexcitation intellectuelle ; le sujet réfléchit beaucoup le soir et n'arrive pas à « débrancher ».	<i>Coffea cruda</i> 15CH	5 granules au coucher +/- 5 granules dans la soirée
Sujets amateurs de café ou de boissons caféinées ne réussissant pas à s'endormir le soir venu ; hyperactivité cérébrale, euphorie, +/- tremblements et palpitations (liés à un abus de café).	<i>Coffea tosta</i> 15CH	5 granules le soir
Appréhension du lendemain, trac par anticipation, peur de ne pas réussir à s'endormir, suite de mauvaises nouvelles.	<i>Gelsemium sempervirens</i> 15CH	5 granules le soir +/- 5 granules au réveil si besoin
Suite de fatigue nerveuse, surmenage intellectuel, troubles de la mémoire et de la concentration.	<i>Kalium phosphoricum</i> 15CH	5 granules le soir (Possibilité d'associer <i>Kalium phos.</i> 5 granules le matin et <i>Coffea cruda</i> 5 granules le soir)
Suite de chocs émotionnels, sensation de « boule dans la gorge » et d' « estomac noué » ; amélioration par une source de distraction (lecture, télévision...).	<i>Ignatia amara</i> 15CH +/- <i>Passiflora composé</i>	5 granules au coucher +/- 5 granules dans la soirée
Personnes exigeantes, intolérantes, au caractère bougon ; sujet s'endormant plus facilement dans les transports ; chez l'enfant, amélioration par le bercement.	<i>Chamomilla</i> 15CH	5 granules le soir

Figure 31 : Prise en charge homéopathique des insomnies d'endormissement

SYMPTOMATOLOGIE, MODALITES, ET PROFIL DU PATIENT	SOUCHES ET DILUTIONS	POSOLOGIE
Cauchemars et agitations nocturnes ; colère, jalousie, +/- violence.	<i>Hyoscyamus niger</i> 15CH	5 granules au coucher +/- 5 granules dans la soirée
Anxiété, peur de la solitude, peur de l'obscurité, cauchemars, terreurs nocturnes ; sujet susceptible de parler dans son sommeil ; amélioration par la présence d'une lumière.	<i>Stramonium</i> 15CH	5 granules le soir
Cauchemars, bruxisme ; sujet hyperactif, parle en dormant ; agitation des mains en journée, difficultés de concentration.	<i>Kalium bromatum</i> 15CH	5 granules le soir +/- 5 granules en journée si besoin
Réveils matinaux entre 3h et 5h avec préoccupations, sensibilité aux bruits ; sujet irritable, agressif, coléreux (souvent contexte de surmenage) ; troubles digestifs ; amélioration avec courte sieste en journée.	<i>Nux vomica</i> 15CH (+/- <i>Kalium phosphoricum</i> 15CH si fatigue liée au surmenage)	5 granules le soir ou dans la nuit si réveil
Réveils nocturnes entre 1h et 3h ; sujet anxieux, perfectionniste, peut se relever dans la nuit sans se rendormir.	<i>Arsenicum album</i> 15CH	5 granules le soir ou dans la nuit si réveil
Réveils nocturnes (souvent brutaux) entre minuit et 1h avec crises d'angoisses soudaines, peur de mourir, panique ; cas des sujets spasmophiles.	<i>Aconitum napellus</i> 15CH	5 granules le soir +/- 1 à 2 doses si crise d'angoisse
Parasomnies liées à une suite de frustrations perpétuelles, vexation, sentiment d'injustice refoulé.	<i>Staphysagria</i> 15CH	5 granules matin et soir ; 1 dose 3 jours de suite si événement ponctuel

Figure 32 : Prise en charge homéopathique des parasomnies

Différentes associations de souches sont possibles en fonction des nombreuses typologies de patient. En pratique, un conseil officinal très généraliste de première intention peut être proposé dans une situation où les données sur le patient manqueraient (cas d'une commission pour un membre de la famille par exemple) au risque de diminuer les chances de succès du traitement. Il est envisageable dans de telles conditions de proposer une solution provisoire à base de *Passiflora composé* (complexe de différentes souches, à raison de 5 granules au coucher, plus ou moins 5 granules dans la soirée) éventuellement associé à du *Sédatif PC®* dans un contexte lié à un surmenage.

A noter que les médicaments homéopathiques, dont le SMR (service médical rendu) déterminant le taux de remboursement par l'assurance maladie était passé du statut de « modéré » à « faible » en 2020, ne sont désormais plus pris en charge depuis le 1^{er} janvier 2021.

4. Autres alternatives non-médicamenteuses et mesures hygiéno-diététiques

Il est important de souligner qu'avant toute prise en charge médicamenteuse (ce qui n'a pas toujours été respecté en pratique), il est déjà possible de mettre en place quelques actions correctives sur les comportements individuels ainsi que sur l'environnement de sommeil.

Tout d'abord, il est important de soigner l'environnement de sa chambre. En effet, celle-ci doit être silencieuse et sans lumière. Elle doit donc disposer d'une bonne isolation phonique, notamment sur l'extérieur en raison d'un éventuel trafic routier, mais aussi avec le reste du logement dans le cas d'une cohabitation. Cette chambre doit également être protégée de l'éclairage extérieur car la lumière, même faible, passe au travers des paupières fermées et est susceptible de perturber la sécrétion de mélatonine. Il est conseillé de se prémunir aussi contre les sources de lumières d'intérieur (les LED de veille de certains appareils électroniques par exemple) mais également contre les pollutions sonores de l'habitat (telles que les sonneries de notification intempestives des smartphones). La température idéale de la chambre doit être d'environ 18°C. Une literie de bonne qualité peut également grandement influencer la qualité du sommeil. En outre, l'utilisation abusive des écrans est fortement déconseillée juste avant le moment du coucher, notamment comme déjà évoqué à cause de la lumière bleue qu'ils émettent (qui se trouve être l'un des plus puissants synchroniseurs circadiens) ou encore pour leur aspect souvent intellectuellement stimulant.¹⁵⁹ On peut cependant noter qu'il existe désormais des applications sur téléphone mobile ou tablette et des logiciels pour ordinateur destinés à adapter et réduire les quantités de lumière bleue émises par ces écrans en fonction du moment de la journée ou de la nuit, permettant ainsi de réduire l'impact des écrans sur notre sommeil.

Ensuite, il est intéressant d'inciter certains sujets à faire la sieste (« si » et « quand » leur emploi du temps le leur permet). En effet, si la sieste est efficace, vingt à trente minutes suffisent pour améliorer de manière quasi-immédiate le temps de réaction et la qualité de la vigilance. De plus, la sieste présente des bienfaits physiologiques en tant qu'elle lutte contre l'état inflammatoire lié à la privation de sommeil.

Il est dans certains cas possible d'étendre ses heures habituelles de sommeil. Effectivement, chez des personnes peu sujettes aux insomnies, cette astuce peut s'avérer utile en prévision d'une période de restriction de sommeil (telle qu'une période de travail particulièrement intensive et difficile, une période d'examens, un voyage ...). L'extension de sommeil présente tout de même des limites pour un certain nombre d'individus. D'une part, elle impose au sujet une certaine discipline dans un cadre où ses conditions de vie et ou de travail doivent le lui permettre. D'autre part, celui-ci doit présenter une prédisposition naturelle à un sommeil de bonne qualité.

Un facteur de la vie quotidienne qu'il est primordial de promouvoir est l'activité physique (en particulier à l'heure où la population occidentale continue de suivre une dynamique de sédentarisation de plus en plus excessive). L'exercice physique modéré et régulier améliorerait le sommeil lent profond et diminuerait les symptômes d'insomnie. Une mise en garde est cependant à porter sur le fait que cet exercice ne doit pas être effectué trop tard le soir, en particulier trop proche du moment du coucher, car cela est au contraire susceptible de perturber le sommeil.¹⁶⁰

Améliorer son alimentation et ses habitudes de consommation constitue en outre un des points les plus importants. En effet, un certain nombre de mesures hygiéno-diététiques permettent d'améliorer aisément la qualité du sommeil sans aucune aide médicamenteuse. Par exemple et comme cela a été évoqué plus tôt, le tabagisme ou encore la consommation régulière d'alcool, ont un effet néfaste sur la qualité du sommeil. Limiter ces facteurs représente donc un enjeu crucial dans la prise en charge des troubles du sommeil. En outre, une mauvaise alimentation représente un autre facteur majeur dans les problématiques de sommeil. Le fait de manger des plats trop riches le soir engendre généralement des difficultés à s'endormir, qui sont usuellement plus ou moins accompagnées de difficultés à la digestion. Les régimes alimentaires cherchant à respecter les principes de la chrono-nutrition semblent

ainsi pouvoir favoriser un sommeil de meilleure qualité. Les premiers régimes fondés sur la chrono-nutrition ont vu le jour pour la première fois dans les années 1980. Ils consistent en une manière de s'alimenter en respectant les sécrétions enzymatiques et hormonales du corps humain. Pour résumer, il s'agit de privilégier les aliments riches, notamment en cholestérol, plutôt en début de journée (au petit-déjeuner, tels que les œufs par exemple), et de privilégier la consommation de protéines le midi, tandis qu'il est conseillé de manger plus légèrement le soir. Le but est également de privilégier les aliments riches en tyrosine et en phénylalanine en début de journée (précurseurs de la dopamine, neurotransmetteur considéré comme « starter ») et de favoriser les aliments riches en tryptophane sur la fin de la journée (précurseur de la sérotonine et de la mélatonine). Les objectifs de la chrono-nutrition sont de venir « lisser » la courbe de sécrétion d'insuline sur la journée afin de moins stocker les nutriments énergétiques surnuméraires, de favoriser des sécrétions hormonales normales (cortisol, mélatonine, insuline...) plus régulières et ainsi de rétablir un rythme circadien optimal.^{161, 162}

Une autre solution non-médicamenteuse qui commence à être proposée au grand public depuis quelques années est la luminothérapie. Il s'agit d'un traitement initialement proposé en 1984 dans la prise en charge de la dépression saisonnière par le psychiatre et scientifique Norman E. Rosenthal.¹⁶³ La luminothérapie est aujourd'hui de plus en plus plébiscitée dans la prise en charge des troubles du rythme circadien. Elle consiste à exposer les yeux à une lumière d'intensité et de longueurs d'ondes spécifiques, proches de celles de la lumière solaire naturelle.¹⁶⁴ Cette lumière est ainsi adaptée en fonction des horaires de la journée. Cette thérapie permettrait ainsi de resynchroniser l'horloge biologique interne et serait intéressante notamment dans la prise en charge des syndromes d'avance et de retard de phase. On lui attribuerait également de nombreuses autres vertus mais pour l'heure les données disponibles sur le sujet sont peu nombreuses. On voit ainsi apparaître dans le commerce depuis quelques années des appareils, tels que des radio-réveils ou des lampes, destinés au grand-public. Ces produits revendiquent un effet bénéfique sur la facilitation de l'endormissement et l'amélioration de la qualité du sommeil, associé à une diminution de la fatigue diurne.

Enfin, il existe encore un grand nombre de méthodes non-médicamenteuses très efficaces dans la prise en charge des troubles du sommeil et ce même chez des patients

insomniaques chroniques. Il s'agit bien évidemment des thérapies cognitivo-comportementales, des nombreuses méthodes de relaxation et de méditation existantes, des thérapies alternatives telles que la sophrologie, l'hypnose, l'EMDR (« Eye Movement Desensitization and Reprocessing » ; thérapie fondée sur les mouvements oculomoteurs, particulièrement efficace dans la prise en charge des psycho-traumas pouvant notamment être une cause primaire d'insomnie), *et cætera*. En effet, la pratique de la relaxation est souvent un point clef à promouvoir auprès des patients souffrant d'anxiété régulièrement accompagnée de troubles liés au sommeil. De nos jours, le panel des différentes techniques de relaxation est pléthorique. Deux des méthodes les plus connues et les plus utilisées par le corps médical sont le training autogène de Schultz (considérée comme méthode à point de départ psychologique) ainsi que la méthode de relaxation progressive de Jacobson (considérée comme méthode à point de départ physiologique).¹⁶⁵ Ces deux méthodes ont en commun le but d'obtenir pour l'essentiel un relâchement du tonus musculaire afin de provoquer une détente psychique ou mentale. De ces méthodes ont par la suite découlées de très nombreuses autres techniques de relaxation. Le patient peut alors faire appel à un praticien spécialisé pour l'initier et l'accompagner dans l'une de ces nombreuses thérapies non-médicamenteuses. En dehors de cela, le grand public a désormais accès à un grand nombre de contenu disponible gratuitement sur internet pour s'essayer à la pratique de la relaxation, de la méditation ou encore de l'autohypnose par exemple. En effet, la toile regorge d'articles ou de vidéos explicatives réalisées aussi bien par des professionnels que par des amateurs. Par ailleurs, il est intéressant de citer une nouvelle mode venue des Etas Unis très en vogue sur internet depuis le début des années 2010, il s'agit du phénomène d'ASMR (« Autonomous Sensory Meridian Response »). L'ASMR décrit en fait une sensation agréable de picotements (« tingles ») ou de frissons au niveau du crâne, du cuir chevelu ou des zones périphériques du corps, en réponse à différents stimuli d'origine visuelle, auditive, olfactive ou cognitive. Un des exemples les plus simples pour définir ce ressenti serait de citer ceux qui disent « s'endormir plus facilement avec le bruit de la pluie en fond sonore ». Le terme « Autonomous » provient du fait que les stimuli (le plus souvent auditifs) dits « déclencheurs » de cette sensation de détente peuvent être très variables d'une personne à une autre.¹⁶⁶ En dehors de toutes les méthodes de relaxation existantes et des thérapies psychocorporelles et comportementales, il semblerait que certaines thérapies manuelles puissent également avoir

des effets bénéfiques sur le sommeil telles que la chiropraxie ou l'ostéopathie, cependant les données disponibles à ce sujet sont pour le moment relativement peu nombreuses.¹⁶⁷

En somme, il existe une multitude de facteurs à prendre en compte chez un patient atteint de troubles du sommeil (selon leur intensité et les comorbidités éventuelles) avant de lui proposer de façon automatique une prise en charge médicamenteuse. Ces facteurs vont ainsi de son alimentation, de ses habitudes de vie, de son environnement de sommeil, à d'éventuelles thérapies alternatives douces. Notons que toutes ces mesures peuvent également se montrer complémentaires à une prise en charge allopathique, ou bien à une prise en charge par compléments alimentaires.

4) Conclusion

Finalement, il existe un nombre important de pathologies du sommeil de natures très diverses. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont pour beaucoup relativement bien étudiés depuis longtemps, bien qu'ils ne soient pas encore tous connus. Néanmoins, ils traduisent soit un dysfonctionnement central des systèmes d'alternance veille-sommeil (cas de la narcolepsie) ou des systèmes de régulation des rythmes circadiens (cas de l'avance ou du retard de phase), soit la décompensation durant le sommeil de réflexes normalement compensés en éveil (cas du syndrome d'apnées du sommeil), soit une conséquence d'autres pathologies empêchant l'occurrence et ou le déroulement normal du sommeil (cas des insomnies d'origine psychiatriques ou du syndrome des jambes sans repos). Le diagnostic des problématiques liées au sommeil repose à la fois sur des données de physiologie (examen polysomnographique, EEG...) certes, mais aussi et surtout sur des critères cliniques qu'il est primordial de ne pas négliger. En effet, la prise en considération des aspects psychologiques, somatiques et environnementaux est capitale pour assurer la bonne prise en charge du patient. Il semble logique que ces aspects nécessitent une telle attention dans la mesure où en termes de proportion, la majeure partie des insomnies recensées est représentée par celles qui sont secondaires à des problèmes psychologiques et ou psychiatriques (stress, anxiété, dépressions, psychoses...).

A l'échelle nationale, les données épidémiologiques montrent que le temps de sommeil total est en diminution depuis des années, en particulier chez les populations jeunes. De plus en plus de personnes se plaignent de difficultés à s'endormir ou d'un sommeil de mauvaise qualité. Il existe alors de nombreux moyens de lutter contre les troubles du sommeil. Tout d'abord il est important de jouer sur les facteurs inhérents au patient c'est-à-dire sur son mode de vie et ses habitudes. On peut également proposer une prise en charge psychothérapeutique (très susceptible d'aider le patient sur la causalité de ses difficultés à dormir correctement) ou encore des thérapies alternatives dites douces. Les médicaments allopathiques et notamment les benzodiazépines ont longtemps fait l'objet de prescriptions abusives sur des troubles légers du sommeil, mais les mœurs tendent à évoluer en faveur d'une diminution de leur prescription afin de réserver leur utilisation aux cas les plus nécessaires en ce sens que ces molécules restent des médicaments ayant un intérêt majeur dans la prise en charge de certains patients. La phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie ont chacun une place bien définie dans la prise en charge des troubles légers du sommeil. Notamment, l'homéopathie reste une médication de choix à proposer aux femmes enceintes ou encore aux très jeunes enfants. Chez ces derniers, quelques produits utiles issus de la phytothérapie peuvent également être utilisés mais leur liste est limitée.

Qu'en est-il alors des compléments alimentaires à base de mélatonine ? Quelle est leur place au sein de l'arsenal thérapeutique disponible dans la prise en charge des troubles du sommeil ? La mélatonine en tant que substance commercialisée sous différentes formes est parfois située à la frontière entre le complément alimentaire et le médicament selon sa présentation. Quels critères sont aujourd'hui nécessaires pour classer un produit contenant de la mélatonine dans l'une ou l'autre de ces catégories ? Les compléments alimentaires disponibles sans ordonnances sont très utilisés et plébiscités depuis ces dernières années, faisant l'objet d'importantes campagnes marketing. Ils semblent apporter satisfaction à bon nombre de patients, tout en se présentant comme des produits « sans danger ». Mais quel recul a-t-on aujourd'hui sur les potentiels risques liés à une consommation régulière ? La place de la mélatonine, ses bénéfices ainsi que ses éventuels effets indésirables feront ainsi l'objet de la troisième et dernière partie.

Partie III : Place de la mélatonine dans l'arsenal thérapeutique : apports et limites des différentes formes de mélatonine disponibles sur le marché pharmaceutique français dans la prise en charge des troubles du sommeil

De plus en plus de compléments alimentaires en vente libre revendiquent la présence de mélatonine dans leurs formules. Le marketing de ces produits repose entre autres sur des allégations attrayantes retrouvées sur les boîtes, telles que « facilite l'endormissement », « sans accoutumance », ou encore « sans dépendance ». Le fait qu'il s'agisse d'une substance naturellement présente chez l'Homme constitue également un bon argument aux yeux des consommateurs. La mélatonine du commerce est essentiellement d'origine synthétique ou végétale. En effet, la mélatonine d'origine animale, issue de glandes pinéales bovines ou porcines par exemple, est très rare au vu des risques de contamination (notamment risques de développement d'encéphalopathie spongiforme) et du très faible rendement des procédés d'extraction. Avant de s'intéresser aux avantages et aux inconvénients d'une supplémentation en mélatonine dans les problèmes de sommeil, il convient de reprendre la législation qui encadre cette substance en France et en Europe.

1) Cadre réglementaire de la mélatonine et allégations autorisées

Le statut réglementaire de la mélatonine a suivi quelques changements au cours de cette dernière décennie. En France, la mélatonine est une substance appartenant depuis 2011 à la liste II (tandis qu'auparavant elle appartenait à la liste I) des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine.¹⁶⁸ L'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le médicament *Circadin*[®] a été obtenue en 2007 dans de nombreux pays européens et notamment en France. Ce médicament ne présente aucune prise en charge par l'Assurance Maladie dans son AMM. Cependant, dans le cadre des indications qui concernent la RTU

(c'est-à-dire chez des patients mineurs), le *Circadin*[®] peut bénéficier d'une prise en charge à hauteur d'un plafond défini de 800€ par année civile (le prix de cette spécialité n'étant pas fixé par le CEPS dans la mesure où il s'agit d'un médicament non-remboursable dans le cadre de son AMM). Une nouvelle spécialité médicamenteuse à base de mélatonine a plus tard obtenu son AMM à la fin de l'année 2018, il s'agit du *Slenyto*[®]. Ce médicament n'est en revanche pas soumis aux mêmes règles de prescription en ce sens qu'il appartient à la liste I des substances vénéneuses. Les deux dosages de *Slenyto*[®] disponibles bénéficient pour leur part d'une prise en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 65% (taux de remboursement correspondant au SMR, ou service médical rendu, dit fort). La prescription initiale de *Circadin*[®] ainsi que de *Slenyto*[®] est, dans le cadre de leurs RTU, réservée à certains médecins spécialistes à savoir les neurologues, les pédiatres et les psychiatres. Cette prescription du spécialiste a une durée de validité maximale d'un an, elle doit donc être renouvelée si besoin. Les renouvellements classiques au cours de l'année peuvent être effectués par tout médecin et notamment le médecin traitant. Dans le cas du *Circadin*[®], le traitement peut être initié par tout médecin dès lors que la prescription respecte les indications de l'AMM et ne concerne pas celles de la RTU.

En sus des médicaments précédemment cités, la mélatonine peut également faire l'objet de préparations magistrales sans limite de dose ni restriction d'âge. Par ailleurs, ces préparations magistrales, même celles destinées aux patients mineurs, ne bénéficient pas d'une prise en charge par l'Assurance Maladie.

Il se trouve que depuis 2015, le dosage de 1mg par unité de prise de mélatonine a été exonéré de la réglementation des substances vénéneuses par un arrêté qui a fait l'objet d'une annulation par le Conseil d'État au mois de mars 2017.^{169, 170} Aujourd'hui, les produits commercialisés présentant moins de 2mg de mélatonine par unité de prise sont disponibles en vente libre par décision de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) et possèdent le statut de complément alimentaire.¹⁷¹ A partir de 2mg, le produit sera considéré comme ayant le statut de médicament par fonction (raison pour laquelle on retrouve sur le marché français des compléments alimentaires contenant au maximum 1,9mg de mélatonine par unité de prise). Pour rappel, un médicament se définit comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines

ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». ¹⁷²

D'après les données de l'EFSA (European Food Safety Authority), les statuts réglementaires de la mélatonine varient en fonction des différents Etats. Ainsi, en Lettonie, elle est autorisée dans les compléments alimentaires en-dessous de 2mg par unité de prise journalière. À Chypre, en Croatie, en Espagne, en Grèce, en Italie et en Pologne, la mélatonine est autorisée dans les compléments alimentaires jusqu'à 1mg par unité de prise journalière. En Belgique, les spécialités contenant plus de 0,3 mg de mélatonine ou plus par prise et par jour sont considérés comme médicaments par fonction, tout comme en Allemagne où la limite est fixée à 0,28mg par unité de prise. La mélatonine ne dispose cependant pas d'autorisation dans les compléments alimentaires au Danemark, en République Tchèque, au Royaume-Uni, en Slovénie et en Suisse.

Outre Atlantique, la réglementation est tout à fait différente puisque, notamment au Canada, la mélatonine est homologuée en tant qu'ingrédient de produit de santé naturel. Par ailleurs, la mélatonine est considérée aux États-Unis, et ce quel que soit son dosage, comme un ingrédient susceptible de rentrer dans la composition des compléments alimentaires.

En Europe, un avis favorable a été accordé par l'EFSA pour deux allégations relatives à la présence de mélatonine dans les denrées alimentaires sous couvert de certaines conditions. ¹⁷³ La première d'entre-elles disant que « *La mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire* » ne peut être utilisée que pour des denrées alimentaires contenant *a minima* 0,5mg de mélatonine par portion quantifiée et doit inéluctablement être accompagnée de recommandations spécifiant que l'effet est obtenu suite à une administration précédant le moment du coucher dès le premier jour du voyage et sur les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination. La seconde énonçant que « *La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement* » ne peut être apposée que pour des denrées alimentaires présentant au moins 1mg de mélatonine par portion quantifiée et nécessite d'être accompagnée d'une recommandation désignant que l'effet est obtenu par la consommation juste avant le coucher. ¹⁷⁴

2) Effets thérapeutiques décrits lors d'une administration exogène sur l'organisme, et efficacité dans le traitement des troubles du sommeil

La supplémentation en mélatonine d'origine exogène, a fait l'objet d'un certain nombre d'études cliniques au cours des dernières décennies. Cela a permis de mettre en évidence les bénéfices potentiels de cette hormone dans la prise en charge des troubles du sommeil. Dans cette partie, seront tout d'abord évoquées deux études cliniques datant des années 1990 dont la pertinence est toujours d'actualité dans la mesure où les doses étudiées correspondent à ce que l'on peut retrouver aujourd'hui dans les compléments alimentaires disponibles en vente libre. Ensuite, les résultats des études cliniques issues du RCP du médicament *Circadin*[®] seront résumés. Puis, les effets d'une prise de mélatonine en dehors des horaires de coucher seront décrits. Enfin, l'efficacité de l'utilisation de mélatonine d'origine exogène ainsi que ses avantages éventuels seront discutés en comparaison à d'autres molécules hypnotiques usuellement utilisées dans la prise en charge des troubles du sommeil.

1. *Etude clinique : Zhdanova et al. (1995)*

Cette étude a été menée en 1995 par le Docteur Zhdanova et son équipe sur un groupe de six individus jeunes adultes en double aveugle.¹⁷⁵ Il avait été précédemment observé que de faibles doses de mélatonine administrées par voie orale à midi augmentent les concentrations sanguines de mélatonine par rapport à celles qui surviennent naturellement la nuit et facilitent l'endormissement. Cette étude clinique a permis d'enregistrer et d'étudier au moyen d'examen de polysomnographie comment était influencée l'induction du sommeil avec des doses similaires de mélatonine administrées plus tard dans la soirée (c'est-à-dire proche des moments où la sécrétion mélatoninergique est naturellement importante, aux horaires d'endormissement habituels). Les volontaires ont ainsi reçu par voie orale de la mélatonine (doses de 0,3 ou 1mg) ou un placebo à 18h, 20h ou 21h. Les latences d'endormissement, de sommeil de stade 2 (sommeil lent léger) et de sommeil paradoxal ont été mesurées par polysomnographie. Chacune de ces deux doses administrées à l'un des trois moments a permis d'observer une diminution de la latence d'endormissement ainsi que du temps nécessaire pour arriver au stade 2 du sommeil. La prise de mélatonine n'a pas montré

d'effets néfastes sur le sommeil paradoxal ni retardé son apparition. La plupart des volontaires pouvaient clairement distinguer les effets de la mélatonine de ceux du placebo lorsque l'hormone était testée à 18h ou 20h. Aucune de ces deux doses de mélatonine n'a induit d'effets de somnolence rémanente ou de diminution des performances au réveil le lendemain matin (les patients ayant alors subi différents tests d'évaluation de l'humeur et de la performance).

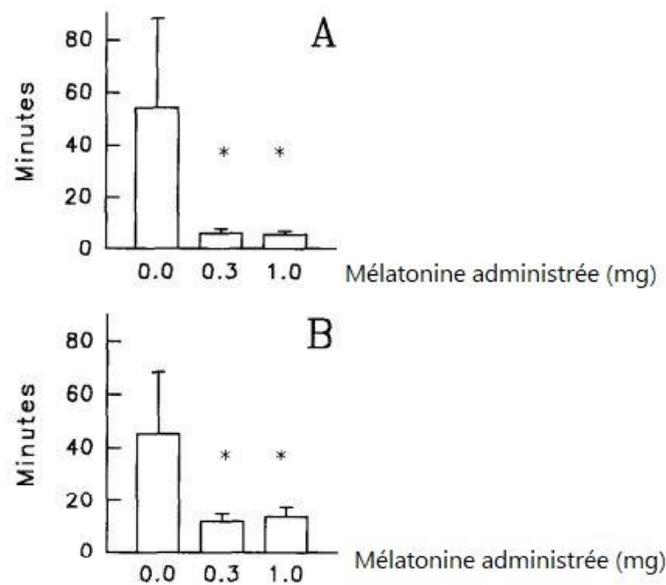


Figure 33 : Effets d'une administration de mélatonine à 20h (vs placebo) sur la latence d'endormissement (A) et la latence d'apparition du stade 2 du sommeil lent (B)¹⁷⁶

Les résultats ont permis de conclure que la prise de mélatonine avait significativement diminué la durée nécessaire à l'endormissement ainsi que la latence d'obtention du stade 2 du sommeil lent léger par rapport à la prise de placebo. La figure précédente illustre relativement bien ce phénomène puisque par exemple, on observe qu'après administration de mélatonine à 20h, la latence d'endormissement est réduite à environ 6 minutes en moyenne en cas de prise de 0,3mg ou 1mg de mélatonine au lieu d'une cinquantaine de minutes dans le cas de la prise du placebo. Cependant, cette étude n'a pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre l'effet obtenu suite à une consommation de 0,3mg de mélatonine et celui obtenu avec une dose de 1mg. Ces données ont à l'époque permis de fournir des preuves supplémentaires que la sécrétion nocturne de mélatonine était impliquée

dans les mécanismes physiologiques d'endormissement, et qu'une supplémentation en hormone exogène pouvait s'avérer utile dans le traitement de l'insomnie. Cette étude, en revanche, puisqu'elle ne comprenait que des sujets relativement jeunes, laissait entendre qu'il serait intéressant d'étudier le phénomène chez des sujets plus âgés pour lesquels la sécrétion physiologique endogène de mélatonine est naturellement moins élevée.

2. Etude clinique : Attenburrow et al. (1996)

Cette étude a été réalisée par une équipe de recherche rattachée au département de psychiatrie de l'Université d'Oxford en 1996, soit environ un an après l'étude précédente.¹⁷⁷ Il s'agit là aussi d'une étude réalisée en double aveugle contre placebo où ont été étudiés les effets de l'administration par voie orale de doses uniques de mélatonine en soirée (0,3mg et 1mg) sur le sommeil chez quinze volontaires sains âgés en moyenne de 54 ans, soumis à des examens de polysomnographie. L'hormone ou le placebo ont été administrés 2h avant l'heure habituelle de coucher des sujets. Les résultats de cette étude n'ont permis d'établir de différences statistiquement significatives par rapport au placebo que pour la dose de 1mg de mélatonine, mais les effets observés semblent bien être dose-dépendants.

Sleep parameter (min)	Placebo	Melatonin 0.3 mg	Melatonin 1.0 mg
<i>Sleep continuity</i>			
Time in bed	459.3±11.7	459.3±11.7	459.3±11.7
Total sleep period	434.5±11.3	439.9±12.0	448.7±10.7
Actual sleep time ^a	397.9±10.7	406.3±13.8	419.5±10.2***
Sleep efficiency % ^a	86.3±2.1	88.6±2.3	91.5±1.2***
Sleep onset latency	11.2±2.2	7.1±1.7	7.6±2.6
Wake after sleep onset	34.8±5.3	28.6±6.1	23.9±4.3
Total movement time	4.9±0.8	5.0±1.2	5.3±0.6
<i>Non-REM measures</i>			
Stage 2 latency	5.6±2.3	2.1±0.6	3.9±1.6
SWS latency	28.3±5.1	28.4±4.5	54.2±13.4
Stage 1	40.7±6.1	33.2±8.0	40.3±6.3
Stage 2	216.8±8.5	217.7±11.8	233.8±9.5
SWS	46.0±9.8	60.8±11.4	53.0±11.4
Non-REM ^b	308.3±7.8	316.6±12.2	332.3±8.5**
<i>REM measures</i>			
REM sleep	91.4±5.6	94.7±5.8	92.5±6.0
REM latency ^c	64.3±5.2	62.5±4.2	78.0±8.3*
REM blocks	4.3±0.2	4.3±0.2	4.4±0.2

Figure 34 : Effets d'une administration de faibles doses de mélatonine 2h avant l'heure habituelle de coucher sur le sommeil de sujets d'âge moyen¹⁷⁸

Ainsi, il a été observé que la prise de 1mg de mélatonine, par rapport au placebo, augmentait le temps de sommeil réel (« actual sleep time », correspondant à la durée de sommeil à laquelle on soustrait les « phases d'éveil » entre chaque cycle) et par conséquent augmentait également l'efficacité du sommeil (pourcentage correspondant au ratio entre le temps de sommeil réel et le temps passé au lit). Un retard dans l'apparition du sommeil paradoxal a également été relevé. Ces données indiquent que la prise de mélatonine a permis d'augmenter le temps de sommeil non-paradoxal sans modifier la durée de sommeil paradoxal. La prise de mélatonine a donc amélioré l'efficacité du sommeil mais aussi sa qualité puisque les fonctions réparatrices du sommeil, en termes de récupération physique, sont principalement dues au sommeil lent (tandis que le sommeil paradoxal est essentiel pour la mémorisation et l'apprentissage). Il est à noter que la dose de mélatonine considérée comme efficace (1mg par voie orale) augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine au-delà du pic naturellement atteint au cours de la nuit.

Ces données sont cohérentes avec l'idée selon laquelle la mélatonine administrée à faible dose présente bel et bien des effets hypnotiques chez l'homme. Le fait qu'il ait été démontré que cette hormone permette l'obtention d'un sommeil réparateur a rendu la supplémentation en mélatonine exogène particulièrement intéressante pour lui rechercher des années plus tard une place dans la prise en charge de certains troubles du sommeil.

3. *Données cliniques issues du RCP du médicament Circadin®*

Le RCP du *Circadin®* contient de nombreuses données concernant les études cliniques menées sur ce médicament ou sur la mélatonine de façon plus générale et constitue de fait une référence intéressante en ce qui concerne l'efficacité de cette hormone dans la prise en charge des insomnies. La plupart de ces données concernent l'adulte mais des données pédiatriques ont également été ajoutées dans le cadre de la RTU accordée au *Circadin®*. Les données des études sur les patients adultes sont abordées dans un premier temps.¹⁷⁹

Au cours des essais cliniques dans lesquels des sujets présentant une insomnie primaire ont reçu une dose de 2mg de mélatonine contenue dans une unité de prise de *Circadin®* (formulation à libération prolongée) tous les soirs pendant trois semaines, des

bénéfiques ont été relatés chez les patients traités comparativement à ceux recevant un placebo. Il a alors été observé une diminution du temps nécessaire à l'endormissement (mesuré de façon objective et subjective), une amélioration de la qualité perçue du sommeil ainsi que des performances en journée (sommeil réparateur) sans altération de la vigilance diurne.

D'autres observations ont été menées au cours d'une étude de polysomnographie débutant par un temps de pré-inclusion de deux semaines (les patients recevaient un placebo, il s'agissait d'une phase en simple aveugle), suivi d'une période de traitement de trois semaines (en double aveugle, administration contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles) puis d'une interruption sur trois semaines. La durée du temps nécessaire à l'endormissement a été réduite à 9 minutes chez les patients traités par rapport aux sujets recevant le placebo. L'architecture du sommeil est restée inchangée après traitement par *Circadin*[®], et la durée du sommeil paradoxal n'a pas non plus été impactée. Aucune altération des performances diurnes n'a été relevée chez les patients ayant reçu le médicament.

Une autre étude a été conduite chez des patients ambulatoires commençant là-aussi par une phase initiale de pré-inclusion de deux semaines avec un placebo, suivie d'une phase de traitement de trois semaines randomisée en double aveugle (administration contrôlée de *Circadin*[®] *versus* placebo), et enfin d'une phase de sevrage de deux semaines avec un placebo. La proportion d'individus présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 47% dans le groupe sous *Circadin*[®] contre 27% dans le groupe sous placebo. Par ailleurs, les variables du sommeil sont progressivement revenues à leurs valeurs initiales sans qu'il n'y ait eu d'effet rebond, d'augmentation des effets indésirables ni de symptômes de sevrage.

Dans une seconde étude réalisée dans des conditions relativement similaires à la précédente (mais sans phase de sevrage avec placebo à la fin) chez des patients ambulatoires, la proportion de sujets présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 26% dans le groupe sous *Circadin*[®] et de 15% dans le groupe sous placebo. Le *Circadin*[®] a diminué de 24,3 minutes en moyenne le temps nécessaire à l'endormissement chez les individus traités, contre une baisse de 12,9 minutes dans le groupe ayant reçu le placebo. D'autre part, la qualité du sommeil ainsi que la vigilance

matinale ont été ressenties subjectivement comme améliorées de façon significative par les patients traités avec la spécialité contenant de la mélatonine, tandis que le nombre de réveils nocturnes semble avoir diminué. Enfin, la qualité de vie chez ces patients a été perçue comme significativement améliorée en comparaison avec ceux ayant reçu le placebo.

Un autre essai clinique randomisé (incluant 600 sujets adultes) a permis d'évaluer les effets du *Circadin*[®] face à un placebo sur une période plus longue (six mois). Une nouvelle randomisation des sujets a été réalisée après trois semaines. Ici encore, les résultats ont montré une diminution de la latence du sommeil, une amélioration de la qualité du sommeil et des performances matinales, sans aucun symptôme de sevrage ni insomnie de rebond. Les bénéfices obtenus après trois semaines étaient maintenus pendant trois mois mais n'étaient plus perceptibles lors du bilan effectué à l'issue des six mois. Au bout de trois mois, environ 10% de patients supplémentaires semblaient répondre au traitement par *Circadin*[®].

Concernant la population pédiatrique, une étude incluant 125 enfants a été réalisée pour des doses de 2, 5 ou 10mg de mélatonine à libération prolongée (dont la forme pharmaceutique est adaptée à l'usage pédiatrique). Cette étude comprend une phase initiale de pré-inclusion de deux semaines sous placebo, puis une phase de traitement de treize semaines (phase randomisée en double aveugle avec administration contrôlée versus placebo et en groupes parallèles). Cette étude clinique a permis d'observer une augmentation du temps de sommeil total (TST) à l'issue des treize semaines de traitement en double aveugle. En effet, les sujets ayant reçu de la mélatonine ont dormi plus longtemps (508 minutes) que ceux ayant reçu le placebo (488 minutes). Une diminution du délai d'endormissement a également été relevée avec le traitement par mélatonine (61 minutes) par rapport au placebo (77 minutes) et ce sans entraîner de réveil précoce.

En somme, toutes ces études mentionnées dans le RCP du *Circadin*[®] corroborent les conclusions énoncées également dans les études précédentes pour des doses plus faibles, selon lesquelles une supplémentation en mélatonine abaisse le temps nécessaire à l'endormissement, augmente le temps de sommeil total et améliore la qualité du sommeil de façon significative sans en modifier l'architecture chez des patients atteints d'insomnie primaire.

4. Effets d'une administration exogène de mélatonine en dehors des heures habituelles de sommeil

Lorsque de la mélatonine est administrée au cours de l'après-midi ou dans la soirée, cela provoque un phénomène d'avance de phase (c'est-à-dire que le pic de sécrétion de mélatonine apparaît plus tôt) accompagné d'un effet sédatif notoire à l'origine d'une augmentation de la sensation de fatigue, d'un allongement du temps de réaction et d'une diminution de la latence d'endormissement.¹⁸⁰ A l'inverse, une administration le matin ou le midi donne lieu à un retard de phase d'amplitude plus faible voire absent. Il est à noter que l'effet retard de phase est moins prononcé que l'effet avance de phase. L'horaire central conditionnant ce changement de direction de l'effet se situe aux alentours de 15h en moyenne (effet retard de phase pour une administration avant 15h, effet avance de phase après 15h). Cependant, ce repère temporel est susceptible de varier d'un individu à l'autre. En effet, il dépend finalement du chronotype du sujet.^{181, 182}

Pour rappel, concernant les propriétés pharmacodynamiques, ce sont les récepteurs MT2 situés au niveau des noyaux suprachiasmatiques qui sont impliqués dans les phénomènes d'avance et de retard de phase du rythme circadien, tandis que les récepteurs MT1 sont responsables de l'effet hypnotique et sédatif de la mélatonine et donc de l'induction de l'endormissement. Ces données concernant le fait que la consommation de mélatonine soit capable d'induire une avance ou un retard de phase confèrent à cette hormone un intérêt de choix dans la prise en charge de certains troubles du rythme circadien, comme par exemple pour faciliter le retour à un sommeil normal chez le voyageur sujet au décalage horaire (« jet-lag ») après un vol long-courrier.

5. Avantages d'une supplémentation exogène en mélatonine par rapport à l'utilisation de molécules hypnotiques courantes

En somme, les études évoquées précédemment ont permis d'établir qu'une supplémentation en mélatonine d'origine exogène administrée avant l'heure du coucher permettait d'obtenir un effet sédatif ressenti accompagné d'une diminution de la latence d'endormissement, une amélioration de la durée et de la qualité du sommeil, et ce sans

modifications délétères de la structure du sommeil (sommeil paradoxal préservé, sommeil non-paradoxal prolongé) ni rémanence d'effet de somnolence le lendemain aux doses thérapeutiques usuelles. Ces effets sont donc relativement concluant en ce qui concerne la prise en charge d'insomnies d'origine primaire. De plus, lorsque la mélatonine est ingérée à un autre moment de la journée, elle est en mesure d'engendrer une avance ou bien un retard de phase. Une supplémentation en mélatonine peut alors bel et bien être utile pour aider à resynchroniser un organisme sujet à des troubles du rythme circadien.

Des molécules hypnotiques telles que les benzodiazépines sont régulièrement prescrites en première intention pour palier des épisodes d'insomnies à court terme. Cependant, il est important de noter que ces médicaments délivrent un sommeil différent du sommeil classique. Il a effectivement été prouvé que les benzodiazépines diminuent la durée du sommeil paradoxal après administration d'une dose unique ou suite à une utilisation à plus long terme de faibles doses.^{183, 184} Ces molécules réduisent également la durée du sommeil lent profond (stades 3 et 4), impactant ainsi de façon négative la qualité du sommeil.^{185, 186} Comparativement, une supplémentation en mélatonine aux heures habituelles de coucher n'altère pas l'architecture physiologique du sommeil. Cette alternative semble ainsi rendre le sommeil des patients plus réparateur que celui obtenu avec des benzodiazépines ou d'autres molécules apparentées. Il est intéressant de noter que les benzodiazépines auraient également tendance à fortement amoindrir l'importance du pic nocturne de mélatonine tout en augmentant les taux plasmatiques de mélatonine en journée.^{187, 188} De tels effets pourraient expliquer en partie (en dehors des demi-vies d'élimination variables de ces médicaments) la sédation diurne résiduelle qui survient fréquemment après un traitement aux benzodiazépines, ainsi que l'insomnie rebond qui peut suivre l'arrêt d'un tel traitement. Comme cela a été énoncé plus tôt, la mélatonine ne semble pas altérer les performances diurnes aux doses thérapeutiques administrées au coucher. En outre, contrairement aux benzodiazépines, la mélatonine ne semble pas induire de phénomène d'accoutumance ou de dépendance. Le mode de régulation de la mélatonine endogène, relativement particulier et multifactoriel, expliquerait en partie ce phénomène. En effet, l'administration de mélatonine modifie la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase et non selon un simple phénomène de rétrocontrôle négatif classiquement observable en endocrinologie. D'autre part, l'expression maximale des récepteurs à la mélatonine qui coïncide avec le pic de

sécrétion endogène suggère une absence de désensibilisation en cas de traitement prolongé. La conservation de l'effet d'entraînement par administration chronique de mélatonine chez le patient aveugle constitue un argument supplémentaire.¹⁸⁹

En somme, toutes ces données font de la mélatonine une solution thérapeutique relativement attrayante pour palier certains troubles du sommeil. Cependant, l'administration de mélatonine sur le long terme sous forme de compléments alimentaires faiblement dosés ou de médicament contenant de plus fortes doses n'est pas recommandée en l'absence de données suffisantes. On privilégiera alors des traitements de courte durée. Quoiqu'il en soit, il convient de chercher à traiter les causes primaires des troubles du sommeil en priorité pour favoriser au mieux le retour d'un sommeil naturel. L'action biologique de la mélatonine exogène n'est pour autant pas anodine et est susceptible (comme toute molécule ayant une action pharmacologique) d'entraîner des effets indésirables. Ainsi, ces effets indésirables seront évoqués à la suite, mais ils semblent tout de même bien moins nombreux à dose thérapeutique que ceux inhérents aux benzodiazépines et autres molécules apparentées.

3) Effets indésirables imputables à la consommation de mélatonine par voie orale

Le rapport publié en 2018 par l'Anses, relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, a permis de réunir de nombreuses données en croisant des sources d'informations très diverses sur les effets indésirables imputables à la mélatonine.¹⁹⁰ Les principales sources d'information proviennent de données françaises issues des dispositifs de nutrivigilance (recensées entre 2009 et 2017), de pharmacovigilance (recensées entre 1985 et 2016 concernant médicaments, préparations magistrales et compléments alimentaires confondus), de toxicovigilance (recensées entre 2010 et 2016 par les centres antipoison), mais aussi de quelques cas enregistrés à l'étranger en Europe et au Canada. La plupart des pays européens ne disposant pas de dispositif de nutrivigilance, les données ont été relativement peu nombreuses car les éventuels effets indésirables liés à l'utilisation de compléments alimentaires ne sont pas systématiquement recueillis. Quelques cas ont tout de même été signalés en Finlande, en Italie, aux Pays-Bas, en Pologne et en Allemagne. Au Canada, la mélatonine est homologuée comme ingrédient de produit de santé naturel. Les effets indésirables potentiellement associés à la mélatonine sont

regroupés dans la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance. Ces données ont ainsi été transmises à l'Anses par Santé Canada.

Pour quelques-uns des cas issus de la nutrivigilance et plus de la moitié des cas issus de la toxicovigilance, il s'agissait de mésusages de ces compléments alimentaires dans le cadre de tentatives de suicides impliquant généralement de fortes doses de mélatonine ingérées et souvent coadministrées avec d'autres substances. Plus généralement, les compléments alimentaires à base de mélatonine contenaient souvent d'autres ingrédients associés. Le rôle de ces autres ingrédients dans l'apparition de certains effets indésirables ne peut donc être totalement exclu. De plus, de possibles interactions entre les différents ingrédients du complément alimentaire et des médicaments consommés de façon concomitante a pu favoriser la survenue de certains effets indésirables observés. L'imputabilité de la mélatonine dans certaines situations a donc été difficile à évaluer.

Ainsi, les effets indésirables recueillis en nutrivigilance, pharmacovigilance, toxicovigilance, et auprès des vigilances d'autres pays européens et du Canada sont de nature hétérogène. Ils concernent essentiellement des symptômes généraux, des effets d'ordre neurologique, cardiovasculaire, gastroentérologique, psychiatrique et dermatologique. Les effets indésirables rapportés en nutrivigilance ont fait l'objet de recherches bibliographiques détaillées dans le rapport de l'Anses afin d'évaluer d'une part leur fréquence et d'autre part si des doses seuils de mélatonine étaient mises en cause. Les différentes catégories d'effets indésirables sont présentées par la suite selon leurs fréquences d'apparition décroissantes.

1. Symptômes généraux

Les symptômes d'ordre généraux ayant été répertoriés en nutrivigilance concernent un cas de malaise, un cas de céphalée, un cas de trouble de l'équilibre, et un cas de somnolence. L'action vasodilatatrice de la mélatonine pourrait possiblement être un des mécanismes à l'origine des céphalées.¹⁹¹

Malgré une fréquence d'apparition importante au sein de la littérature de symptômes à type de céphalées, de vertiges ou de malaises et la présence de possibles explications physiologiques, les conclusions concernant l'implication de la mélatonine ou d'une dose seuil

d'apparition de ces symptômes sont difficiles à établir. En effet, la plupart des données sont issues d'études où la survenue des effets indésirables n'est pas significativement supérieure comparativement au groupe placebo.^{192, 193, 194} D'autres études au cours desquelles de tels effets apparaissent ne permettent pas d'objectiver leur apparition en l'absence de groupe témoin.¹⁹⁵ D'autre part, l'imputabilité de la mélatonine dans l'occurrence de ces effets n'est aucunement étudiée. Il est à préciser que les doses utilisées au sein de ces études sont pour la plupart supérieures à la dose autorisée dans les compléments alimentaires en France.

La survenue d'une somnolence consécutive à une consommation de mélatonine s'explique par ses propriétés hypnotiques. Les cas de somnolence rapportés concernent en majeure partie des doses de mélatonine supérieures à celles proposées dans les compléments alimentaires. Cette somnolence est cependant évaluée principalement de façon subjective au cours des différentes études qui en font mention.¹⁹⁶ Une étude a permis de mettre en évidence une augmentation significative et concomitante des concentrations salivaires de mélatonine ainsi que des ondes de fréquences θ/α à l'EEG consécutives à une administration de mélatonine afin d'objectiver cette somnolence, mais ces phénomènes ne concordent pas dans le temps avec la perception subjective de la somnolence qui survenait plus tard.¹⁹⁷ Les personnes devant pratiquer des activités au cours desquelles une baisse de vigilance serait susceptible d'avoir un impact sur leur propre sécurité ou celle d'autres individus (conduite d'engins de chantier par exemple) se voient tout de même déconseiller la prise de compléments alimentaires à base de mélatonine.

2. Effets gastroentérologiques

Les effets gastroentérologiques recensés par le dispositif de nutrivigilance consistent principalement en deux cas de douleurs abdominales, de nausées et de vomissements. De tels troubles apparus dans le cadre d'une consommation de mélatonine sont relativement fréquemment évoqués dans la littérature.¹⁹⁸ Des récepteurs mélatoninergiques sont présents au niveau du tractus gastro-intestinal ce qui serait susceptible d'expliquer certains troubles au travers d'une action sur la motricité intestinale.¹⁹⁹ En revanche, aucune donnée n'est disponible sur la significativité de leur apparition comparativement aux groupes témoins, ni sur une dose seuil à l'origine de ces effets.

3. Effets cardiovasculaires

Les données issues de la nutrivigilance rapportent deux cas de palpitations, ou encore deux cas d'épisodes de tachycardie ou de bradycardie. Ces deux derniers troubles sont apparus dans des contextes de tentatives de suicide. Là-aussi, la significativité des effets indésirables a été difficile à évaluer.

Des études ont montré que la mélatonine, à la dose unique d'un milligramme, était capable d'abaisser la pression artérielle, la réactivité vasculaire, l'index de pulsatilité de l'artère carotide interne et les concentrations de catécholamines circulantes par rapport à un placebo chez des individus sains. Plusieurs de ces effets sont dus à la présence de récepteurs MT1 et MT2 à la mélatonine dans les tissus vasculaires et cardiaques. En cas d'activation, les récepteurs MT1 sont responsables d'une vasoconstriction tandis que les récepteurs MT2 provoquent une vasodilatation. Toutefois, les mécanismes de vaso-régulation de la mélatonine sont complexes et peuvent inclure à la fois des mécanismes centraux et périphériques. D'autres part, des taux plasmatiques de mélatonine plus faibles que chez des sujets sains ont été observés chez des patients souffrant de troubles cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque congestive, les maladies cardiaques ischémiques ou après un infarctus aigu du myocarde.²⁰⁰ Une étude menée dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament *Circadin*[®] a permis d'analyser les paramètres cardiovasculaires de patients présentant des troubles de cette nature. Une administration quotidienne de 2mg de mélatonine sur quatre semaines n'a pas modifié le rythme cardiaque ou la pression artérielle chez ces patients.

Ainsi, l'apparition d'effets indésirables cardiovasculaires consécutifs à une consommation de mélatonine est peu courante dans la littérature. Les effets indésirables observés en nutrivigilance pourraient être en lien avec la présence de récepteurs mélatoninergiques au niveau du système cardiovasculaire. Pour autant, il n'est pas totalement exclu que de tels effets aient été la conséquence d'autres ingrédients contenus dans les compléments alimentaires en causes (en particulier dans les cas de surdosage), ou d'autres médicaments administrés de façon concomitante.

4. Effets neurologiques

Parmi les effets indésirables d'ordre neurologiques recensés en nutrivigilance, on retrouve deux cas de tremblements, dont un accompagné de spasmes, et un cas de syndrome sérotoninergique (agitation, hallucinations, hypersudation). Ce dernier cas cependant était un patient traité par Venlafaxine (antidépresseur de la famille des inhibiteurs non-sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou IRSNa) et le complément alimentaire mis en cause contenait d'autres ingrédients actifs susceptibles de présenter une activité sérotoninergique (millepertuis, griffonia). Cette interaction entre le complément alimentaire et la Venlafaxine est en mesure de favoriser les risques d'apparition d'un syndrome sérotoninergique et donc l'imputabilité de cet effet à la mélatonine est finalement difficile à évaluer. Ces effets indésirables issus des données de nutrivigilance n'ont pas été retrouvés ailleurs dans la littérature. Néanmoins d'autres effets indésirables d'ordre neurologiques ont été documentés tels que des migraines, des troubles épileptiques, ou des cas d'aggravations de syndrome des jambes sans repos.

Les données concernant les cas d'apparition de migraines consécutives à une prise de mélatonine sont peu nombreuses chez des sujets sans prédisposition. Un cas a été rapporté dans une étude dans laquelle un lien avait pu être établi entre l'apparition d'épisodes migraineux et la consommation de mélatonine car la patiente montrait une disparition des symptômes à l'arrêt du traitement tandis qu'ils réapparaissaient après réintroduction.²⁰¹ Un article publié en 2011 concernant un individu souffrant de migraines avec aura révélait que la fréquence de ses crises augmentait fortement en cas de consommation de mélatonine, avec une occurrence le plus souvent dans les vingt-huit heures suivant l'administration. L'intensité de chaque crise semblait en partie dose-dépendante. Il a été conclu que l'apparition des crises pourrait être liée à la diminution des taux sériques de mélatonine induite par l'arrêt de la supplémentation.²⁰² Autres données physiologiques intéressantes, les concentrations plasmatiques de mélatonine ainsi que les concentrations urinaires de son principal métabolite sulfo-conjugué sont plus faibles chez les individus souffrant de migraines.^{203, 204, 205}

Chez des patients atteints d'épilepsie non-contrôlée, des études ont montré que les taux sanguins de mélatonine sont plus faibles que ceux observés sur des sujets témoins ne présentant ni troubles du sommeil, ni pathologie neurologique. En revanche, ces taux sont en

moyenne triplés dans les vingt-quatre heures suivant une crise convulsive.²⁰⁶ Les données disponibles concernant l'influence de la consommation de mélatonine sur l'épilepsie sont cependant très contradictoires. En effet, la prise de mélatonine semblait, au cours de différentes études, susceptible de favoriser le déclenchement ou l'aggravation de crises comitiales (avec une évolution favorable à l'arrêt du traitement) ou d'augmenter l'activité épileptiforme mesurée par magnétoencéphalographie.^{207, 208, 209} *A contrario*, des publications attribuent à la mélatonine des propriétés anticonvulsivantes qui résulteraient possiblement de son effet d'augmentation de la concentration cérébrale en GABA. Certaines études ont même révélé une possible diminution de la fréquence des crises en lien avec la prise de mélatonine exogène.²¹⁰ On considère finalement que les données sont pour le moment insuffisantes pour réellement conclure sur l'influence positive ou négative de la supplémentation en mélatonine sur le déclenchement des crises d'épilepsie.

Une étude a suggéré que la mélatonine, par un mécanisme d'inhibition sur la transmission dopaminergique, serait susceptible d'aggraver les symptômes liés au syndrome des jambes sans repos. Les résultats se sont avérés être en faveur de cette hypothèse, cependant cette étude présentait pour principale limite un faible nombre de sujets inclus.²¹¹

En somme, un risque d'effets indésirables tels que la survenue de migraine ou l'aggravation d'un syndrome des jambes sans repos suite à une supplémentation en mélatonine exogène n'est pas à exclure. L'influence de la consommation de mélatonine sur le déclenchement de crises d'épilepsie, chez des patients dont le traitement contrôle ou non la maladie, fait l'objet de nombreuses controverses faute de données suffisantes à ce jour. Par mesure de précaution, il convient donc de déconseiller l'utilisation de compléments alimentaires à base de mélatonine en l'absence d'avis médical chez les individus atteints d'épilepsie.

5. Effets psychiatriques

Le dispositif de nutrivigilance n'a révélé qu'un seul cas d'effet d'ordre psychiatrique, il s'agissait de la survenue de cauchemars qui semblait très probablement en lien avec la prise de mélatonine. La littérature semble confirmer cette hypothèse puisque différentes études

laissent à penser que l'apparition de cauchemars consécutive à une consommation de mélatonine semble relativement fréquente, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant et ce parfois même avec de faibles doses.^{212, 213, 214} On retrouve cependant bien d'autres effets indésirables de nature psychiatrique dans la littérature, tels que des épisodes d'agitation, des troubles de l'humeur ou encore une aggravation de troubles dépressifs.

L'altération de l'humeur et une agitation en cas de consommation de mélatonine ont été rapportés principalement chez des personnes souffrant de troubles psychiatriques ou comportementaux au cours d'études qui concernaient des sujets âgés atteints de démence, des enfants présentant des troubles neurologiques ou du développement, ou encore des sujets présentant des déficiences intellectuelles.^{215, 216, 217} Les résultats n'étaient pas toujours significatifs, néanmoins certains d'entre eux portent à croire que des précautions d'emploi sont nécessaires chez les patients présentant des antécédents d'agitation. L'étude portant sur les sujets âgés déments montrait que l'apport de mélatonine affectait négativement leur humeur, mais que cet effet indésirable pouvait être réduit voire supprimé par une exposition à la lumière vive.²¹⁸

Des personnes atteintes de dépression ont également fait l'objet d'études concernant l'effet d'une administration de mélatonine sur leur pathologie. Il en a été retenu que la consommation de très fortes doses (allant bien au-delà des doses retrouvées dans les compléments alimentaires) de mélatonine était susceptible d'aggraver leur état.²¹⁹ Un cas d'épisode psychotique aigu suivant une administration d'une dose importante de mélatonine chez une patiente dépressive traitée par Fluoxétine a été décrit mais les auteurs n'excluent pas qu'il s'agisse d'une possible interaction avec son traitement.

Ainsi, des cauchemars, des troubles de l'humeur ou une agitation et une aggravation des symptômes dépressifs ont été rapportés suite à l'utilisation de mélatonine. La mélatonine semble présenter des effets modulateurs de l'humeur. La documentation à ce sujet concerne principalement des catégories ciblées de patients atteints de troubles du comportement ou de l'humeur, plus ou moins accompagnés de déficits mentaux, ou alors des doses de mélatonine bien supérieures à celles retrouvées dans les compléments alimentaires. Dans l'état actuel des données disponibles, la consommation de mélatonine exogène est donc

déconseillée en l'absence d'avis médical aux personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

6. Effets dermato-allergologiques

Les données de nutrivigilance n'indiquent qu'un seul cas d'effet dermatologique, manifesté par des plaques sur le corps et le cuir chevelu ainsi qu'un prurit, d'imputabilité possible. En termes d'effets d'ordre allergique, un cas de choc anaphylactique d'imputabilité possible a été également rapporté. Toutefois, la question d'une allergie à un autre composant qu'à la mélatonine du complément alimentaire en cause se pose et n'a pas pu être élucidée car aucun test allergologique n'est disponible. En dehors de cas issus de la nutrivigilance, aucun cas d'allergie à la mélatonine n'a été recensé au réseau d'allergo-vigilance.

Très peu de cas d'effets indésirables dermatologiques figurent dans la littérature. Deux cas indépendants d'éruptions péniennes (lésions bénignes ayant disparues au bout de quelques jours) étrangement similaires ont été décrits dans un article en 1998. Le même produit contenant de la mélatonine semblait impliqué pour les deux hommes. Un test de provocation par voie orale réalisé en administrant 1mg de mélatonine pure chez ces deux patients a induit en quelques heures une affection identique aux fois précédentes confirmant une implication vraisemblable de la mélatonine dans ces cas précis.²²⁰ Parmi les cas d'effets indésirables rapportés au cours d'études portant sur l'efficacité de la mélatonine, deux cas de modification de la pigmentation de la peau ont été observés.²²¹ Des cas de rash cutanés ont aussi été décrits, cependant aucun test statistique n'a été effectué pour évaluer la significativité de cet effet en comparaison au groupe placebo.²²² Enfin, des cas de rougeurs aux joues, aux oreilles et aux yeux ont été relatés chez différents groupes ayant reçus des doses variables de mélatonine. Il a été remarqué que la fréquence de ces érythèmes était plus élevée au sein du groupe ayant reçu la dose la plus importante.²²³

En somme, l'occurrence d'effets indésirables d'ordre dermatologique est relativement faible. Quant au risque allergique, les données sont très peu nombreuses mais néanmoins rassurantes à l'échelle de la population.

7. Effets uro-néphrologiques

Parmi les cas recensés en nutrivigilance, un seul cas de néphrite tubulo-interstitielle d'origine immuno-allergique chez une patiente atteinte de spondylarthrite ankylosante a été révélé. Cet effet indésirable ne semble probablement pas être imputable à la mélatonine après analyses (compte tenu de la prise concomitante d'AINS, connus pour être en mesure d'induire ce type d'effets secondaires). Finalement, il existe très peu de données concernant les effets urologiques et néphrologiques de la mélatonine. Les seuls effets observés dans la littérature sont une incontinence nocturne et une augmentation de la miction chez des enfants.^{224, 225} On ne retrouve pas d'autre cas d'effet uro-néphrologique ou de données concernant une éventuelle néphrotoxicité de la mélatonine dans la littérature.

8. Effets sur les maladies inflammatoires et auto-immunes

Les données en matière de nutrivigilance recensent peu de cas, dont celui précédemment évoqué de néphrite tubulo-interstitielle dont l'imputabilité a été jugée douteuse. En revanche, on y trouve également un cas de cytolyse hépatique d'imputabilité possible chez une femme atteinte d'une hépatite d'origine auto-immune. Les données issues de la littérature montrent également d'autres cas où la consommation de mélatonine semblait associée à une symptomatologie négative dans le cadre de maladies inflammatoires ou auto-immunes.

On reconnaît désormais à la mélatonine des propriétés immunomodulatrices. En effet, cette action régulatrice sur le système immunitaire s'explique par la stimulation des récepteurs mélatoninergiques à la surface des cellules immunocompétentes, ainsi que par ses effets sur la prolifération cellulaire et la modulation de la production de cytokines.²²⁶ Concernant le cas d'hépatite cytolytique précédemment mentionné, la patiente avait initié la prise d'un complément alimentaire à base de mélatonine quelques jours avant l'apparition des symptômes cliniques. Il a été conclu que l'induction d'une nouvelle poussée d'hépatite auto-immune chez cette patiente était possiblement imputable au complément alimentaire. Un autre cas d'hépatite auto-immune apparue à la suite d'une consommation de mélatonine exogène apparaissait déjà dans la littérature. Les auteurs de cette publication ont conclu que

le délai entre la prise de mélatonine et le début des symptômes chez cette femme sans antécédents médicaux était compatible avec le fait que cette consommation soit à l'origine du développement du mécanisme auto-immun. L'hypothèse a été formulée que l'activation de lymphocytes T par la mélatonine était susceptible de provoquer la sécrétion d'auto-anticorps à l'origine de l'hépatite auto-immune.²²⁷ Notons que les seules données existantes concernant une éventuelle hépatotoxicité de la mélatonine décrivent des cas d'hépatite ayant une origine auto-immune. D'autres cas d'effets négatifs de la mélatonine sur des maladies inflammatoires ont été observés. Une publication mentionne la résurgence des symptômes de la phase active de la maladie de Crohn chez une patiente (pour qui la maladie était traitée et contrôlée) quelques jours après avoir débuté une consommation de mélatonine avant le coucher. La rémission totale des symptômes a été observée vingt-quatre heures après l'arrêt de la mélatonine. L'équipe à l'origine de cette publication a également observé quelques années plus tard une situation relativement similaire chez un patient atteint d'une rectocolite hémorragique. Les auteurs ont conclu que dans ce type de pathologie dysimmunitaire, la stimulation de la production de différentes cytokines (telles que les interleukines IL-2 et IL-12) par la mélatonine serait susceptible de provoquer une exacerbation des symptômes.^{228, 229} Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été mis en évidence que les taux plasmatiques de mélatonine endogène étaient plus importants que chez des sujets sains.²³⁰ Finalement, des études réalisées sur des rongeurs portent à croire que la mélatonine aurait tendance à promouvoir, chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, le développement ou l'aggravation de la maladie.²³¹

Ainsi, plusieurs cas de survenue ou de résurgence de maladies inflammatoires ou auto-immunes ont été observés à la suite d'une supplémentation en mélatonine. L'imputabilité de ces effets à la mélatonine n'est pas à exclure compte tenu des propriétés immunomodulatrices attribuées à l'hormone. Au regard de la documentation disponible, il convient donc de déconseiller la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine chez les patients atteints de maladies inflammatoires ou auto-immunes.

9. Effets sur le système respiratoire

Le dispositif de nutrivigilance a répertorié quelques cas d'effets indésirables respiratoires mais ceux-ci étaient insuffisamment documentés pour être analysés. Des travaux concernant un éventuel effet négatif de la mélatonine sur l'asthme apparaissent dans la littérature. Il a été observé par une équipe de recherche que la mélatonine pouvait, à des doses physiologiques, être à l'origine d'une hausse de libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α) chez des sujets sains ou asthmatiques (en particulier chez ceux qui présentent une forme nocturne).²³² Cette même équipe a ensuite mis en évidence des taux significativement plus importants de mélatonine endogène accompagnés d'un retard de sécrétion chez des sujets souffrant d'asthme nocturne comparativement à des sujets sains.²³³ Il a été également observé *in vitro* que la mélatonine exerçait une action sur le tonus musculaire d'anneaux trachéaux de rats en favorisant les réponses à la contraction sans impacter celles de la relaxation.²³⁴

Cependant, d'autres études plus récentes présentent des résultats qui, au contraire, montrent que la mélatonine pourrait avoir une action anti-inflammatoire potentiellement bénéfique sur l'asthme ou d'autres maladies respiratoires.²³⁵ Par ailleurs, des données rassurantes avaient été publiées auparavant en montrant que la prise de mélatonine avait significativement amélioré le sommeil de patients asthmatique sur plusieurs semaines sans aggravation de leurs symptômes.²³⁶

En somme, les données concernant les effets de la mélatonine sur l'asthme sont relativement contradictoires. Le recours aux compléments alimentaires à base de mélatonine chez les sujets asthmatiques est donc déconseillé en l'absence d'avis médical.

10. Effets sur le métabolisme du glucose et l'insuline

En nutrivigilance, aucun cas d'effet indésirable d'ordre endocrinien n'était suffisamment documenté pour faire l'objet d'une analyse pertinente, cependant on retrouve quelques informations dans la littérature.

Il a pu être observé notamment une plus faible tolérance au glucose lors de tests d'hyperglycémie provoquée *per os* après administration de mélatonine (en particulier chez

des personnes prédisposées), ainsi que des effets sur la sécrétion d'insuline et sur la sensibilité à cette dernière. Les responsables de ces travaux incitent alors à ce que la mélatonine ingérée par voie orale soit prise à distance de l'alimentation.²³⁷ Il est admis que la mélatonine est impliquée dans la régulation de l'insulinémie et du métabolisme du glucose mais les mécanismes en cause n'ont pas été décrits à ce jour. La mélatonine exercerait donc possiblement une action sur les hépatocytes et les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. En outre, les personnes atteintes de diabète semblent présenter des taux sériques nocturnes de mélatonine inférieures à ceux de sujets sains.²³⁸ Enfin, des études réalisées dans le cadre de la demande d'AMM du médicament *Circadin*[®] n'ont pas démontré d'effet néfaste de la prise de mélatonine (plusieurs mois durant) sur l'équilibre glycémique de patients atteints de diabète de type 2.

Finalement, la mélatonine joue en effet un rôle dans la régulation du métabolisme du glucose et de l'insulinémie, mais le fonctionnement de ce système reste relativement méconnu. Les données disponibles à ce jour sont globalement rassurantes quant à la prise de mélatonine chez les sujets diabétiques, aucun risque majeur n'ayant été identifié pour le moment.

11. Autres effets indésirables éventuels

Parmi les cas issus du dispositif de nutrivigilance, deux cas de troubles rhumatologiques (un cas de myalgies, l'autre d'arthralgies associées à des crampes) ainsi qu'un cas de troubles oto-rhino-laryngologiques (stomatodynies, rougeur de la gorge) ont été recensés avec une imputabilité vraisemblable. Toutefois, la mélatonine n'est mise en cause nulle part ailleurs au sein de la littérature pour ces types d'effets indésirables. Après avoir observé des cas de rhinopharyngite et d'arthralgies chez des sujets aussi bien issus du groupe traité par mélatonine que du groupe recevant un placebo, une étude a conclu que le profil de sécurité de la mélatonine était identique à celui du placebo pour de tels effets.²³⁹

Ainsi, une supplémentation en mélatonine exogène est susceptible d'induire des effets indésirables de nature très variée. Les effets indésirables les plus fréquents sont représentés par des symptômes d'ordre généraux (céphalées, somnolence). Il convient tout de même de

préciser qu'un certain nombre de ces effets sont apparus pour des consommations de doses relativement importantes, notamment dans le cadre de mésusages tels que des situations d'intoxication aiguë liées à des tentatives de suicide. Les doses impliquées étaient souvent supérieures à celles disponibles dans les compléments alimentaires en France (du moins sur une unité de prise journalière). Cependant, l'étude de ces différents effets indésirables a permis entre-autre de définir un certain nombre de populations à risque et d'établir des recommandations d'utilisation de la mélatonine pour celles-ci (notamment les personnes atteintes de maladies auto-immunes ou inflammatoires, d'épilepsie, d'asthme, ou les personnes ayant des activités à risque en cas de somnolence). Certains effets indésirables sont également susceptibles d'apparaître chez des sujets polymédicamentés. La prise en compte des potentielles interactions médicamenteuses impliquant la mélatonine est alors essentielle lors de l'initiation d'une supplémentation en mélatonine.

4) Interactions médicamenteuses

D'après le rapport de l'ANSES établi en 2018²⁴⁰, on considère qu'en l'absence de données spécifiques sur les interactions médicamenteuses engendrées par des compléments alimentaires à base de mélatonine avec d'autres médicaments, ce sont les données provenant du RCP du *Circadin*[®] qui serviront majoritairement de référence.²⁴¹

D'une part, il existe des interactions pharmacocinétiques en cas de consommation de mélatonine d'origine exogène et d'administration concomitante de médicaments. Comme cela a été évoqué précédemment, les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 voire CYP2C19 sont impliquées dans le métabolisme physiologique de la mélatonine.²⁴² Ainsi, il existe de possibles interactions entre la mélatonine et d'autres molécules aux propriétés inductrices ou inhibitrices de ces cytochromes et ou des principes actifs qui sont métabolisés par ces enzymes. L'utilisation de mélatonine chez des sujets traités par 5- ou 8-Méthoxy-psoralène, par Cimétidine, par des médicaments de la famille des quinolones ou par des médicaments contenant des substances œstrogéniques (par exemple des pilules contraceptives ou encore une hormonothérapie de substitution chez la femme ménopausée), est susceptible de provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine de par une diminution de son métabolisme. Par ailleurs, et tel que susmentionné dans la première partie,

la Fluvoxamine au caractère inhibiteur sur le CYP1A2 mais également sur la recapture de la sérotonine (précurseur de la mélatonine) est en capacité d'induire une augmentation de la mélatonine circulante. Il a aussi été prouvé *in vitro* qu'il existe une induction du CYP3A par la mélatonine. L'intérêt clinique de cette induction n'est cependant pas encore connu, mais une diminution des concentrations plasmatiques des molécules métabolisées par cette isoenzyme en cas de prise concomitante de mélatonine est possible. De plus, la forte liaison de la mélatonine à l'albumine, à l' α 1-glycoprotéine acide et à la lipoprotéine de haute densité laisse entendre que l'occurrence d'interactions avec des substances actives qui se lient aux mêmes macromolécules plasmatiques est probable.

D'autre part, la littérature évoque également des interactions médicamenteuses de type pharmacodynamiques. La consommation de mélatonine est ainsi capable de décupler le caractère sédatif des benzodiazépines et d'autres hypnotiques apparentés tels que le Zolpidem, le Zopiclone ou encore le Zaléplon (molécule non disponible en France). Un essai clinique a conclu que la coadministration de mélatonine et de Zolpidem engendre une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, en comparaison au Zolpidem seul. On déconseillera la prise de mélatonine avec d'autres substances au potentiel sédatif telles que l'alcool par exemple. D'autres études ont également prouvé que l'administration concomitante de mélatonine à celle d'Imipramine ou de Thioridazine (principe actif non utilisée en France), augmente significativement la difficulté à effectuer des tâches (en comparaison à l'utilisation d'Imipramine seule) et pouvait induire des sensations vertigineuses plus importantes (en comparaison à l'utilisation de Thioridazine seule). Une étude parue en 2000 a également démontré que l'utilisation de mélatonine associée à celle de la Nifédipine diminue l'effet antihypertenseur de cette molécule et qu'elle serait susceptible de provoquer une perte de contrôle de l'hypertension.²⁴³ Pour autant, la mélatonine semble aussi être en capacité de potentialiser les effets de certains médicaments antihypertenseurs. Ces effets pourraient potentiellement être en lien avec les effets vasomoteurs attribués à la mélatonine. La mélatonine possède aussi une action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire. Sa consommation serait ainsi susceptible de potentialiser les effets d'autres médicaments antiagrégants plaquettaires tels que l'Aspirine ou d'autres anticoagulants tels que la Warfarine (*Coumadine*®). Par ailleurs, la mélatonine présente des

propriétés immunomodulatrices qui pourraient aller à l'encontre des effets anti-inflammatoires induits par des médicaments tels que des corticostéroïdes.²⁴⁴

En somme, la mélatonine est ainsi capable de faire varier les concentrations plasmatiques des médicaments (tels que les contraceptifs oraux) métabolisés par les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 voire CYP2C19. Des interactions de nature pharmacodynamique sont en outre possibles entre la mélatonine et des médicaments antiagrégants plaquettaires, des anticoagulants, certaines substances antiinflammatoires ou encore des produits ayant une action sur le système nerveux central (notamment des hypnotiques ou encore des antiépileptiques, considérés comme étant à marge thérapeutique étroite). Ces données soulignent l'importance de l'évaluation de la pertinence thérapeutique et du conseil prodigué par un professionnel de santé habilité et informé en cas de *desiderata* de supplémentation en mélatonine dans le cadre d'une prise en charge médicamenteuse tierce.

5) Toxicologie

Concernant la toxicité sur une prise aiguë de mélatonine chez l'animal, la dose létale 50 (DL₅₀, correspondant à la dose pour laquelle 50% des individus décèdent suite à une administration unique) est de 1250 mg/kg chez la souris et supérieure à 3200 mg/kg chez le rat. Il s'agit là de doses colossales (voire inatteignables sur des tentatives d'intoxications volontaires) immensément supérieures aux doses utilisées chez l'Homme en thérapeutique. Les cas de surdosage chez l'homme ont rapporté que l'événement indésirable le plus fréquemment associé était une somnolence majorée. D'après la littérature et tel que mentionné dans le RCP du *Circadin*[®], l'administration de doses allant jusqu'à 300mg de mélatonine par jour n'avait pas nécessairement provoqué d'effets indésirables cliniquement significatifs. En cas de surdosage, la clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion tandis qu'aucun traitement particulier n'est requis.²⁴⁵

Pour ce qui est des observations sur la toxicité suite à une administration chronique de mélatonine sur une période donnée (de 13 ou 26 semaines chez le rat et de 6 mois chez le chien), des effets toxiques ont été notés au niveau hépatique (hypertrophie) et au niveau

utérin (adénomyose). Ces effets ont été observés à partir de 75 mg/kg/jour chez le rat, soit pour des doses largement supérieures aux doses thérapeutiques chez l'Homme.²⁴⁶

Des tests ayant pour but de mettre en évidence une éventuelle génotoxicité réalisés *in vitro* (test d'Ames, mutation génique et aberration chromosomique sur cellules de mammifères) et *in vivo* (micronoyaux) ont laissé observer que la mélatonine n'est à l'origine d'aucun effet mutagène, clastogène (c'est-à-dire susceptible de provoquer des cassures de la molécule d'ADN) ou aneugène (c'est-à-dire qui altère l'appareil mitotique à l'origine de la division cellulaire). Par ailleurs, aucune atteinte structurale n'a été détectée *in silico* pour la 6-hydroxymélatonine, qui est pour rappel son métabolite principal. L'étude du potentiel carcinogène de la mélatonine a pu être réalisée chez le rat et une hausse du nombre de tumeurs thyroïdiennes a été obtenue pour les doses les plus élevées. Ce potentiel carcinogène n'est cependant pas totalement élucidé pour l'heure et nécessite des données complémentaires sur le mécanisme en cause. En somme, en prenant en compte qu'aucune propriété génotoxique n'ait été attribuée à la mélatonine, que les doses d'exposition étudiées chez le rat étaient bien supérieures à celles attendues chez l'Homme, et que la prise de mélatonine n'est pas recommandée sur une longue durée, l'EMA (European Medical Agency) conclut que le risque de cancérogénicité chez l'Homme est infime. *A contrario*, de nombreuses données expérimentales (aussi bien réalisées *in vivo* qu'*in vitro*) ont été publiées depuis 2007 concernant le fait que la mélatonine présente un caractère oncostatique (c'est-à-dire qu'elle est capable de freiner le développement tumoral) sur différents types de tumeurs (sein, prostate, ou encore cancer colorectal...).²⁴⁷

Les données disponibles à ce jour sur la reprotoxicité proviennent d'études qui ont mis en évidence un effet toxique de la mélatonine sur le développement embryo-fœtal chez le lapin et sur le développement postnatal chez le rat. En l'absence de données précises chez l'humain et au regard des résultats chez l'animal, l'EMA déconseille l'administration de mélatonine à la femme enceinte et ou allaitante.²⁴⁸ De surcroît, le RCP du *Circadin*[®] évoque que les données obtenues de modèles animaux de différentes espèces (rongeurs, ovins, bovins et primates) indiquent que la mélatonine passe de la mère à l'enfant par voie placentaire ou lors de l'allaitement. Ainsi, l'allaitement est, dans de telles conditions, déconseillé chez la femme traitée par mélatonine.²⁴⁹

6) Populations sensibles et situations à risque, contre-indications formelles et relatives à une supplémentation en mélatonine

Après avoir attribué un certain nombre de propriétés à la mélatonine, il convient de définir les populations pour lesquelles il est nécessaire d'établir des précautions d'emploi particulières et ou d'en déconseiller l'usage, en particulier dans la mesure où les compléments alimentaires contenant de la mélatonine sont disponibles sans ordonnance et sont de plus en plus présents sur le marché des solutions « naturelles » pour pallier les problématiques de sommeil.

1. Grossesse et allaitement

Le rôle de la mélatonine d'origine endogène au cours de la grossesse a été identifié comme étant essentiel au bon développement du fœtus, et particulièrement au niveau cérébral. On envisage dans une certaine mesure la mélatonine comme une piste thérapeutique potentiellement intéressante pour la prise en charge de quelques pathologies de la grossesse (prééclampsie, menace d'accouchement prématuré, retard de croissance utérin) et des lésions cérébrales périnatales. Ces sujets font actuellement l'objet d'études cliniques en cours de réalisation, toutefois aucune donnée n'est disponible concernant les effets d'une administration de mélatonine chez la femme enceinte dans le cadre d'une grossesse normale.²⁵⁰

Il a été observé que la mélatonine d'origine endogène pouvait naturellement se retrouver dans le lait maternel.²⁵¹ On en a déduit qu'un apport en mélatonine d'origine exogène était probablement susceptible d'en faire passer aussi dans le lait maternel.²⁵² Une étude a également évalué que pour 1mg de mélatonine exogène ingérée par la mère, la concentration de mélatonine dans le lait maternel augmenterait de 0,4 à 1µg/L. Ainsi, une utilisation à long terme de cette hormone par la mère allaitante serait susceptible d'altérer le développement normal du rythme circadien et du cycle du sommeil de l'enfant.²⁵³

En somme, les données issues des études de reprotoxicité menées chez l'animal et l'absence de données cliniques chez l'Homme ont amené à déconseiller la consommation de compléments alimentaires à base de mélatonine chez la femme enceinte. Le fait que la

mélatonine exogène soit capable de passer dans le lait maternel mène à déconseiller son utilisation sous forme de complément alimentaire chez la femme allaitante.

2. *Enfants et adolescents*

On dispose de nos jours d'un certain nombre de données dans la littérature concernant l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil chez des enfants et des adolescents atteints de différents troubles mentaux, neurologiques, ou encore de la sphère autistique. Le rapport bénéfice risque penche en faveur d'une telle prise en charge thérapeutique dans le cadre de ces pathologies chroniques.²⁵⁴ D'autre part, il a déjà été évoqué que le *Circadin*[®] et le *Slenyto*[®] faisaient l'objet en France d'une RTU chez l'enfant de plus de 6 ans, pour les perturbations du cycle veille-sommeil associées à des troubles du développement et des maladies neurogénétiques. L'utilisation de ces médicaments est alors soumise à un protocole de suivi strict dans le cadre d'une RTU.

En revanche, les données en termes d'innocuité chez les enfants et adolescents en bonne santé sont insuffisantes pour le moment. En effet, la mélatonine serait susceptible d'interférer avec le développement au cours de l'adolescence en raison de son action sur d'autres hormones. De façon générale, les conséquences endocriniennes de l'utilisation à long terme de mélatonine chez les enfants et les adolescents sont encore inconnues.²⁵⁵ On considère donc qu'en l'absence de données suffisantes concernant la sécurité, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine est déconseillée chez les enfants et les adolescents en bonne santé.

3. *Autres populations à risque*

D'autres populations sensibles ou situations à risque ont été identifiées suite à l'analyse des effets indésirables issus de la littérature et des cas recensés en nutrivigilance. Ainsi, la consommation de compléments alimentaires à base de mélatonine est également déconseillée aux personnes souffrant de maladies inflammatoires ou de maladies auto-immunes. La mélatonine ne doit pas non plus être consommée avant une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence. Bien

qu'elle ne soit pas formellement contre-indiquée, l'utilisation de tels compléments alimentaires nécessite un avis médical préalable chez les patients épileptiques, asthmatiques, ou souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité. Quoiqu'il en soit, au vu des risques d'interactions médicamenteuses mentionnés un peu plus tôt, la consommation de compléments alimentaires à base de mélatonine en association avec un traitement médicamenteux devrait être systématiquement discutée avec un professionnel de santé. Le conseil du pharmacien d'officine est alors crucial pour un bon usage de ces produits disponibles en vente libre et destinés à un public tout-venant.²⁵⁶

7) Différentes formes de compléments alimentaires contenant de la mélatonine

De nos jours, l'offre des compléments alimentaires à base de mélatonine destinés à favoriser le sommeil est pléthorique sur le marché Français. Nombreux sont les laboratoires qui proposent de tels produits depuis ces dernières années. Comme cela a été énoncé précédemment, bénéficiant du statut de complément alimentaires (et non de celui de médicament) les présentations contenant une quantité de mélatonine inférieure à 2mg. Ces produits sont alors disponibles à la vente sans ordonnance. La mélatonine est proposée dans ces formules seule ou bien en association avec d'autres ingrédients actifs tels que des extraits de plante, des huiles essentielles, des vitamines, des minéraux, ou encore des acides aminés par exemple. Les laboratoires, en plus de proposer des associations originales, ont mis au point des formes galéniques variées de mélatonine permettant de mettre à disposition différents profils de libération adaptés à différentes problématiques de sommeil. Ainsi, il existe des formes classiques à libération immédiate (LI), des formes à libération prolongée (LP), et des formes d'action rapide.

Tout d'abord, la mélatonine est le plus souvent présentée sous des formes à libération immédiate. Il s'agit généralement de comprimés ou de gélules destinés à une administration *per os*, mais on la retrouve également sous des formes galéniques plus originales telles que des gommes à mâcher ou des infusions, offrant au consommateur un possible aspect ludique. Ce profil de libération est généralement destiné à des sujets présentant surtout des difficultés liées à l'endormissement mais qui réussissent généralement à faire leur nuit une fois qu'ils ont trouvé le sommeil. Le but de ces produits est donc principalement de raccourcir la latence

d'endormissement ce qui les rend particulièrement adaptés en cas de syndrome de retard de phase. Ces produits permettent également de façon plus générale de répondre aux besoins de personnes ayant des rythmes de sommeil désynchronisés notamment en cas de décalage horaire. La mélatonine à libération immédiate doit être prise 30 minutes à 1h avant le coucher, de préférence en faisant en sorte que l'heure de coucher soit régulière. Le tableau suivant référence de façon non-exhaustive des présentations couramment commercialisées en pharmacie en France.

Nom du produit	Forme galénique	Dosage de mélatonine	Autres ingrédients actifs associés et remarques	Posologie conseillée
Alvityl Méla-Sommeil® (Urgo)	Gélules	1,85mg/gél	Passiflore, Mélisse, Camomille, Vitamine B6	1 gél 30min avant le coucher
Arkorelax Sommeil Mélatonine végétale® (Arkopharma)	Comprimés	1mg/cp	Passiflore, Valériane, Houblon, Mélisse, Eschscholtzia ; Mélatonine issue d'origine végétale (luzerne, riz, chlorelle)	1 cp 30min avant le coucher
Chronobiane Mélatonine 1mg® (PiLeJe)	Comprimés sécables	1mg/cp	La sécabilité des comprimés permet d'adapter la dose en fonction des besoins	1 cp 30min à 1h avant le coucher
ChronoDorm Double action 1,9mg® (Iprad)	Comprimés bicouches mélatonine (LI) et plantes (LP)	1,9mg/cp	Valériane, Passiflore, Eschscholtzia	1 cp/j 30min avant le coucher
Ergystress sommeil® (Nutergia)	Gélules	1mg/2 gél	Eschscholtzia, Passiflore, Magnésium, Vitamines B5, B6, B9, B12 ; Mélatonine d'origine végétale (cerise)	2 gél 30min avant le coucher
EuphytoseNuit Comprimés®	Comprimés	1mg/cp	Passiflore	1 cp 30min à 1h avant le coucher
EuphytoseNuit Sachet®	Sachets à infuser	1mg/sachet	Oranger amer, Tilleul, Camomille, Menthe poivrée, Saugé	1 sachet pour une infusion 30min à 1h avant le coucher

Forté nuit Mélatonine 1000® (Forté Pharma)	Comprimés	1mg/cp		1 cp 30min à 1h avant le coucher
Granions Somdor + Mélatonine® (Granions)	Comprimés	1mg/cp	Aubépine, Houblon, Valériane, Passiflore	1 cp 30min avant le coucher
Lashilé Good Night Vitamines Boost® (Lashilé beauty)	Gommes à mâcher (« gummies »)	1,9mg/2 gommes	Passiflore, Valériane, L-Tryptophane, L- Théanine, Vitamines B6, B9	1 à 2 gommes 1h avant le coucher
L-Noxeam® (NHCO)	Gélules végétales	1mg/3 gél	Mélisse, Valériane, L- Tryptophane, Magnésium, Glycine, L-Théanine, L- Ornithine	Programme de 3 semaines : 3 gél 30min avant le coucher en phase d'attaque (2 semaines), puis 2 gél (dernière semaine)
Mag2 Sommeil® (Cooper)	Comprimés bicouches mélatonine (LI) et magnésium (LP) + Comprimés simples (plantes)	1,9mg/cp	Mélatonine, Magnésium, Vitamine B6, Valériane, Mélisse, Eschscholtzia	1 cp de chaque sorte 30min à 1h avant le coucher
Mélatonine Complexe® (Solgar)	Gélules végétales	1,9mg/gél	L-Théanine	1 gél 30min à 1h avant le coucher
Novanuit® (Sanofi)	Comprimés	1mg/cp	Passiflore, Eschscholtzia, Mélisse, Vitamine B6	1 cp 30min à 1h avant le coucher
Optinuit Plus® (Nutreov)	Comprimés tricouches mélatonine (LI) et plantes (LP)	1,9mg/	Mélisse, Rhodiola, Aubépine, Ballote noire, Vitamine B6	1 cp 1h avant le coucher
Probiolog Sommeil® (Mayoly)	Gélules	1mg/gél	Souches probiotiques	1 gél 30min à 1h avant le coucher
SomActifs® (SynActifs)	Gélules végétales	1mg/2 gél	Mélisse, Griffonia (titré en L-5- Hydroxytryptophane), Valériane, Huiles essentielles de Lavande et de Mandarine, Magnésium, Vitamine B6	1 à 2 gél 30min à 1h avant le coucher

Somniphasés® (3 Chênes)	Comprimés	1,9mg/2 cp	Griffonia (titré en L-5-Hydroxytryptophane), Eschscholtzia, Mélisse, Millepertuis, Huile essentielle de Lavande, Magnésium, Vitamine B6	1 à 2 cp 30min à 1h avant le coucher
Somniphyt Total Nuit 1mg® (Santé Verte)	Comprimés	1mg/cp	Griffonia, Magnolia, Valériane, Eschscholtzia, L-Théanine, L-Tryptophane, L-Glutamine, Vitamine B6	1 cp 30min avant le coucher
SomnipleX® (3 Chênes)	Comprimés	1,98mg/2 cp	Griffonia (titré en L-5-Hydroxytryptophane), Eschscholtzia, Mélisse, Magnésium, Vitamines B3, B6	2 cp 30min à 1h avant le coucher
Valdispert Mélatonine 4 Actions® 1mg ou 1,9mg (Vemedica)	Capsules	1mg ou 1,9mg/caps	Eschscholtzia, Huile essentielle de Lavande	1 caps 30min avant le coucher
ZzzQuill Sommeil™ (P&G)	Gommes à mâcher	1mg/gomme	Vitamine B6, Valériane, Camomille, Lavande	1 gomme 30min avant le coucher

Figure 35 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la mélatonine à libération immédiate (LI)

Ensuite, on retrouve des formes de mélatonine à libération prolongée. Les formes galéniques les plus courantes correspondent à des comprimés bicouches destinés à la voie orale, lesquels possèdent une première couche avec de la mélatonine à libération immédiate visant à promouvoir un endormissement rapide, ainsi qu'une seconde couche où la mélatonine est formulée de telle manière à être libérée plus lentement tout au long de la nuit de sommeil. Ces présentations sont particulièrement intéressantes à proposer aux personnes présentant un sommeil très fragmenté, la libération prolongée permettant de conserver des taux plasmatiques de mélatonine à des concentrations significatives de façon étendue sur toute la durée de la nuit de sommeil, afin d'éviter la multiplicité des réveils nocturnes et de diminuer le temps nécessaire au ré-endormissement le cas échéant. Cette forme est d'ailleurs particulièrement intéressante à privilégier chez la personne âgée souvent sujette à cette symptomatologie, pour qui la sécrétion mélatoninergique endogène est naturellement diminuée. Il est conseillé de prendre ces compléments à libération prolongée en moyenne 1h

avant l'horaire habituel de coucher. Il convient de s'assurer d'avoir un temps de sommeil suffisant devant soi (en général 8h sont recommandées par les laboratoires) avant de prendre de la mélatonine à libération prolongée afin d'éviter une éventuelle rémanence de l'effet « hypnotique » au réveil, la demi-vie d'élimination étant rallongée sur ces formes. Attention cependant, il est nécessaire de faire la distinction entre les formules proposant de la mélatonine à libération prolongée et les formules contenant de la mélatonine à libération immédiate et présentant une galénique « LP » mais pour laquelle la libération prolongée concerne d'autres ingrédients actifs (extraits de plantes, magnésium...). Le tableau suivant recense quelques exemples de produits courants commercialisés en officine contenant de la mélatonine à libération prolongée.

Nom du produit	Forme galénique	Dosage de mélatonine	Autres ingrédients actifs associés et remarques	Posologie conseillée
Arkorelax Sommeil Fort 8h® (Arkopharma)	Comprimés bicouches LP	1,9mg/cp	1 ^{ère} couche (LI) : Mélatonine (1mg), Passiflore, Valériane 2 ^{ème} couche (LP) : Mélatonine (0,9mg), Eschscholtzia, Vitamine B6	1 cp 1h avant le coucher
Chronobiane LP 1,9mg® (PiLeJe)	Comprimés bicouches LP	1,9mg/cp	1 ^{ère} couche (LI) : Mélatonine (0,4mg) 2 ^{ème} couche (LP) : Mélatonine (1,5mg)	1 cp 1h avant le coucher
Chronobiane LP 1mg® (PiLeJe)	Comprimés bicouches LP	1mg/cp	Magnésium, Vitamines E, D3	1 cp 1h avant le coucher
Noctivance gélules® (Ysonut/Inovance)	Gélules végétale LP	1,9mg/gél	Noyer, L-Méthionine, L-Tryptophane, Magnésium, Zinc, Vitamines B3, E, B6, B9	1 gél 1h avant le coucher

Figure 36 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la mélatonine à libération prolongée (LP)

Enfin, il existe également des compléments alimentaires à base de mélatonine à action très rapide. Ces produits présentent une biodisponibilité supérieure à celle des formulations à libération immédiates classiques. Ainsi, il s'agit le plus souvent de sprays sublinguaux ou de comprimés orodispersibles. L'intérêt de la voie sublinguale est qu'en évitant l'effet de premier passage hépatique, elle permet une action plus rapide sur la latence d'endormissement et l'obtention d'un pic plasmatique plus important de mélatonine pour une même dose. La forme spray est particulièrement intéressante pour aisément moduler la dose en fonction du besoin, ou faciliter les modalités de prise si nécessaire à la suite d'un réveil nocturne. Ces formes d'action très rapide sont plutôt à recommander chez l'individu se plaignant de problèmes de sommeil occasionnels et désireux d'avoir une solution simple et « express », ou encore pour une resynchronisation rapide des rythmes du sommeil sur quelques jours dans le cas d'un décalage horaire. Ces produits se prennent ainsi généralement directement au moment du coucher ou au moment du réveil nocturne. L'effet bénéfique dans le cas d'un décalage horaire est obtenu par la consommation d'au moins 0,5mg juste avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivants l'arrivée à destination tandis qu'on considère qu'il est nécessaire de prendre 1mg de mélatonine avant le coucher pour faciliter significativement l'endormissement. Quelques exemples de formules à base de mélatonine d'action rapide sont présentés dans le tableau suivant.

Nom du produit	Forme galénique	Dosage de mélatonine	Autres ingrédients actifs associés et remarques	Posologie conseillée
Arkorelax Sommeil Flash® (Arkopharma)	Spray sublingual	1,9mg/2 pulv	Eschscholtzia	2 pulv sous la langue avant le coucher ou si réveil nocturne
Chronobiane Immédiat® (PiLeJe)	Spray sublingual	0,5mg/pulv	Aubépine	1 à 2 pulv sous la langue avant le coucher
ChronoDorm Comprimé Flash 1,9mg® (Iprad)	Comprimés sublinguaux	1,9mg/cp		1cp sous la langue 30min avant le coucher
Forténuite Mélatonine 1900 Flash® (Forté Pharma)	Comprimés orodispersibles	1,9mg/cp		1 cp sous la langue au coucher
Forténuite Mélatonine 1900 Spray® (Forté Pharma)	Spray sublingual	1,9mg/6 pulv	Coquelicot, Mélisse	2 pulv sous la langue le soir au coucher ou si réveil nocturne (max 6/nuit)
Noctivance Spray® (Inovance/Ysonut)	Spray sublingual	0,298mg/pulv	Mélisse, Vitamines B1, B6	1 à 3 pulv 30min avant le coucher ou si réveil nocturne
Optinuit Flash® (Nutreov)	Comprimés orodispersibles	1mg/cp	Tilleul, Vitamine B6	1 cp dans l'heure précédant le coucher
Somniphyt Spray 1mg® (Santé Verte)	Spray sublingual	1mg/3 pulv	Mélisse, Coquelicot, Vitamine B6	3 pulv le soir 30 min avant le coucher
Somnispray® (3 Chênes)	Spray sublingual	0,36mg/pulv (1,8mg/5 pulv)	Hydrolat de fleur d'oranger, Mélisse, L-tryptophane, Vitamines B1, B6	2 pulv sous la langue avant le coucher ou si réveil nocturne (max 5/nuit)
Valdispert Mélatonine 1,9mg Orodispersible® (Vemedica)	Comprimés orodispersibles	1,9mg/cp		1 cp sous la langue avant le coucher

Figure 37 : Exemples de compléments alimentaires d'action rapide contenant de la mélatonine

Il est tout de même intéressant de remarquer que l'on observe une importante variabilité interindividuelle des profils plasmatiques induits par l'administration par voie orale de mélatonine chez des volontaires sains. Il est possible dans certains cas qu'une

concentration résiduelle (mais significative) de mélatonine persiste sur plusieurs heures malgré un métabolisme rapide. La consommation par voie orale d'une dose de mélatonine aussi faible que celle contenue dans les compléments alimentaires est susceptible d'induire des concentrations sanguines supra-physiologiques. Le métabolisme très rapide de la mélatonine (demi-vie de 45 minutes en moyenne pour une forme à libération immédiate) est en partie dû à un important effet de premier passage hépatique. Ce dernier participe également à l'hétérogénéité des profils plasmatiques. Le pic sanguin généré par les présentations à libération prolongée est généralement plus faible que celui provoqué par les produits à libération immédiate.²⁵⁷ Les courbes suivantes illustrent les trois profils de libération mentionnés précédemment en fonction de la galénique utilisée.

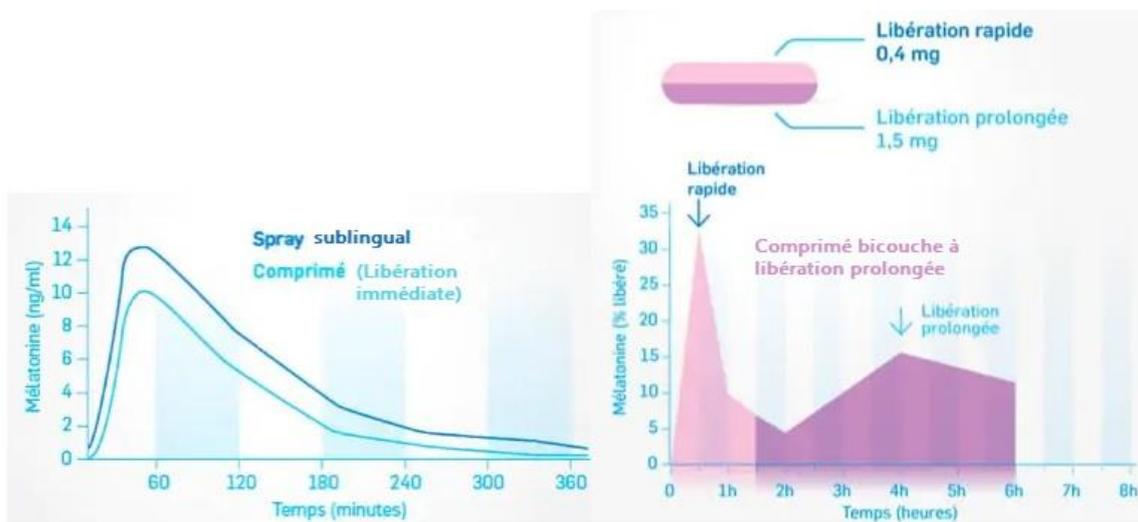


Figure 38 : Exemples de profils plasmatiques obtenus après administration de différentes formes galéniques de compléments alimentaires contenant de la mélatonine²⁵⁸

En somme, on retrouve sur la marché pharmaceutique Français de très nombreux compléments alimentaires à base de mélatonine en vente libre destinés à pallier différentes manifestations de troubles du sommeil. La diversité des formulations disponibles, les différents troubles du sommeil existants, ainsi que l'identification des populations à risque chez qui la supplémentation en mélatonine exogène est déconseillée sont autant de facteurs qui rendent essentiels l'expertise et le conseil du pharmacien d'officine. L'utilisation de ces compléments alimentaires n'est pas recommandée sur le long terme et doit en principe servir à traiter un trouble passager. Si la symptomatologie persiste, il est préférable d'avoir recours à un avis médical.

8) Conclusion

En définitive, la mélatonine est autorisée à la vente sans ordonnance en France sous le statut de complément alimentaire pour des doses inférieures à 2mg par unité de prise. Les allégations de santé afférentes à ces produits sont réglementées. Au-delà de 2mg, les spécialités ainsi que les préparations contenant de la mélatonine sont considérées comme médicaments inscrits sur la liste 2 des substances vénéneuses (ou liste 1 dans le cas particulier du *Slenyto*[®]) qui ne sont délivrés que sur ordonnance. Le marché des compléments alimentaires à base de mélatonine offre des formes galéniques variées tandis que les associations d'ingrédients actifs disponibles sont de plus en plus originales. Toutes ces différentes présentations permettent de répondre de façon adaptée à différentes manifestations de troubles du sommeil.

Nombre d'études sont désormais disponibles concernant les effets de la mélatonine sur le sommeil. Beaucoup d'entre-elles concluent effectivement à une efficacité de la substance sur la réduction de la durée nécessaire à l'endormissement, sur une amélioration de la qualité du sommeil et sur la resynchronisation des rythmes circadiens (par exemple, la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire). En revanche cette efficacité reste limitée. La supplémentation en mélatonine par voie orale reste malgré tout une solution intéressante dans la prise en charge de troubles mineurs du sommeil.

Cependant, la consommation de cette hormone, qu'elle soit d'origine synthétique ou naturelle, n'est pas anodine puisqu'elle peut être à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables chez certains sujets. Ceux-ci sont majoritairement représentés par des symptômes généraux, gastroentérologiques, psychiatriques ainsi que des troubles neurologiques. De plus, le fait qu'il existe un risque d'interaction incite à recommander de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans avis médical préalable pour un patient présentant un traitement médicamenteux. L'Anses, dans son rapport émis en 2018 relatif aux risques liés à l'usage de ce type de compléments alimentaires, a permis de rappeler les différentes populations ou situations à risque chez lesquelles une supplémentation en mélatonine est déconseillée, ou chez qui celle-ci devrait être systématiquement discutée avec un médecin. Ainsi, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine est déconseillée chez les enfants et les adolescents,

chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes et chez les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue où une somnolence pourrait poser un problème de sécurité. Un avis médical préalable est fortement recommandé avant toute utilisation chez des personnes épileptiques, asthmatiques ou souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité. En tous les cas, en l'absence de données suffisantes sur les effets au long cours de la mélatonine, il est recommandé de limiter l'usage de ces compléments alimentaires à une utilisation ponctuelle.

Néanmoins, en dehors des populations à risque évoquées plus haut, les compléments alimentaires contenant de la mélatonine semblent être à l'origine de beaucoup moins d'effets indésirables en comparaison aux autres molécules hypnotiques couramment prescrites, notamment celles appartenant à la famille des benzodiazépines et apparentés. En effet, ces dernières ne sont théoriquement pas recommandées pour une utilisation à long terme. Pourtant, nombreux sont les patients qui en consomment sur bien des années, en particulier au sein de la population âgée. Parmi les risques liés à l'utilisation de ces molécules, on compte entre autres d'importants phénomènes de dépendance et de tolérance, ce qui ne semble pas être le cas des produits à base de mélatonine. En outre, la consommation de mélatonine n'impacte pas négativement l'architecture normale du sommeil, contrairement aux benzodiazépines, offrant alors un sommeil plus réparateur. Bien qu'en principe une consommation de mélatonine au long cours ne soit pas non plus recommandée en l'absence de recul suffisant, il appartient tout de même au corps médical d'évaluer et de discuter au cas par cas du risque du maintien ou de l'arrêt d'un traitement. La supplémentation en mélatonine peut ainsi dans certains cas constituer une alternative thérapeutique intéressante, notamment dans le cadre d'un sevrage progressif d'un hypnotique plus puissant (comme le Zolpidem par exemple). Quoiqu'il en soit, une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque par le médecin demeure indispensable dans l'élaboration d'une stratégie thérapeutique chez un patient.

Conclusion générale

La mélatonine, considérée comme « l'hormone du sommeil », est produite dans le cerveau par la glande pinéale. Sa sécrétion endogène naturelle dispose d'un système de régulation complexe multifactoriel principalement régi par l'influence de la lumière. Les études concernant les effets d'une supplémentation en mélatonine exogène sur le sommeil publiées depuis la fin du siècle dernier sont de plus en plus nombreuses.

La stratégie thérapeutique à envisager chez un patient souffrant de troubles mineurs du sommeil sera, dans un premier temps, de chercher à privilégier l'observance des règles hygiéno-diététiques, ainsi que les solutions naturelles non-médicamenteuses. Celles-ci semblent relativement efficace sur les insomnies d'origine primaire. Ces stratégies peuvent également être accompagnées de solutions douces telles que la phytothérapie ou l'aromathérapie, en l'absence de contre-indication. L'homéopathie constitue une alternative intéressante, en particulier chez les femmes enceintes et allaitantes, ainsi que chez les jeunes enfants, chez qui peu de médicaments sont possibles.

Cependant, pour des troubles plus sévères, en cas d'échec des recours de première intention, la prescription de médicaments hypnotiques allopathiques peut être envisagée. Celle-ci doit cependant s'inscrire dans une stratégie à court terme. En effet, les molécules appartenant à la classe des benzodiazépines et apparentés doivent être réservées aux cas sévères d'insomnies, occasionnelles ou transitoires. Malheureusement, celles-ci font toujours l'objet d'une large prescription (hors AMM) dans la prise en charge prolongée d'insomnies chroniques, bien que cette tendance soit revue à la baisse depuis ces dernières années.

Les compléments alimentaires à base de mélatonine se situent en quelque sorte à la frontière entre les médicaments allopathiques et les produits de santé naturels. La mélatonine peut donc se montrer utile pour la prise en charge de troubles mineurs du sommeil et en particulier dans la resynchronisation des rythmes circadiens. Pourvue de propriétés hypnotiques plus légères que celles proposées par les somnifères traditionnels, la mélatonine constitue tout de même une alternative intéressante en tant qu'elle présente beaucoup moins d'effets indésirables potentiels (absence d'accoutumance et de dépendance). De plus, le

sommeil obtenu par la prise de mélatonine semble être plus réparateur que celui provoqué par les benzodiazépines et apparentés. Son efficacité a été mise en évidence dans les syndromes de retard et d'avance de phase, ainsi que dans les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes.

L'efficacité de la mélatonine pour la facilitation du sommeil semble tout de même limitée voire modeste chez certains patients, n'en faisant pas une solution miracle universelle. En effet, l'efficacité varie en fonction de la sensibilité propre à chaque individu, de la forme galénique, de l'heure de prise ou encore de l'influence du bol alimentaire. De plus, l'avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine émis en 2018, a permis de rappeler les effets indésirables potentiels de cette substance (céphalées, somnolence...). En effet, bien qu'il s'agisse d'un produit « naturel », sa consommation n'est pas anodine. L'Anses a en outre identifié les populations à risque chez qui la consommation de mélatonine est déconseillée ou nécessite des précautions particulières (personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, épileptiques, asthmatiques...). Par ailleurs, l'absence de données suffisantes sur la consommation à long terme déconseille l'usage de l'hormone de manière prolongée.

L'ensemble de ces recommandations renforce l'importance de l'avis et du conseil du pharmacien d'officine en cas de *desiderata* d'utilisation de compléments alimentaires disponibles en vente libre. En revanche, certains de ces produits à base de mélatonine sont vendus en dehors des officines (vente par correspondance ou sur internet, commerces de produits biologiques, ou encore en grandes surface par exemple). A l'heure où le monopole pharmaceutique est de plus en plus remis en question, il est possible d'imaginer que les risques mentionnés précédemment pourraient contribuer à justifier une évolution dans l'avenir concernant la réglementation des compléments alimentaires contenant une certaine dose de mélatonine. En effet, il pourrait être intéressant soit de reconsidérer les conditions de commercialisation de ces produits (obligeant à passer par un professionnel de santé pour y avoir accès, vente uniquement en pharmacie par exemple), soit d'ajouter des mentions informatives obligatoires sur les conditionnements.

Dans la *doxa*, on laisse généralement entendre que tout produit « naturel » constitue une solution dénuée de danger. Or cet axiome ne constitue en aucun cas une vérité absolue.

Le contre-exemple le plus parlant est que la plupart des drogues récréatives aux caractères dangereux établis sous bien des aspects sont issues de la nature (cocaïne, cannabis, LSD ...). Il en est de même, à moindre échelle, pour la mélatonine.

Quoiqu'il en soit, le conseil d'un professionnel de santé avisé, en particulier en ce qui concerne l'achat sans ordonnance de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, demeure essentiel pour favoriser un bon usage de la mélatonine. Le caractère évolutif des recommandations concernant ces produits souligne l'importance de la formation continue et invite les professionnels de santé à rester vigilants. A ce jour, les populations à risque ne sont pas maîtrisées au comptoir des officines, et les formations dispensées par les laboratoires commercialisant ces produits ne mentionnent pas couramment ces contre-indications relatives. Pourtant, les formations des laboratoires constituent la source d'information la plus impactante pour les pharmaciens d'officine. Les avis des instances de santé telles que l'Anses ou l'ANSM ne parviennent finalement pas si facilement aux oreilles de ces professionnels, qui sont pourtant les acteurs majeurs de l'application des recommandations en santé en ce qui concerne les compléments alimentaires. Il serait donc intéressant que les laboratoires à l'origine de la commercialisation de compléments alimentaires soient mieux informés des nouvelles recommandations d'utilisation de certaines substances, afin d'en établir un meilleur usage et d'en informer les revendeurs comme il se doit dans une optique d'optimisation de veille sanitaire.

Outre ses effets sur le sommeil, la mélatonine est une hormone tout à fait singulière aux propriétés multiples. D'autres perspectives thérapeutiques restent à envisager. En effet, la mélatonine est également connue pour ses propriétés antioxydantes (à l'origine d'un effet protecteur sur l'ADN), modulatrices de l'inflammation et du système immunitaire, oncostatiques, ou encore régulatrices de l'insulinémie. Certains scientifiques, dans les années 1980 et 1990, lui conféraient même des propriétés « anti-âge ». Des applications thérapeutiques potentielles en cancérologie, dans la prise en charge de patients asthmatiques (les données sont à ce jour contradictoires), ou encore en diabétologie pourraient être envisagées. Cependant, les données dans ces domaines sont pour le moment très insuffisantes et devront faire l'objet d'études plus approfondies par le futur.

On ne dispose pas à ce jour de suffisamment de résultats connus pour déterminer si la mélatonine est plus ou moins efficace que les autres solutions existantes dans la prise en charge des troubles du sommeil. Toutefois, son efficacité a été prouvée en la comparant à un placebo. Les statistiques concernant les ventes de produits à base de mélatonine en France ne font pas l'objet de publications pour le moment. Mais il est aisé de penser que ces produits constituent aujourd'hui la part la plus importante des compléments alimentaires du secteur « sommeil » vendus sans ordonnance en officine. La mélatonine représente donc de nos jours une solution intéressante dans le domaine du sommeil, et de par ses multiples actions, un avenir pour d'autres applications thérapeutiques pourrait être envisagé.

Bibliographie

-
- ¹ Synadiet, « “Les cahiers des compléments alimentaires”, “Stress Sommeil” », n° 3, https://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/synadiet_-_cahier_medico-eco_-_version_lightvf.pdf.
- ² Sophie Ambroise-Thomas, « La mélatonine: rôle biologique, intérêt et limites de l’usage thérapeutique », 1998.
- ³ Éditions Larousse, « Définitions : mélatonine - Dictionnaire de français Larousse », <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9latonine/50301>.
- ⁴ David J Kennaway, « Potential Safety Issues in the Use of the Hormone Melatonin in Paediatrics: Melatonin Use in Paediatrics », *Journal of Paediatrics and Child Health* 51, n° 6 (2015): 584-89.
- ⁵ Richard W. D. Welford et al., « Serotonin Biosynthesis as a Predictive Marker of Serotonin Pharmacodynamics and Disease-Induced Dysregulation », *Scientific Reports* 6, n° 1 (2016): 30059.
- ⁶ B. Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », *Médecine du Sommeil* 6, n° 1 (2009): 12-24.
- ⁷ NEUROtiker, *Deutsch: Struktur von Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) English: Structure of melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine)*, 2007, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Melatonin2.svg>.
- ⁸ Mahaveer Singh et Hemant R. Jadhav, « Melatonin: Functions and Ligands », *Drug Discovery Today* 19, n° 9 (2014): 1410-18.
- ⁹ « Hypophyse », in *Wikipédia*, 2020, <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypophyse&oldid=167090042>.
- ¹⁰ Anses, « Avis de l’Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine » (Maisons-Alfort, 2018).
- ¹¹ B. Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », *Médecine du Sommeil* 6, n° 1 (2009): 12-24.
- ¹² Stefano Comai et Gabriella Gobbi, « Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology », *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 39, n° 1 (2014): 6-21.
- ¹³ B. Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », *Médecine du Sommeil* 6, n° 1 (2009): 12-24.
- ¹⁴ Singh et Jadhav, « Melatonin ».
- ¹⁵ J. Cipolla-Neto et al., « Melatonin, Energy Metabolism, and Obesity: A Review », *Journal of Pineal Research* 56, n° 4 (2014): 371-81.
- ¹⁶ B. B. P. Gupta, R. Spessert, et L. Vollrath, « Molecular Components and Mechanism of Adrenergic Signal Transduction in Mammalian Pineal Gland: Regulation of Melatonin Synthesis », *Indian Journal of Experimental Biology* 43, n° 2 (2005): 115-49.
- ¹⁷ Valerie Simonneaux et Christophe Ribelayga, « Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters », *Pharmacological Reviews* 55, n° 2 (2003): 325-95.
- ¹⁸ Jimo Borjigin, Xiaodong Li, et Solomon H. Snyder, « THE PINEAL GLAND AND MELATONIN: Molecular and Pharmacologic Regulation », *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 39, n° 1 (1999): 53-65.
- ¹⁹ Martina Pfeffer et al., « Inducible Cyclic AMP Early Repressor Protein in Rat Pinealocytes: A Highly Sensitive Natural Reporter for Regulated Gene Transcription », *Molecular Pharmacology* 56, n° 2 (1999): 279-89.

-
- ²⁰ Joseph S. Takahashi, « Circadian Rhythms: ICER Is Nicer at Night (Sir!) », *Current Biology* 4, n° 2 (1994): 165-68.
- ²¹ C. Ekmekcioglu, « Melatonin Receptors in Humans: Biological Role and Clinical Relevance », *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60, n° 3 (2006): 97-108.
- ²² Manuel Puig-Domingo et al., « Melatonin-Related Hypogonadotropic Hypogonadism », *New England Journal of Medicine* 327, n° 19 (1992): 1356-59.
- ²³ Russel J. Reiter et Jo Robinson, *Mélatonine: faux miracle ou vraie révolution* (F1rst, 1995).
- ²⁴ Mike Boulton, Malgorzata Rózanowska, et Tim Wess, « Ageing of the Retinal Pigment Epithelium: Implications for Transplantation », *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 242, n° 1 (2004): 76-84.
- ²⁵ Fabienne Aujard et al., « Age-Related Effects on the Biological Clock and Its Behavioral Output in a Primate », *Chronobiology International* 23, n° 1-2 (2006): 451-60.
- ²⁶ Y. Touitou et E. Haus, « Aging of the Human Endocrine and Neuroendocrine Time Structure », *Annals of the New York Academy of Sciences* 719, n° 1 The Aging Clo (1994): 378-97.
- ²⁷ Aicha Dekar-Madoui et al., « Aspects cellulaires du vieillissement de la glande pinéale chez la musaraigne, *Crocidura russula* », *Comptes Rendus Biologies* 335, n° 1 (2012): 9-18.
- ²⁸ Fred W. Turek et al., « Effects of Age on the Circadian System », *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 19, n° 1 (1995): 53-58.
- ²⁹ Tamar Shochat, Jose Loredó, et Sonia Ancoli-Israel, « Sleep Disorders in the Elderly », *Current Treatment Options in Neurology* 3, n° 1 (2001): 19-36.
- ³⁰ Ettore Ferrari et Flavia Magri, « Role of Neuroendocrine Pathways in Cognitive Decline during Aging », *Ageing Research Reviews* 7, n° 3 (2008): 225-33.
- ³¹ Siegfried Wahl et al., « The Inner Clock—Blue Light Sets the Human Rhythm », *Journal of Biophotonics*, n° 12 (2019).
- ³² A. Hattori et al., « Identification of Melatonin in Plants and Its Effects on Plasma Melatonin Levels and Binding to Melatonin Receptors in Vertebrates », *Biochemistry and Molecular Biology International* 35, n° 3 (1995): 627-34.
- ³³ G. Hajak et al., « The Influence of Intravenous L-Tryptophan on Plasma Melatonin and Sleep in Men », *Pharmacopsychiatry* 24, n° 01 (1991): 17-20.
- ³⁴ Russel J. Reiter et Jo Robinson, *Mélatonine: faux miracle ou vraie révolution* (F1rst, 1995).
- ³⁵ Richard J Wurtman et al., « Effects of Normal Meals Rich in Carbohydrates or Proteins on Plasma Tryptophan and Tyrosine Ratios », *The American Journal of Clinical Nutrition* 77, n° 1 (2003): 128-32.
- ³⁶ K. Dakshinamurti et al., « Neurobiology of Pyridoxine », *Annals of the New York Academy of Sciences* 585 (1990): 128-44.
- ³⁷ H. van den Berg et al., « Effect of Aging on Vitamin B6 Status and Metabolism », *Annals of the New York Academy of Sciences* 585 (1990): 96-105.
- ³⁸ D. J. Morton et R. J. Reiter, « Involvement of Calcium in Pineal Gland Function », *Experimental Biology and Medicine* 197, n° 4 (1991): 378-83.
- ³⁹ K. P. Wright et al., « Caffeine and Light Effects on Nighttime Melatonin and Temperature Levels in Sleep-Deprived Humans », *Brain Research* 747, n° 1 (1997): 78-84.

-
- ⁴⁰ Reiter et Robinson, *Mélatonine*, 1995.
- ⁴¹ P. J. Murphy et al., « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Normal Sleep Patterns in Humans », *Physiology & Behavior* 55, n° 6 (1994): 1063-66.
- ⁴² K. Surrall et al., « Effect of Ibuprofen and Indomethacin on Human Plasma Melatonin », *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 39, n° 10 (1987): 840-43.
- ⁴³ Reiter et Robinson, *Mélatonine*, 1995.
- ⁴⁴ K. Stoschitzky et al., « Influence of Beta-Blockers on Melatonin Release », *European Journal of Clinical Pharmacology* 55, n° 2 (1999): 111-15.
- ⁴⁵ A. C. Meyer et al., « Dihydropyridine Calcium Antagonists Depress the Amplitude of the Plasma Melatonin Cycle in Baboons », *Life Sciences* 39, n° 17 (1986): 1563-69.
- ⁴⁶ A. J. Lewy et al., « Clonidine Reduces Plasma Melatonin Levels », *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 38, n° 7 (1986): 555-56.
- ⁴⁷ « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », 2017, <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>.
- ⁴⁸ I. M. McIntyre, G. D. Burrows, et T. R. Norman, « Suppression of Plasma Melatonin by a Single Dose of the Benzodiazepine Alprazolam in Humans », *Biological Psychiatry* 24, n° 1 (1988): 108-12.
- ⁴⁹ Dj Skene, Cj Bojkowski, et J Arendt, « Comparison of the Effects of Acute Fluvoxamine and Desipramine Administration on Melatonin and Cortisol Production in Humans. », *British Journal of Clinical Pharmacology* 37, n° 2 (1994): 181-86.
- ⁵⁰ P. A. Childs et al., « Effect of Fluoxetine on Melatonin in Patients with Seasonal Affective Disorder and Matched Controls », *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 166, n° 2 (1995): 196-98.
- ⁵¹ L. Demisch, K. Demisch, et T. Nickelsen, « Influence of Dexamethasone on Nocturnal Melatonin Production in Healthy Adult Subjects », *Journal of Pineal Research* 5, n° 3 (1988): 317-22.
- ⁵² A C Ekman et al., « Ethanol Inhibits Melatonin Secretion in Healthy Volunteers in a Dose-Dependent Randomized Double Blind Cross-over Study. », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 77, n° 3 (1993): 780-83.
- ⁵³ S. Rouhani et al., « EEG Effects of a Single Low Dose of Ethanol on Afternoon Sleep in the Nonalcohol-Dependent Adult », *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 6, n° 1 (1989): 87-90.
- ⁵⁴ L. Wetterberg et al., « Age, Alcoholism and Depression Are Associated with Low Levels of Urinary Melatonin », *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 17, n° 5 (1992): 215-24.
- ⁵⁵ Y. Touitou et al., « Age- and Sex-Associated Modification of Plasma Melatonin Concentrations in Man. Relationship to Pathology, Malignant or Not, and Autopsy Findings », *Acta Endocrinologica* 108, n° 1 (1985): 135-44.
- ⁵⁶ E. Waldenlind et al., « Lowered Circannual Urinary Melatonin Concentrations in Episodic Cluster Headache », *Cephalgia: An International Journal of Headache* 14, n° 3 (1994): 199-204.

-
- ⁵⁷ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/circadin_2_mg_cp_lp-83685-interactions.html.
- ⁵⁸ P. Lissoni et al., « Effects of Tetrahydrocannabinol on Melatonin Secretion in Man », *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 18, n° 1 (1986): 77-78.
- ⁵⁹ Reiter et Robinson, *Mélatonine*, 1995.
- ⁶⁰ L. Grinspoon et J. B. Bakalar, « Marijuana as Medicine. A Plea for Reconsideration », *JAMA* 273, n° 23 (1995): 1875-76.
- ⁶¹ A. O. Massion et al., « Meditation, Melatonin and Breast/Prostate Cancer: Hypothesis and Preliminary Data », *Medical Hypotheses* 44, n° 1 (1995): 39-46.
- ⁶² J. Beck-Friis et al., « Serum Melatonin in Relation to Clinical Variables in Patients with Major Depressive Disorder and a Hypothesis of a Low Melatonin Syndrome », *Acta Psychiatrica Scandinavica* 71, n° 4 (1985): 319-30.
- ⁶³ P. Monteleone et al., « Depressed Nocturnal Plasma Melatonin Levels in Drug-Free Paranoid Schizophrenics », *Schizophrenia Research* 7, n° 1 (1992): 77-84.
- ⁶⁴ René Descartes, Claude Picot, et Claude Cerselier, *Les passions de l'âme*, vol. Article XXXI (42-43) (Chez Louys Elzevier, 1650).
- ⁶⁵ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/circadin_2_mg_cp_lp-83685-pharmacocinetique.html.
- ⁶⁶ « SLENYTO 5 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/slenyto_5_mg_cp_lp-195491-pharmacocinetique.html.
- ⁶⁷ Nathja Groth Harpsøe et al., « Clinical Pharmacokinetics of Melatonin: A Systematic Review », *European Journal of Clinical Pharmacology* 71, n° 8 (2015): 901-9.
- ⁶⁸ Antonella Natalia Bartoli, « Bioavailability of a New Oral Spray Melatonin Emulsion Compared with a Standard Oral Formulation in Healthy Volunteers », *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 04, n° 07 (2013).
- ⁶⁹ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL ».
- ⁷⁰ Daniel P. Cardinali, Harry J. Lynch, et Richard J. Wurtman, « Binding of Melatonin to Human and Rat Plasma Proteins », *Endocrinology* 91, n° 5 (1972): 1213-18.
- ⁷¹ Didier Morin et al., « Melatonin High-Affinity Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein in Human Serum », *Pharmacology* 54, n° 5 (1997): 271-75.
- ⁷² Xiaochao Ma et al., « METABOLISM OF MELATONIN BY HUMAN CYTOCHROMES P450 », *Drug Metabolism and Disposition* 33, n° 4 (2005): 489-94.
- ⁷³ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL ».
- ⁷⁴ Bruno Claustrat, Jocelyne Brun, et Guy Chazot, « The Basic Physiology and Pathophysiology of Melatonin », *Sleep Medicine Reviews* 9, n° 1 (2005): 11-24.
- ⁷⁵ Singh et Jadhav, « Melatonin ».
- ⁷⁶ Harpsøe et al., « Clinical Pharmacokinetics of Melatonin ».
- ⁷⁷ Y. Touitou, « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 189, n°5 », 2005.

-
- ⁷⁸ Carole Schuster, « Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : les récepteurs MT1 et MT2 », *Journal de la Société de Biologie* 201, n° 1 (2007): 85-96.
- ⁷⁹ Ekmekcioglu, « Melatonin Receptors in Humans ».
- ⁸⁰ Singh et Jadhav, « Melatonin ».
- ⁸¹ Lardone P.J. et al., « Melatonin and Glucose Metabolism: Clinical Relevance », *Current Pharmaceutical Design* 20, n° 30 (2014): 4841-53.
- ⁸² Paula A. Witt-Enderby et al., « Melatonin Receptors and Their Regulation: Biochemical and Structural Mechanisms », *Life Sciences* 72, n° 20 (2003): 2183-98.
- ⁸³ Ekmekcioglu, « Melatonin Receptors in Humans ».
- ⁸⁴ Margarita L. Dubocovich et al., « International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors », *Pharmacological Reviews* 62, n° 3 (2010): 343-80.
- ⁸⁵ Stefano Comai et Gabriella Gobbi, « Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology », *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 39, n° 1 (2014): 6-21.
- ⁸⁶ Olivier Nosjean et al., « Identification of the Melatonin-Binding Site MT 3 as the Quinone Reductase 2 », *Journal of Biological Chemistry* 275, n° 40 (2000): 31311-17.
- ⁸⁷ Mucahit Emet et al., « A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs », *The Eurasian Journal of Medicine* 48, n° 2 (2016): 135-41.
- ⁸⁸ Singh et Jadhav, « Melatonin ».
- ⁸⁹ « Sommeil | Inserm - La science pour la santé », <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>.
- ⁹⁰ « La polysomnographie : définition, indication et interprétation », nastent, <https://www.nastent.fr/blogs/news/polysomnographie-definition-indication-interpretation>.
- ⁹¹ « Comprendre son sommeil et bien dormir », Arkopharma, <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkorelax-comprendre-et-ameliorer-son-sommeil>.
- ⁹² I. Arnulf, « Le sommeil normal et pathologique », *Annales Pharmaceutiques Françaises* 65, n° 4 (2007): 239-50.
- ⁹³ Université Claude Bernard LYON 1, Florian Chouchou, « Réactivité du système nerveux autonome à des stimulations aversives au cours du sommeil chez l'homme » (2011).
- ⁹⁴ Arnulf, « Le sommeil normal et pathologique ».
- ⁹⁵ F. Martin et al., « Quel sommeil à quel âge ? », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 3, n° 3 (2011): 233-35.
- ⁹⁶ Bryce A. Mander, Joseph R. Winer, et Matthew P. Walker, « Sleep and Human Aging », *Neuron* 94, n° 1 (2017): 19-36.
- ⁹⁷ Margot Villette, « La mélatonine : un somnifère naturel ? » (2017), <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/6c338ffd-398b-47e1-8f76-5d1f34bb1662#page=68&zoom=130,-92,799>.
- ⁹⁸ Martin et al., « Quel sommeil à quel âge ? »

-
- ⁹⁹ Luisa de Vivo et Michele Bellesi, « The Role of Sleep and Wakefulness in Myelin Plasticity », *Glia* 67, n° 11 (2019): 2142-52.
- ¹⁰⁰ Chiara Cirelli, « Cellular Consequences of Sleep Deprivation in the Brain », *Sleep Medicine Reviews* 10, n° 5 (2006): 307-21.
- ¹⁰¹ Michael H. Bonnet et Donna L. Arand, « Clinical Effects of Sleep Fragmentation versus Sleep Deprivation », *Sleep Medicine Reviews* 7, n° 4 (2003): 297-310.
- ¹⁰² D. Dawson et K. Reid, « Fatigue, Alcohol and Performance Impairment », *Nature* 388, n° 6639 (1997): 235.
- ¹⁰³ A. M. Williamson et A. M. Feyer, « Moderate Sleep Deprivation Produces Impairments in Cognitive and Motor Performance Equivalent to Legally Prescribed Levels of Alcohol Intoxication », *Occupational and Environmental Medicine* 57, n° 10 (2000): 649-55.
- ¹⁰⁴ Giuseppe Curcio, Michele Ferrara, et Luigi De Gennaro, « Sleep Loss, Learning Capacity and Academic Performance », *Sleep Medicine Reviews* 10, n° 5 (2006): 323-37.
- ¹⁰⁵ K. Spiegel, R. Leproult, et E. Van Cauter, « Impact of Sleep Debt on Metabolic and Endocrine Function », *Lancet (London, England)* 354, n° 9188 (1999): 1435-39.
- ¹⁰⁶ Karine Spiegel et al., « Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite », *Annals of Internal Medicine* 141, n° 11 (2004): 846-50.
- ¹⁰⁷ John J. Reilly et al., « Early Life Risk Factors for Obesity in Childhood: Cohort Study », *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330, n° 7504 (2005): 1357.
- ¹⁰⁸ R. Fosse, R. Stickgold, et J. A. Hobson, « Brain-Mind States: Reciprocal Variation in Thoughts and Hallucinations », *Psychological Science* 12, n° 1 (2001): 30-36.
- ¹⁰⁹ A. R. Braun et al., « Dissociated Pattern of Activity in Visual Cortices and Their Projections during Human Rapid Eye Movement Sleep », *Science (New York, N.Y.)* 279, n° 5347 (1998): 91-95.
- ¹¹⁰ Arnulf, « Le sommeil normal et pathologique ».
- ¹¹¹ L. A. Finelli et al., « Dual Electroencephalogram Markers of Human Sleep Homeostasis: Correlation between Theta Activity in Waking and Slow-Wave Activity in Sleep », *Neuroscience* 101, n° 3 (2000): 523-29.
- ¹¹² J. H. Benington et H. C. Heller, « Restoration of Brain Energy Metabolism as the Function of Sleep », *Progress in Neurobiology* 45, n° 4 (1995): 347-60.
- ¹¹³ Y. Dauvilliers et M. Billiard, « Aspects du sommeil normal », *EMC - Neurologie* 1, n° 4 (2004): 458-80.
- ¹¹⁴ E. Werth, P. Achermann, et A. A. Borbély, « Fronto-Occipital EEG Power Gradients in Human Sleep », *Journal of Sleep Research* 6, n° 2 (1997): 102-12.
- ¹¹⁵ Y. Dauvilliers, « Génétique des rythmes circadiens et des troubles du rythme circadien du sommeil », *Médecine du Sommeil* 1, n° 4 (2005): 4-10.
- ¹¹⁶ Jürgen Aschoff, Ursula Gerecke, et Rütger Wever, « DESYNCHRONIZATION OF HUMAN CIRCADIAN RHYTHMS », *The Japanese Journal of Physiology* 17, n° 4 (1967): 450-57.
- ¹¹⁷ Jürgen Aschoff, « On the Relationship between Motor Activity and the Sleep-Wake Cycle in Humans during Temporal Isolation », *Journal of Biological Rhythms* 8, n° 1 (1993): 33-46.
- ¹¹⁸ Dauvilliers et Billiard, « Aspects du sommeil normal ».

-
- ¹¹⁹ M Billiard et Y Dauvilliers, « Insomnie », *EMC - Neurologie* 1, n° 3 (2004): 209-22.
- ¹²⁰ A. A. Borbély, « A Two Process Model of Sleep Regulation », *Human Neurobiology* 1, n° 3 (1982): 195-204.
- ¹²¹ A. A. Borbély et P. Achermann, « Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation », *Journal of Biological Rhythms* 14, n° 6 (1999): 557-68.
- ¹²² Alexander A. Borbély et al., « The Two-Process Model of Sleep Regulation: A Reappraisal », *Journal of Sleep Research* 25, n° 2 (2016): 131-43.
- ¹²³ C. Cajochen, K. Kräuchi, et A. Wirz-Justice, « Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep », *Journal of Neuroendocrinology* 15, n° 4 (2003): 432-37.
- ¹²⁴ Dauvilliers et Billiard, « Aspects du sommeil normal ».
- ¹²⁵ McCarley et Massaquoi, « Neurobiological Structure of the Revised Limit Cycle Reciprocal Interaction Model of REM Cycle Control », *Journal of Sleep Research* 1, n° 2 (1992): 132-37.
- ¹²⁶ Shahradsad Taheri, Jamie M. Zeitzer, et Emmanuel Mignot, « The Role of Hypocretins (Orexins) in Sleep Regulation and Narcolepsy », *Annual Review of Neuroscience* 25 (2002): 283-313.
- ¹²⁷ « Borbély: Modèle de régulation du sommeil à deux processus », <https://fr.slideshare.net/Insomnie/borbely-modele-deux-processus-fin>.
- ¹²⁸ T. Akerstedt et S. Folkard, « The Three-Process Model of Alertness and Its Extension to Performance, Sleep Latency, and Sleep Length », *Chronobiology International* 14, n° 2 (1997): 115-23.
- ¹²⁹ Arnulf, « Le sommeil normal et pathologique ».
- ¹³⁰ Damien Léger et al., « Le temps de sommeil, la dette de sommeil, la restriction de sommeil et l'insomnie chronique des 18-75 ans : résultats du Baromètre de Santé publique France 2017 », *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 8-9 (2019): 149-60.
- ¹³¹ American Psychiatric Association et American Psychiatric Association, éd., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*, 5th ed (Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013).
- ¹³² Elsevier, « Insomnie chez l'adulte », <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/insomnie-chez-ladulte>.
- ¹³³ Billiard et Dauvilliers, « Insomnie ».
- ¹³⁴ M Billiard et Y Dauvilliers, « Troubles du rythme circadien veille/sommeil », *EMC - Neurologie* 1, n° 3 (2004): 246-53.
- ¹³⁵ Billiard et Dauvilliers.
- ¹³⁶ « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».
- ¹³⁷ « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».
- ¹³⁸ « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».
- ¹³⁹ « Meddispar - Conditions de délivrance », <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-hypnotiques-ou-anxiolytiques/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>.

-
- ¹⁴⁰ « Meddispar - Médicaments stupéfiants et assimilés », <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles>.
- ¹⁴¹ « DONORMYL 15 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/donormyl_15_mg_cp_pellic_sec-5536.html.
- ¹⁴² « ATARAX 25 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/atarax_25_mg_cp_pellic_sec-1616.html.
- ¹⁴³ « THERALENE 5 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/theralene_5_mg_cp_pellic_sec-16245.html.
- ¹⁴⁴ S. Perivier et al., « Approche pratique de l'insomnie en gériatrie : de la plainte au traitement », *Revue Médicale Suisse* volume 1, n° n°494 (2015): 2098-2103.
- ¹⁴⁵ C. Liguori et al., « Preliminary Evidence That Vortioxetine May Improve Sleep Quality in Depressed Patients with Insomnia: A Retrospective Questionnaire Analysis », *British Journal of Clinical Pharmacology* 85, n° 1 (2019): 240-44.
- ¹⁴⁶ Patrick Lemoine, Christian Guilleminault, et Enric Alvarez, « Improvement in Subjective Sleep in Major Depressive Disorder with a Novel Antidepressant, Agomelatine: Randomized, Double-Blind Comparison with Venlafaxine », *The Journal of Clinical Psychiatry* 68, n° 11 (2007): 1723-32.
- ¹⁴⁷ « VALDOXAN 25 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/valdoxan_25_mg_cp_pellic-92680.html.
- ¹⁴⁸ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/circadin_2_mg_cp_lp-83685.html.
- ¹⁴⁹ « Meddispar - CIRCADIN [RTU] », [http://www.meddispar.fr/Medicaments/CIRCADIN-RTU-2-B-30/\(type\)/name/\(value\)/circadin/\(cip\)/3400922499857#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CIRCADIN-RTU-2-B-30/(type)/name/(value)/circadin/(cip)/3400922499857#nav-buttons).
- ¹⁵⁰ « SLENYTO 5 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/slenyto_5_mg_cp_lp-195491.html.
- ¹⁵¹ « La phytothérapie dans le traitement des insomnies - VIDAL », <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/phytotherapie-plantes.html>.
- ¹⁵² « Phytothérapie : Les plantes du sommeil », <https://www.pileje.fr/revue-sante/phytotherapie-plantes-sommeil>.
- ¹⁵³ « Phytothérapie et sommeil | Pharmacien Giphar », <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/conseils-phytotherapie/phytotherapie-pour-retrouver-sommeil>.
- ¹⁵⁴ « Arkogélules® Cannabis sativa | Arkopharma », <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-cannabis-sativa>.
- ¹⁵⁵ « Gouttes CBD Eutra 10% - 10ml - Naturshop », <https://www.naturshop.fr/complements-alimentaires/3371-gouttes-cbd-eutra-10-10ml>.
- ¹⁵⁶ « Troubles du sommeil : mieux dormir avec les huiles essentielles | Pranarôm », <https://www.pranarom.fr/fr/blog/post/troubles-du-sommeil-mieux-dormir-avec-les-huiles-essentielles.html>.
- ¹⁵⁷ Alain Sarembaud, « Ruta Graveolens, a Useful Homeopathic Medicine for Musculoskeletal Disorders », *La Revue d'Homéopathie* 8, n° 2 (2017): e23-26.

-
- ¹⁵⁸ Agnès Cardinet, « Université de Bordeaux, enseignements de la Faculté de Pharmacie - 5ème Année Officine - Homéopathie : stress et troubles du sommeil », 2017.
- ¹⁵⁹ Wahl et al., « The Inner Clock—Blue Light Sets the Human Rhythm ».
- ¹⁶⁰ Damien Léger et François Bourdillon, « Éditorial. Le déclin du temps de sommeil en France n'est pas une fatalité », *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 8-9 (2019): 146-48.
- ¹⁶¹ « Chrononutrition : se nourrir avec son horloge biologique - Actualités Santé Chrononutrition : se nourrir avec son horloge biologique % - », <https://www.observatoire-sante.fr/chrononutrition-se-nourrir-avec-son-horloge-biologique/>.
- ¹⁶² « Chrono Nutrition & Sommeil : Nutrithérapie Bruxelles - Brabant Wallon », <https://www.nutrifeelsgood.be/index.php?p=pathologie&id=8>.
- ¹⁶³ N. E. Rosenthal et al., « Seasonal Affective Disorder. A Description of the Syndrome and Preliminary Findings with Light Therapy », *Archives of General Psychiatry* 41, n° 1 (1984): 72-80.
- ¹⁶⁴ « Luminothérapie », *Wikipédia*, <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Luminoth%C3%A9rapie&oldid=184723970>.
- ¹⁶⁵ Marc Guiose, « Fondements théoriques et techniques de la relaxation - Faculté de médecine Université Paris-VI », 2003, <http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polysPSM/psychomot/relaxation1/relaxation1.pdf>.
- ¹⁶⁶ Roxane Cathelot, *Evacuez le stress et retrouvez le sommeil grâce à l'ASMR* (Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur, 2018).
- ¹⁶⁷ Jennifer R. Jamison, « Insomnia: Does Chiropractic Help? », *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 28, n° 3 (2005): 179-86.
- ¹⁶⁸ « Arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses », <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000024629135/2021-02-26/>.
- ¹⁶⁹ « Arrêté du 8 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine », <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000031164567/>.
- ¹⁷⁰ « Décision n° 397644 du 31 mars 2017 du Conseil d'Etat statuant au contentieux », <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034391056>.
- ¹⁷¹ « Compléments alimentaires - Les substances à but nutritionnel ou physiologique | economie.gouv.fr », <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-substances-a-but-nutritionnel-ou-physiologique>.
- ¹⁷² « Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance », https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/.
- ¹⁷³ « Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles, Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE », Pub. L. No. 32012R0432, 136 OJ L (2012), <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/432/oj/fra>.
- ¹⁷⁴ Anses, « Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ».

-
- ¹⁷⁵ I. V. Zhdanova et al., « Sleep-Inducing Effects of Low Doses of Melatonin Ingested in the Evening », *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 57, n° 5 (1995): 552-58.
- ¹⁷⁶ Zhdanova et al.
- ¹⁷⁷ M. E. Attenburrow, P. J. Cowen, et A. L. Sharpley, « Low Dose Melatonin Improves Sleep in Healthy Middle-Aged Subjects », *Psychopharmacology* 126, n° 2 (1996): 179-81.
- ¹⁷⁸ Attenburrow, Cowen, et Sharpley.
- ¹⁷⁹ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/circadin_2_mg_cp_lp-83685-pharmacodynamie.html.
- ¹⁸⁰ Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », janvier 2009.
- ¹⁸¹ Claustrat, Brun, et Chazot, « The Basic Physiology and Pathophysiology of Melatonin ».
- ¹⁸² S. M. Reppert et al., « Putative Melatonin Receptors in a Human Biological Clock », *Science (New York, N.Y.)* 242, n° 4875 (1988): 78-81, <https://doi.org/10.1126/science.2845576>.
- ¹⁸³ A. Kales et al., « Hypnotics and Altered Sleep-Dream Patterns. II. All-Night EEG Studies of Chloral Hydrate, Flurazepam, and Methaqualone », *Archives of General Psychiatry* 23, n° 3 (1970): 219-25.
- ¹⁸⁴ I. Oswald et al., « The Effects of Two Hypnotics on Sleep, Subjective Feelings and Skilled Performance », *Advances in the Biosciences* 21 (1978): 51-63.
- ¹⁸⁵ P. P. Hubain et al., « Alprazolam and Amitriptyline in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Double-Blind Clinical and Sleep EEG Study », *Journal of Affective Disorders* 18, n° 1 (1990): 67-73.
- ¹⁸⁶ Zhdanova et al., « Sleep-Inducing Effects of Low Doses of Melatonin Ingested in the Evening ».
- ¹⁸⁷ M. Kabuto, I. Namura, et Y. Saitoh, « Nocturnal Enhancement of Plasma Melatonin Could Be Suppressed by Benzodiazepines in Humans », *Endocrinologia Japonica* 33, n° 3 (1986): 405-14.
- ¹⁸⁸ McIntyre, Burrows, et Norman, « Suppression of Plasma Melatonin by a Single Dose of the Benzodiazepine Alprazolam in Humans ».
- ¹⁸⁹ Claustrat, Brun, et Chazot, « The Basic Physiology and Pathophysiology of Melatonin ».
- ¹⁹⁰ Anses, « Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ».
- ¹⁹¹ Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », 2009.
- ¹⁹² Nina Buscemi et al., « The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders. A Meta-Analysis », *Journal of General Internal Medicine* 20, n° 12 (2005): 1151-58.
- ¹⁹³ Nina Buscemi et al., « Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Secondary Sleep Disorders and Sleep Disorders Accompanying Sleep Restriction: Meta-Analysis », *BMJ (Clinical Research Ed.)* 332, n° 7538 (2006): 385-93.
- ¹⁹⁴ Maria de Lourdes V. Seabra et al., « Randomized, Double-Blind Clinical Trial, Controlled with Placebo, of the Toxicology of Chronic Melatonin Treatment: Toxicology of Chronic Melatonin », *Journal of Pineal Research* 29, n° 4 (2000): 193-200.
- ¹⁹⁵ Ingeborg M. van Geijlswijk et al., « Evaluation of Sleep, Puberty and Mental Health in Children with Long-Term Melatonin Treatment for Chronic Idiopathic Childhood Sleep Onset Insomnia », *Psychopharmacology* 216, n° 1 (2011): 111-20.

-
- ¹⁹⁶ A. Suhner et al., « Comparative Study to Determine the Optimal Melatonin Dosage Form for the Alleviation of Jet Lag », *Chronobiology International* 15, n° 6 (1998): 655-66.
- ¹⁹⁷ C. Cajochen et al., « Daytime Melatonin Administration Enhances Sleepiness and Theta/Alpha Activity in the Waking EEG », *Neuroscience Letters* 207, n° 3 (1996): 209-13.
- ¹⁹⁸ Claustrat, « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil », 2009.
- ¹⁹⁹ B. Guardiola-Lemaître, « Toxicology of Melatonin », *Journal of Biological Rhythms* 12, n° 6 (1997): 697-706.
- ²⁰⁰ Seithikurippu R. Pandi-Perumal et al., « Melatonin and Human Cardiovascular Disease », *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 22, n° 2 (2017): 122-32.
- ²⁰¹ G. Citera et al., « The Effect of Melatonin in Patients with Fibromyalgia: A Pilot Study », *Clinical Rheumatology* 19, n° 1 (2000): 9-13.
- ²⁰² Jean-Marie Annoni et S. Cook, « Migraine induced by melatonin withdrawal: A clue for future trials? », *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie* 162 (2011): 293-94.
- ²⁰³ B. Claustrat et al., « Nocturnal Plasma Melatonin Levels in Migraine: A Preliminary Report », *Headache* 29, n° 4 (1989): 242-45.
- ²⁰⁴ Marcelo R. Masruha et al., « Urinary 6-Sulphatoxymelatonin Levels Are Depressed in Chronic Migraine and Several Comorbidities », *Headache* 50, n° 3 (2010): 413-19.
- ²⁰⁵ Hasan Hüseyin Kozak et al., « Sleep Quality, Morningness-Eveningness Preference, Mood Profile, and Levels of Serum Melatonin in Migraine Patients: A Case-Control Study », *Acta Neurologica Belgica* 117, n° 1 (2017): 111-19.
- ²⁰⁶ C. W. Bazil et al., « Patients with Intractable Epilepsy Have Low Melatonin, Which Increases Following Seizures », *Neurology* 55, n° 11 (2000): 1746-48.
- ²⁰⁷ S. H. Sheldon, « Pro-Convulsant Effects of Oral Melatonin in Neurologically Disabled Children », *Lancet (London, England)* 351, n° 9111 (1998): 1254.
- ²⁰⁸ R. Sandyk, N. Tsagas, et P. A. Anninos, « Melatonin as a Proconvulsive Hormone in Humans », *The International Journal of Neuroscience* 63, n° 1-2 (1992): 125-35.
- ²⁰⁹ M. G. Smits et al., « Melatonin for Chronic Sleep Onset Insomnia in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial », *Journal of Child Neurology* 16, n° 2 (2001): 86-92.
- ²¹⁰ Siddharth Jain et Frank M. C. Besag, « Does Melatonin Affect Epileptic Seizures ? », *Drug Safety* 36, n° 4 (2013): 207-15.
- ²¹¹ S. Whittom et al., « Effects of Melatonin and Bright Light Administration on Motor and Sensory Symptoms of RLS », *Sleep Medicine* 11, n° 4 (2010): 351-55.
- ²¹² Guardiola-Lemaître, « Toxicology of Melatonin ».
- ²¹³ Wendy Y. Chen et al., « A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Melatonin on Breast Cancer Survivors: Impact on Sleep, Mood, and Hot Flashes », *Breast Cancer Research and Treatment* 145, n° 2 (2014): 381-88.
- ²¹⁴ Michel Hoebert et al., « Long-Term Follow-up of Melatonin Treatment in Children with ADHD and Chronic Sleep Onset Insomnia », *Journal of Pineal Research* 47, n° 1 (2009): 1-7.

-
- ²¹⁵ W. Braam et al., « Melatonin Treatment in Individuals with Intellectual Disability and Chronic Insomnia: A Randomized Placebo-Controlled Study », *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR* 52, n° Pt 3 (2008): 256-64.
- ²¹⁶ C. Richings et C. Feroz-Nainar, « Case Series : Melatonin Induced Agitation in Three Patients with Intellectual Disability », *The British Journal of Development Disabilities* 56, n° 110 (2010): 77-82.
- ²¹⁷ P. Gringras et al., « Melatonin for Sleep Problems in Children with Neurodevelopmental Disorders: Randomised Double Masked Placebo Controlled Trial », *BMJ (Clinical Research Ed.)* 345 (2012): e6664.
- ²¹⁸ Rixt F. Riemersma-van der Lek et al., « Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities: A Randomized Controlled Trial », *JAMA* 299, n° 22 (2008): 2642-55.
- ²¹⁹ J. S. Carman et al., « Negative Effects of Melatonin on Depression », *The American Journal of Psychiatry* 133, n° 10 (1976): 1181-86.
- ²²⁰ F. Bardazzi et al., « Fixed Drug Eruption Due to Melatonin », *Acta Dermato-Venereologica* 78, n° 1 (1998): 69-70.
- ²²¹ Hoebert et al., « Long-Term Follow-up of Melatonin Treatment in Children with ADHD and Chronic Sleep Onset Insomnia ».
- ²²² Gringras et al., « Melatonin for Sleep Problems in Children with Neurodevelopmental Disorders ».
- ²²³ Ingeborg M. van Geijlswijk et al., « Dose Finding of Melatonin for Chronic Idiopathic Childhood Sleep Onset Insomnia: An RCT », *Psychopharmacology* 212, n° 3 (2010): 379-91.
- ²²⁴ van Geijlswijk et al.
- ²²⁵ Hoebert et al., « Long-Term Follow-up of Melatonin Treatment in Children with ADHD and Chronic Sleep Onset Insomnia ».
- ²²⁶ Silvia Rivara et al., « Therapeutic Uses of Melatonin and Melatonin Derivatives: A Patent Review (2012 - 2014) », *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 25, n° 4 (2015): 425-41.
- ²²⁷ Y. G. Hong et J. L. Riegler, « Is Melatonin Associated with the Development of Autoimmune Hepatitis ? », *Journal of Clinical Gastroenterology* 25, n° 1 (1997): 376-78.
- ²²⁸ Juan R. Calvo et al., « Melatonin Triggers Crohn's Disease Symptoms », *Journal of Pineal Research* 32, n° 4 (2002): 277-78.
- ²²⁹ M. D. Maldonado et J. R. Calvo, « Melatonin Usage in Ulcerative Colitis: A Case Report », *Journal of Pineal Research* 45, n° 3 (2008): 339-40.
- ²³⁰ A. Sulli et al., « Melatonin Serum Levels in Rheumatoid Arthritis », *Annals of the New York Academy of Sciences* 966, n° 1 (2002): 276-83.
- ²³¹ Gu-Jiun Lin et al., « Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases », *International Journal of Molecular Sciences* 14, n° 6 (2013): 11742-66.
- ²³² E. Rand Sutherland et al., « Immunomodulatory Effects of Melatonin in Asthma », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166, n° 8 (2002): 1055-61.
- ²³³ E. Rand Sutherland et al., « Elevated Serum Melatonin Is Associated with the Nocturnal Worsening of Asthma », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 112, n° 3 (2003): 513-17.

-
- ²³⁴ Edibe Karasu-Minareci, Yasemin Kaya, et Fatos Belgin Yildirim, « The Achilles Heel in Melatonin: Asthma », *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology* 11, n° 3 (2012): 246-52.
- ²³⁵ Solomon Habtemariam et al., « Melatonin and Respiratory Diseases: A Review », *Current Topics in Medicinal Chemistry* 17, n° 4 (2017): 467-88.
- ²³⁶ Francineide L. Campos et al., « Melatonin Improves Sleep in Asthma: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170, n° 9 (2004): 947-51.
- ²³⁷ Patricia Rubio-Sastre et al., « Acute Melatonin Administration in Humans Impairs Glucose Tolerance in Both the Morning and Evening », *Sleep* 37, n° 10 (2014): 1715-19.
- ²³⁸ P. J. Lardone et al., « Melatonin and Glucose Metabolism: Clinical Relevance », *Current Pharmaceutical Design* 20, n° 30 (2014): 4841-53.
- ²³⁹ Alan G. Wade et al., « Nightly Treatment of Primary Insomnia with Prolonged Release Melatonin for 6 Months: A Randomized Placebo Controlled Trial on Age and Endogenous Melatonin as Predictors of Efficacy and Safety », *BMC Medicine* 8 (2010): 51.
- ²⁴⁰ Anses, « Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ».
- ²⁴¹ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL ».
- ²⁴² Ma et al., « METABOLISM OF MELATONIN BY HUMAN CYTOCHROMES P450 ».
- ²⁴³ Paola Lusardi, Elena Piazza, et Roberto Fogari, « Cardiovascular Effects of Melatonin in Hypertensive Patients Well Controlled by Nifedipine: A 24-Hour Study: *Melatonin and Nifedipine in Hypertension* », *British Journal of Clinical Pharmacology* 49, n° 5 (2000): 423-27.
- ²⁴⁴ S. G. Sajith et D. Clarke, « Melatonin and Sleep Disorders Associated with Intellectual Disability: A Clinical Review », *Journal of Intellectual Disability Research* 51, n° 1 (2007): 2-13.
- ²⁴⁵ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/circadin_2_mg_cp_lp-83685-surdosage.html.
- ²⁴⁶ Anses, « Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ».
- ²⁴⁷ Russel J. Reiter et al., « Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis », *International Journal of Molecular Sciences* 18, n° 4 (2017): E843.
- ²⁴⁸ Harbindar Jeet Singh et al., « Effect of Melatonin Supplementation on Pregnancy Outcome in Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley Rats », *Sheng Li Xue Bao: [Acta Physiologica Sinica]* 65, n° 2 (2013): 149-57.
- ²⁴⁹ « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/circadin_2_mg_cp_lp-83685-fertilite_grossesse_allaitement.html.
- ²⁵⁰ Lucas Sagrillo-Fagundes et al., « Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders », *Current Pharmaceutical Design* 22, n° 8 (2016): 978-86.
- ²⁵¹ H. Illnerová, M. Buresová, et J. Presl, « Melatonin Rhythm in Human Milk », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 77, n° 3 (1993): 838-41.
- ²⁵² « CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL eVIDAL ».

²⁵³ Marwa R. Amer et al., « Safety of Popular Herbal Supplements in Lactating Women », *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association* 31, n° 3 (2015): 348-53.

²⁵⁴ Emilio J. Sánchez-Barceló, Maria D. Mediavilla, et Russel J. Reiter, « Clinical Uses of Melatonin in Pediatrics », *International Journal of Pediatrics* 2011 (2011): 892624.

²⁵⁵ Kennaway, « Potential Safety Issues in the Use of the Hormone Melatonin in Paediatrics ».

²⁵⁶ Anses, « Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ».

²⁵⁷ Claustrat, Brun, et Chazot, « The Basic Physiology and Pathophysiology of Melatonin ».

²⁵⁸ « Chronobiane | Des formes galéniques adaptées », <https://chronobiane.pileje.fr/fr/des-formes-galeniques-adaptees>.

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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Titre : MELATONINE ET TROUBLES DU SOMMEIL : Apports et limites d'une supplémentation exogène

Résumé : La mélatonine, couramment qualifiée d'« hormone du sommeil », attise la curiosité de la communauté scientifique depuis sa découverte dans les années 1950. Déjà présente dans quelques médicaments, on la retrouve également depuis quelques années en France dans de nombreux compléments alimentaires disponibles en vente libre destinés à pallier certains troubles du sommeil. Mais leur consommation n'est pas anodine puisqu'elle est susceptible de provoquer des taux sanguins bien supérieurs à ceux observés en temps normal chez un individu, tandis que cette neurohormone est responsable de la régulation de nombreuses fonctions physiologiques. Les recommandations concernant le bon usage de ces compléments alimentaires, qui évoluent au gré des connaissances publiées, ont fait l'objet d'une récente mise à jour. L'utilisation de cette substance par voie orale présente effectivement un intérêt dans la prise en charge de certains troubles du sommeil mais la bonne information des usagers et des professionnels de santé demeure essentielle à la réduction des risques qui y sont associés chez certains sujets. Les avantages ainsi que les inconvénients de la supplémentation en mélatonine lui confèrent une place particulière au sein de l'arsenal thérapeutique dédié à la prise en charge des troubles du sommeil.

Mots clés : mélatonine ; sommeil ; complément alimentaire ; médicament ; bon usage ; trouble du sommeil ; rythme circadien.

Title : MELATONIN AND SLEEP DISORDERS : Uses and limits of exogenous supplementation

Abstract : Melatonin, commonly referred to as the "sleep hormone", has been a source of curiosity in the scientific community since its discovery in the 1950's. Already present in some medicines, it has also been found for a few years in France in many dietary supplements available over the counter intended to compensate for certain sleep disorders. But their intake is not trivial since it is likely to cause much higher blood levels than those normally observed in an individual, while this neurohormone is responsible for regulating many physiological functions. Recommendations about the proper use of these food supplements, which evolve with the published knowledge, have been subject to a recent update. The use of this substance by oral route is indeed of interest in the management of certain sleep disorders, but good information for users and health professionals remains essential for reducing the risks associated with it in some people. The pros and cons of melatonin supplementation give it a special place within the therapeutic range dedicated to the management of sleep disorders.

Keywords : melatonin ; sleep ; dietary supplement ; medication ; proper use ; sleep disorder ; circadian rhythm.
