



HAL
open science

L'automédication par compléments alimentaires à base de mélatonine : importance de la vigilance et de l'information au patient par le pharmacien d'officine pour éviter les surdosages

Paul-Marie Veret

► To cite this version:

Paul-Marie Veret. L'automédication par compléments alimentaires à base de mélatonine : importance de la vigilance et de l'information au patient par le pharmacien d'officine pour éviter les surdosages. Sciences pharmaceutiques. 2024. <dumas-05274172>

HAL Id: dumas-05274172

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05274172v1>

Submitted on 23 Sep 2025

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License



**UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE
DE PHARMACIE D'AMIENS**

ANNÉE 2024

N°

**THÈSE D'EXERCICE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 24/10/2024
Par Monsieur Paul-Marie VERET

**L'automédication par compléments alimentaires à base de
mélatonine : importance de la vigilance et de l'information au
patient par le pharmacien d'officine pour éviter les surdosages**

Membres du jury :

Président : Docteur Etienne BROCHOT, Pharmacien, Professeur des Universités et
Praticien Hospitalier

Directrice : Docteur Valérie GRAS-CHAMPEL, Pharmacien-Praticien Hospitalier

Membre extérieur : Docteur Jean-Jacques SARMIENTO, Pharmacien

REMERCIEMENTS

Au Docteur Etienne BROCHOT, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse,

Au Docteur Valérie GRAS-CHAMPEL, qui a accepté d'assurer la direction de cette thèse.

Je vous remercie pour votre engouement dès le premier jour,

Au Docteur Jean-Jacques SARMIENTO, qui a accepté de prendre part au jury de cette thèse.

Merci pour votre implication pour ce travail,

A ma famille, pour votre soutien pendant toutes ces années,

A mes amis, pour tout ce que nous avons partagé et que nous allons partager dans l'avenir,

A toutes ces rencontres pendant mes années à l'Université, aux amis et collègues de l'AEPA et de l'AGÔ22,

A mes collègues des pharmacies où j'ai tant appris,

A vous tous, qui avez participé de près ou de loin à l'élaboration et à la concrétisation de cette thèse,

Merci infiniment à toutes et tous.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATION.....	5
INTRODUCTION.....	6
PARTIE I : LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES	8
1. Définition	8
2. Économie.....	9
2.1. Mondiale	9
2.2. Européenne.....	10
2.3. Française.....	11
3. Aspects réglementaires	11
3.1. Législation.....	11
3.2. Allégations.....	13
4. Les compléments alimentaires à l'officine	14
PARTIE II : LA MÉLATONINE	15
1. Définition	15
2. Synthèse.....	16
3. Propriétés.....	17
5. Indications.....	21
6. Métabolisation et élimination	22
7. Les compléments alimentaires à base de mélatonine.....	23
7.1. La mélatonine seule.....	23
7.2. La mélatonine associée	23
8. L'automédication à l'officine.....	25
9. Les effets indésirables et les intoxications à la mélatonine.....	30
9.1. Définition et déclaration	30
9.2. Épidémiologie.....	32
9.3. Principaux effets indésirables répertoriés	33
9.4. Symptomatologie.....	34
9.5. Diagnostic	35
9.6. Prise en charge.....	36

PARTIE III : ÉTUDE	37
1. Objectifs de l'étude.....	37
2. Matériels et méthodes.....	38
2.1. Matériels : élaboration du questionnaire	38
2.1.1. Profil des répondants (partie 1).....	38
2.1.2. Marché des compléments alimentaires à base de mélatonine (partie 2).....	39
2.1.3. Connaissance de la mélatonine (partie 3).....	40
2.1.4. Surdosage, intoxication et population à risque (partie 4)	41
2.2. Méthode.....	42
3. Résultats.....	42
3.1. Profil des répondants.....	43
3.1.1. Profession	43
3.1.2. Âge.....	43
3.1.3. Lieu d'exercice.....	44
3.1.4. Typologie de l'officine d'exercice	45
3.2. Marché des compléments alimentaires.....	46
3.2.1. Référencement dans les officines	46
3.2.2. Population demandeuse.....	48
3.2.3. Solutions conseillées en cas d'insomnie et d'endormissement tardif	49
3.3. Connaissances des compléments alimentaires contenant de la mélatonine	51
3.3.1. Allégations de la mélatonine.....	51
3.3.2. Population concernée.....	52
3.3.3. Recommandations.....	54
3.4. Surdosage, intoxication et population à risque	56
3.4.1. Effets indésirables et symptômes d'un surdosage à la mélatonine.....	56
3.4.2. Populations les plus à risque d'une intoxication	58
3.4.3. Formes galéniques à risque de contribuer à un surdosage.....	59
3.4.4. Opinion des professionnels à propos de la mélatonine	60
4. Discussion.....	63
CONCLUSION	71
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	73
BIBLIOGRAPHIE.....	75
ANNEXE : QUESTIONNAIRE DE THÈSE	83

LISTE DES ABRÉVIATION

AMM. Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des autres produits de santé

CA. Complément Alimentaire

CE. Commission Européenne

CJUE. Cour de Justice de l'Union Européenne

CPG. Chromatographie en Phase Gazeuse

CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPV. Centre Régional de Pharmacovigilance

DGCCRF. Direction Générale du Commerce, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes

DL₅₀. Dose Létale 50% (dose létale pour laquelle 50% des individus décèdent)

EMA. European Medicines Agency - Agence Européenne du Médicament

HAS. Haute Autorité de Santé

HDL. High Density Lipoproteins - Lipoprotéines de haute densité

HPLC. Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance

PP. Protéines plasmatiques

SM. Spectrométrie de Masse

SYNADIET. Syndicat national des compléments alimentaires

TCC. Thérapie Cognitivo-Comportementale

INTRODUCTION

Depuis des années, et plus particulièrement depuis la crise liée au virus Sars-Cov-2 en 2020, la population mondiale est plus que jamais exposée et confrontée à des troubles du sommeil : difficultés à l'endormissement, sommeil fragmenté, temps de sommeil insuffisant. Plus d'un Français sur trois affirme souffrir d'un sommeil de qualité insuffisante et près de huit Français sur dix indiquent se réveiller la nuit. En 2020, trois adultes sur quatre ont déclaré avoir des problèmes de sommeil durant le confinement (enquête *COCONEL*¹).

Pour ce faire, les Français sont nombreux à se tourner vers des solutions thérapeutiques de façon à retrouver un meilleur sommeil. Au-delà d'une prise en charge par des médicaments hypnotiques, les compléments alimentaires (CA) sont précisément plébiscités par la population. En 2023, 59% des Français interrogés pour le Baromètre 2023 du *Synadiet*² ont indiqué avoir consommé des compléments alimentaires au cours des 24 derniers mois. Cet engouement pour ces produits se constate par la croissance constante du marché ces dernières années, amenant ce secteur à peser pour près de 2 milliards d'euros³ ! Cette appétence pour les compléments alimentaires se traduit aussi par une présence toujours plus importante de ces produits dans nos vies : augmentation conséquente de la place de ces produits en officine et de leur visibilité avec une communication et un marketing considérable, multiplication des déclinaisons et développement de nouvelles formes galéniques rendant la consommation des CA plus ludique. Ces stratégies de développement permettent de capter de nouveaux consommateurs.

De fait, le secteur « sommeil et détente » n'est pas en reste et la demande de ces produits en officine s'est particulièrement accentuée avec le confinement en 2020. Les solutions proposées sont toujours plus nombreuses, associant plusieurs substances notamment des plantes utilisées traditionnellement pour les troubles du sommeil. La majorité des CA commercialisés à ce jour contiennent de la mélatonine. Longtemps présentée « sans risque » en véhiculant l'image d'une molécule « naturelle » auprès des patients, l'utilisation de la mélatonine n'est pourtant pas aussi anodine qu'elle paraît : elle n'est pas toujours indiquée selon le trouble du sommeil décrit et peut ne pas être appropriée pour certaines populations. Le recours massif à cette solution s'est notamment traduit ces dernières années par une augmentation des déclarations de surdosage et d'intoxication en

Europe et en Amérique du Nord, où des issues fatales ont été constatées⁴. En conséquence, les autorités sanitaires françaises se sont saisies du problème et ont publié un avis à propos des risques liés à la consommation des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. L'influence de la publicité auprès des patients et la commercialisation de la mélatonine hors du circuit officinal accroît drastiquement son libre accès et son achat sans avis ni conseils et informations par un professionnel de santé. Dans ces circonstances, cela pourrait exposer davantage certaines populations sensibles, aux effets indésirables, aux risques de surdosages associés à la consommation excessive de cette molécule.

Dans un premier temps, nous présenterons et définirons les compléments alimentaires par une approche générale. Puis, nous aborderons la mélatonine sur le plan chimique, pharmacologique, toxicologique et réglementaire. Dans un dernier temps, nous présenterons l'étude réalisée pour ce travail puis nous étudierons et discuterons des résultats obtenus, avant de conclure.

PARTIE I : LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

1. Définition

Plusieurs textes de loi français ou européens permettent aujourd'hui de définir certains produits commercialisés, parfois en pharmacie, tels que des compléments alimentaires (CA). Ceux-ci sont définis par la directive n°2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil Européen du 10 juin 2002⁵, permettant le rapprochement des législations des Etats membres de l'Union Européenne. Ce texte a été transposé en droit français par le décret ministériel n°2006-352 du 20 mars 2006⁶.

Ces produits sont présentés comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ».

L'article 4 du décret n°2006-352 stipule que seules certaines catégories de substances peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires. On peut y trouver :

- Nutriments tels que des vitamines, des minéraux, des oligoéléments, des protéines, des glucides ou des lipides⁷
- Substances à but nutritionnel ou physiologique telles que les substances chimiquement définies autres que les vitamines et les minéraux
- Plantes et les préparations de plantes incluant tous les végétaux au sens large (champignons, algues, microalgues)
- Autres ingrédients dont leur utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle selon le règlement n°2015/2283 de l'Union Européenne⁸
- Additifs, arômes, autres auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine

Ces produits sont destinés à être pris par voie orale. Ils sont conditionnés en doses. Les compléments alimentaires sont principalement commercialisés sous formes galéniques traditionnelles tels que les comprimés, les gélules, les pastilles ou les ampoules buvables. De nouvelles formes galéniques ont récemment émergé dans les dernières années et sont très utilisées par les

laboratoires commercialisant des compléments alimentaires, à l'image des « gummies », des tisanes, des films sublinguaux ou des sprays sublinguaux.

2. Économie

2.1. Mondiale

Les ventes de compléments alimentaires dans le monde sont en plein essor depuis une décennie avec un marché qui devrait atteindre les 250 milliards d'euros en 2024⁹ selon les prévisions, affichant par ailleurs une croissance entre 6% et 10% chaque année. Trois continents se distinguent et se répartissent majoritairement le marché : les États-Unis d'Amérique et l'Asie dominent ce marché, suivi par l'Europe qui pèse pour près de 18% des ventes. Cette importante croissance est notamment portée par l'intérêt croissant des populations pour les « solutions naturelles » pour prévenir et pour se soigner (*figure 1*).

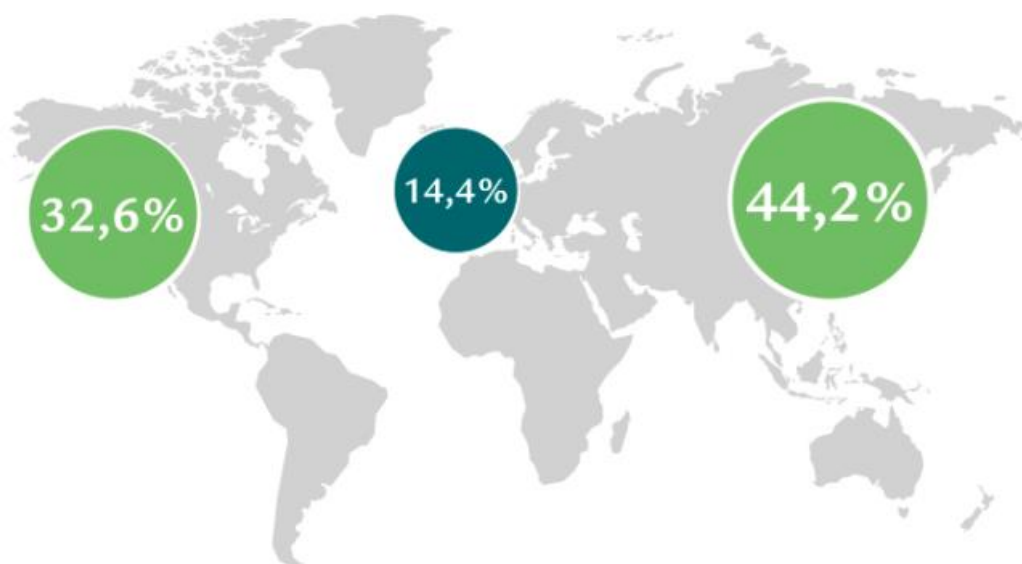


Figure 1 : Marché mondial des compléments alimentaires (2014)¹⁰

De plus, la crise sanitaire provoquée par le virus SARS-CoV-2 depuis 2020 a très nettement renforcé la dynamique de croissance du marché des compléments alimentaires. Les confinements ont contraint les populations à modifier leurs habitudes de vie, engendrant parfois une dégradation de la qualité de vie ayant pour conséquence l'augmentation des demandes et des ventes pour les secteurs du sommeil, de l'anxiété-stress et de l'immunité.

2.2. Européenne

L'économie des compléments alimentaires en Europe rejoint la tendance du marché mondial, affichant une croissance de 5% entre 2018 et 2019 pour culminer à 12,6 milliards d'Euros. La France est le troisième pays européen consommateur, derrière l'Italie et l'Allemagne. Culturellement, l'Italie se distingue par la forte prescription de ces produits par les médecins. Ainsi, la part d'Italiens adultes les consommant est de 52%, amenant le marché italien à hauteur de 2,8 milliards d'euros en 2016 pour 197 millions de boîtes vendues (*figure 2*).



Figure 2 : Marché européen du complément alimentaire (données 2015)¹¹

2.3. Française

La France suit la tendance mondiale et affiche une croissance de 1,3% entre 2018 et 2019 pour culminer à 1,9 milliards d'euros. Les ventes de compléments alimentaires pour le sommeil, pour l'anxiété-stress et pour l'immunité progressent fortement, induites par ailleurs par la pandémie COVID-19. D'après l'étude menée par l'*IFOP-Fondation Jean Jaurès* en 2022¹², 41% des Français se disent être plus fatigué qu'avant la pandémie. En 2021, l'Institut *QAPA*¹³ avait mené un sondage à propos du sommeil des français. Les résultats montraient que 82% des français estimaient avoir besoin de plus de sommeil et que 1 sur 2 pensait que le manque de sommeil altérerait la qualité de son travail. De plus, d'après un nouveau sondage publié en 2022 par l'Institut *QAPA*¹⁴, 72% des français ne dorment pas bien de façon générale. Le secteur dédié au sommeil pesait 200 millions d'euros en 2018 et affichait même une croissance de +7% entre 2019 et 2020.

3. Aspects réglementaires

3.1. Législation

Les compléments alimentaires sont soumis à une réglementation particulière à propos de leur composition, de leur étiquetage, des allégations qu'ils portent ou de la publicité et du marketing qui sont associés à ces produits. En France, c'est la *Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes* (DGCCRF) qui est chargée de vérifier que les compléments alimentaires commercialisés en France sont en règle. Cette administration veille aussi au respect des Bonnes Pratiques en matière d'Hygiène et s'assure que les compléments alimentaires ne nuisent pas à l'intégrité physique et à la santé des consommateurs et des animaux.

A la différence des médicaments, la commercialisation des CA ne passe par une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) mais repose sur une simple déclaration en ligne auprès de la DGCCRF. Seuls les CA contenant des substances ou des plantes non autorisées en France doivent faire l'objet d'une autorisation administrative de cette administration. Les contrôles sont donc à posteriori de la commercialisation. « Les compléments alimentaires ne sont soumis à aucun test d'efficacité ni d'innocuité »¹⁵.

3.2. Allégations

« Une allégation de santé est un message qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé »¹⁷.

Les allégations sont aussi très réglementées en Europe et en France. Elles sont autorisées sur la liste de la Commission Européenne. Le règlement n°432/2012 de la CE¹⁸ « contribue à atténuer les effets du décalage horaire » et au minimum 1mg par unité de prise pour porter l'allégation « réduit le temps d'endormissement ». Aucun complément alimentaire contenant de la mélatonine ne peut porter pour allégation qu'il « améliore la qualité du sommeil » ou qu'il permet de « s'endormir de manière naturelle ».

Les CA contenant de la mélatonine peuvent aussi associer des plantes médicinales. A la différence des plantes alimentaires, les plantes médicinales sont « des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ». La liste des plantes autorisées en France dans les CA est fixée par l'arrêté ministériel du 24 juin 2014¹⁹. La liste des allégations pouvant être mentionnées sur ces produits est réglementée par la DGCCRF. Par ailleurs, la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) dit que « le fait qu'une ou plusieurs plantes médicinales entrant dans la composition d'un produit ne suffit pas à conclure que ce produit est un médicament et non pas une denrée alimentaire ».

4. Les compléments alimentaires à l'officine

Le marché des compléments alimentaires à l'officine est en pleine expansion mais connaît une modification des habitudes de consommation des patients. D'après l'enquête *OpinionWay* de mars 2019²⁰, dont les résultats sont exposés par *Synadiet*, les professionnels de santé sont le levier incitatif à l'achat de ces produits dans 59% des cas.

Les chiffres clés du marché en 2023 présentés par *Synadiet* avec *IQVIA*²¹ indiquent que 54% des ventes de compléments alimentaires se font en officine (+7% par rapport à 2022). Si le domaine de la minceur est en perte de vitesse et tend à régresser (-8,4%), ceux du transit-digestion et du sommeil-humeur-stress progressent respectivement à +10,9% et à +10,1% sur la même année, tout comme les probiotiques et les compléments alimentaires dédiés à la circulation veineuse (+3,6%), à l'appareil respiratoire (+7,6%) et à la santé des femmes (+9%) (*figure 4*).

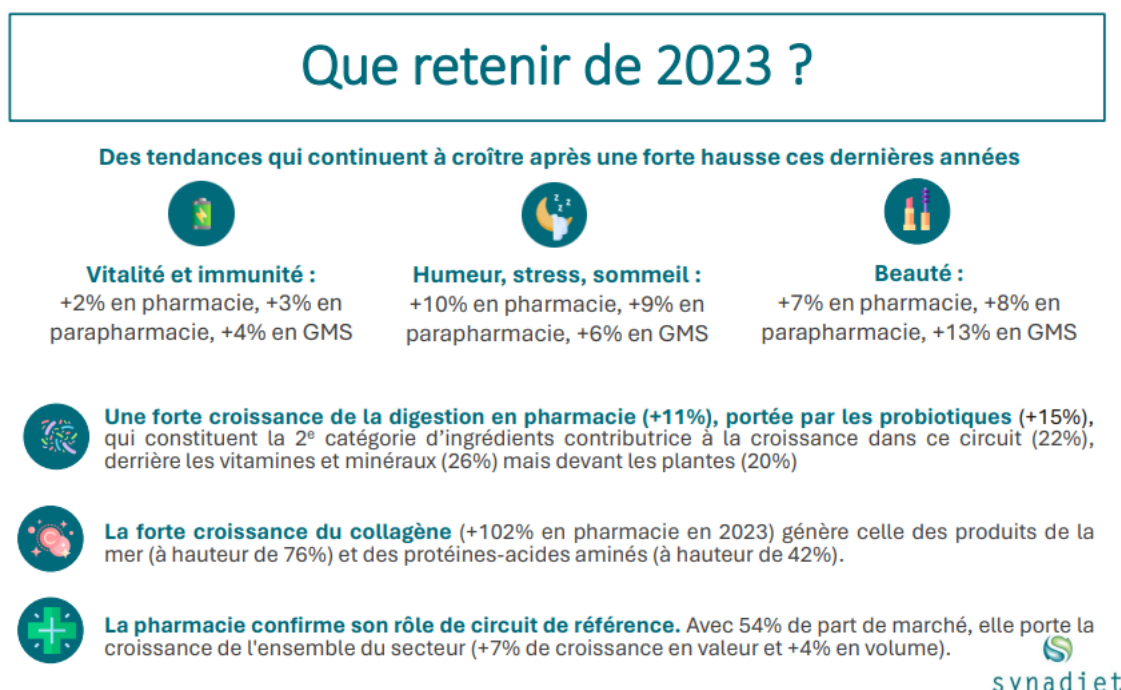


Figure 4 : Chiffres du marché 2023 des compléments alimentaires présentés par *Synadiet*/IQVIA

PARTIE II : LA MÉLATONINE

1. Définition

La mélatonine, ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine (*figure 5*), est une neurohormone identifiée en 1958. Cette hormone est synthétisée par les pinéaloctes et l'ensemble de ces cellules constituent la glande pinéale ou épiphyse. Il s'agit d'une glande endocrine dont les hormones sont secrétées dans le sang. Par ailleurs, on retrouve également d'autres localisations où elle est secrétée dont la rétine, l'intestin, la peau mais aussi les plaquettes et la moelle osseuse. Appelée «hormone du sommeil» pour son influence sur le sommeil et sur le rythme circadien, ces propriétés ont été découvertes en 1970.

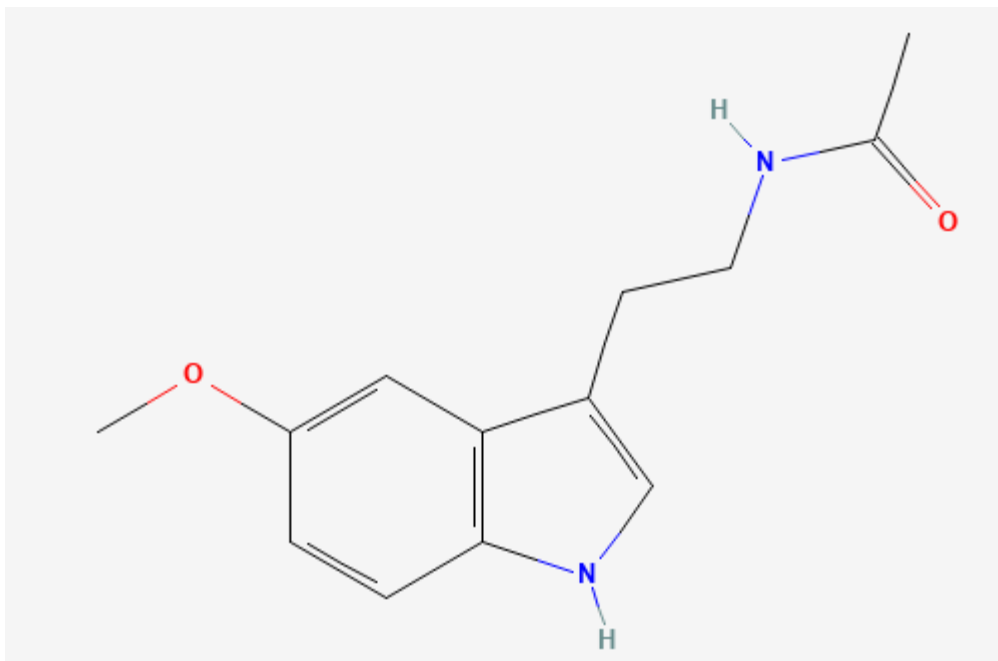


Figure 5 : Structure de la mélatonine

La mélatonine, ou N-[2-(5-méthoxy-1 H -indol-3-yl)éthyl]acétamide (nomenclature IUPAC)²², fait partie de la classe des acétamides 5.

2. Synthèse

La biosynthèse de la mélatonine (*figure 6*) comporte différentes étapes de transformation permettant à celle-ci d'être produite à partir d'un acide aminé (AA) essentiel, le tryptophane.

Cet AA est ensuite converti, par différentes enzymes telles que la L-tyrosine décarboxylase (TDC) ou la tyrosine hydroxylase (T5H), en tryptamine puis en sérotonine. Dès lors, deux voies enzymatiques permettent la conversion de la sérotonine en mélatonine par l'action de la sérotonine-N-acétyl-transférase (SNAT) ou de la acétyl-sérotonine-O-méthyl-transférase (ASMT) et de la cathécol-O-méthyl-transférase (COMT).

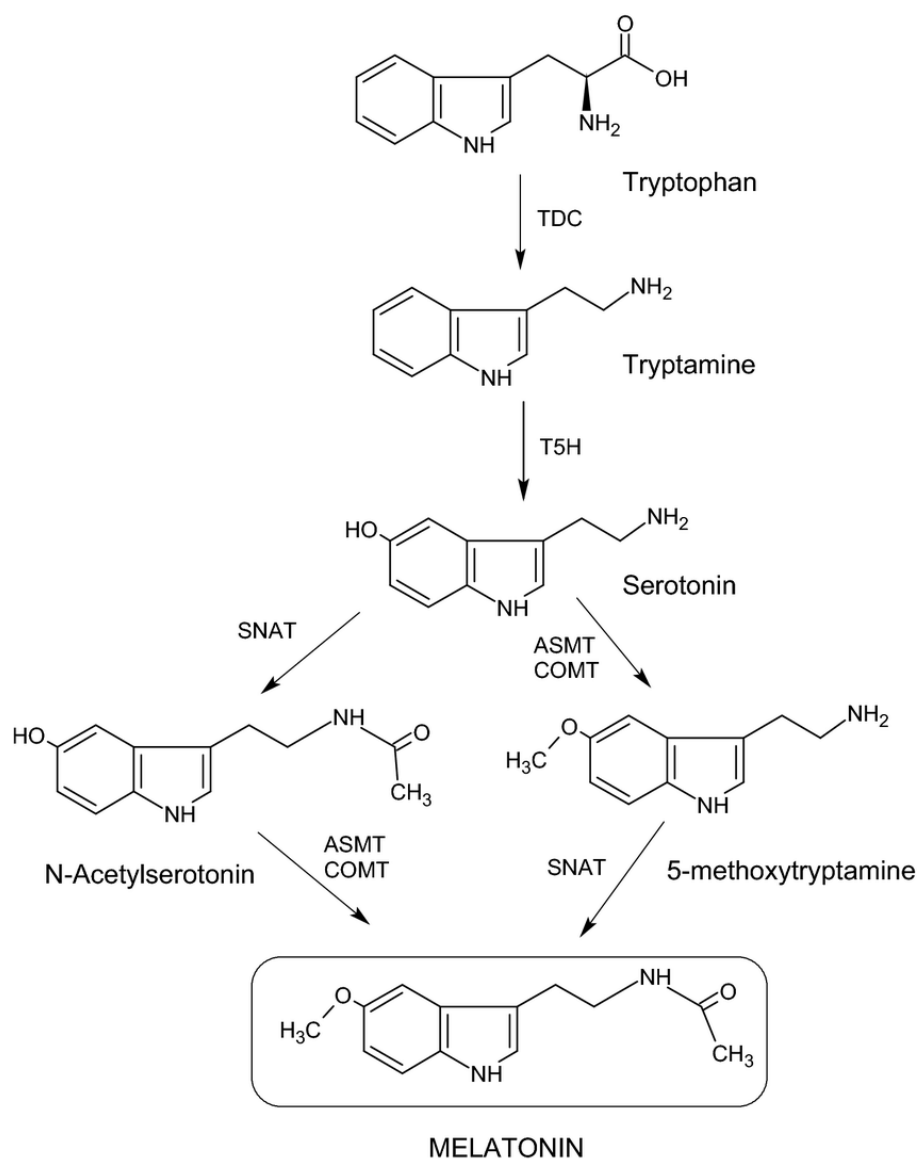


Figure 6 : Schéma de biosynthèse de la mélatonine²³

3. Propriétés

La mélatonine est une molécule aux multiples propriétés. Depuis sa découverte, de nombreuses propriétés ont été identifiées et mises en évidence. Principalement utilisées pour son action sur le sommeil, elle est capable de soulager les troubles du sommeil et de prévenir les effets du décalage horaire en permettant un endormissement plus rapide²⁴.

D'autres propriétés, moins connues, ont été démontrées dans plusieurs études. Ces études montrent que la mélatonine a un effet sur les maux de têtes et les migraines²⁵, qu'elle permet de stimuler l'immunité²⁶, de traiter la dépression saisonnière, et de lutte contre les effets du vieillissement²⁷ et de la ménopause²⁴. Elle permet également de retrouver un rythme normal lors du sevrage aux benzodiazépines hypnotiques tels que le zopiclone ou le zolpidem²⁸.

Aussi, la mélatonine a aussi une action régulatrice de la température corporelle et de la motricité intestinale. Elle possède aussi des actions vasodilatatrices, vasoconstrictrices et pro-inflammatoires²⁹.

De façon plus empirique, elle était utilisée pour diminuer le stress oxydatif nerveux dans les pathologies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer et de Parkinson³⁰.

4. Rythme circadien et impacte de la mélatonine

Aussi appelé « horloge biologique », le rythme circadien est un rythme d'une durée approximative de 24 heures qui englobe l'ensemble des processus biologiques cycliques se déroulant sur une journée³¹. Ce rythme va permettre le maintien de la périodicité de ces processus. Par ailleurs, il est influencé par plusieurs facteurs tels que l'exposition à la lumière naturelle ou synthétique et la température de l'environnement (figure 7).

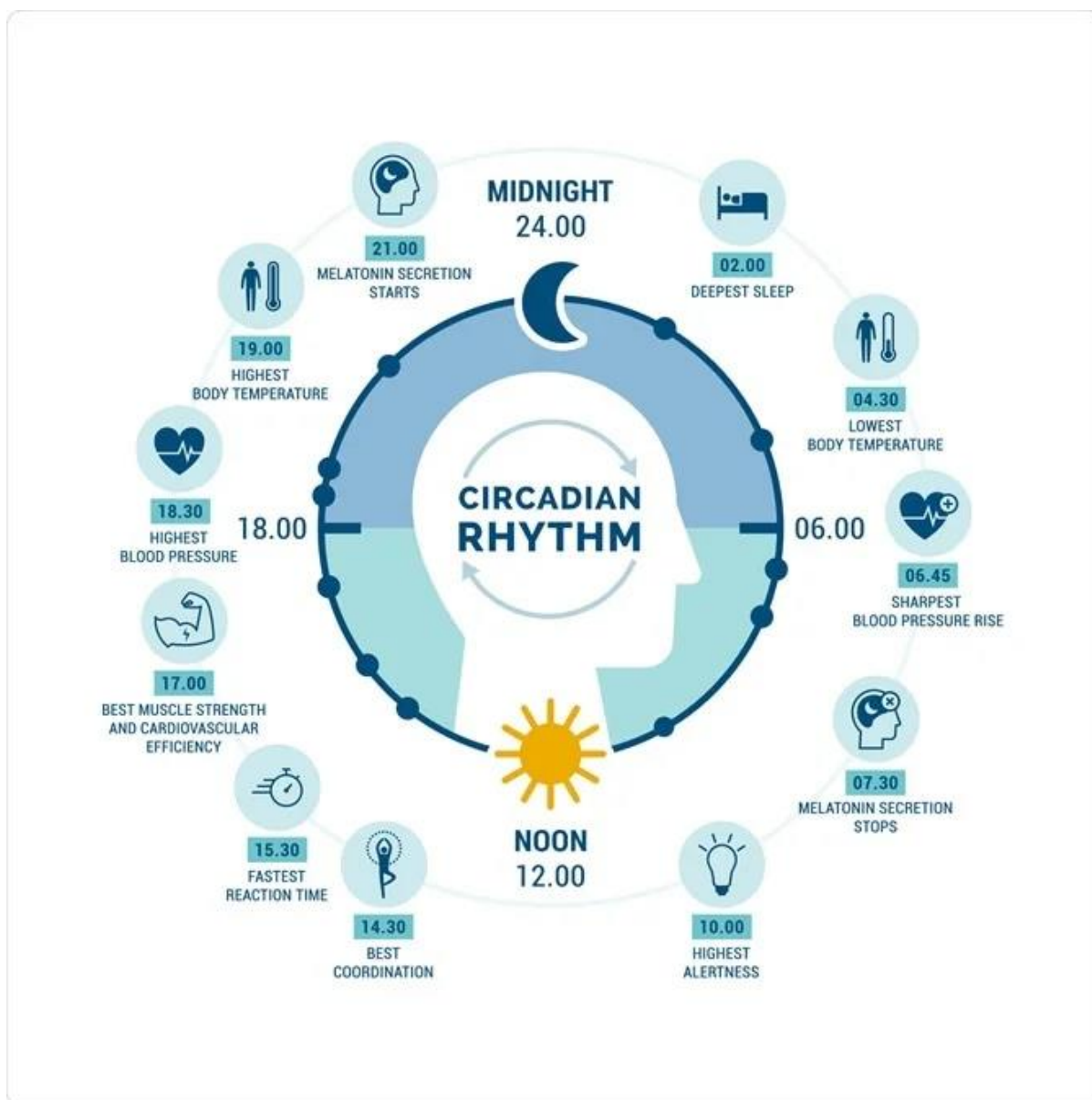


Figure 7 : Illustration du rythme circadien et des processus biologiques chez l'Homme³²

Parmi ces nombreux processus biologiques se trouve le rythme du sommeil. La mélatonine est synthétisée par l'organisme sur la base de ce rythme circadien et elle influence l'alternance entre les phases de sommeil et d'éveil, et donc la durée de chacune d'elles. La synthèse de cette hormone est circadienne : l'épiphyse va commencer à synthétiser davantage de mélatonine à partir de 20 heures de façon à déclencher l'endormissement, tandis que sa production atteindra son pic aux alentours de 4 heures du matin. Ensuite, sa synthèse va progressivement ralentir de façon à réduire sa concentration dans l'organisme pour déclencher le réveil le lendemain matin (figure 8).

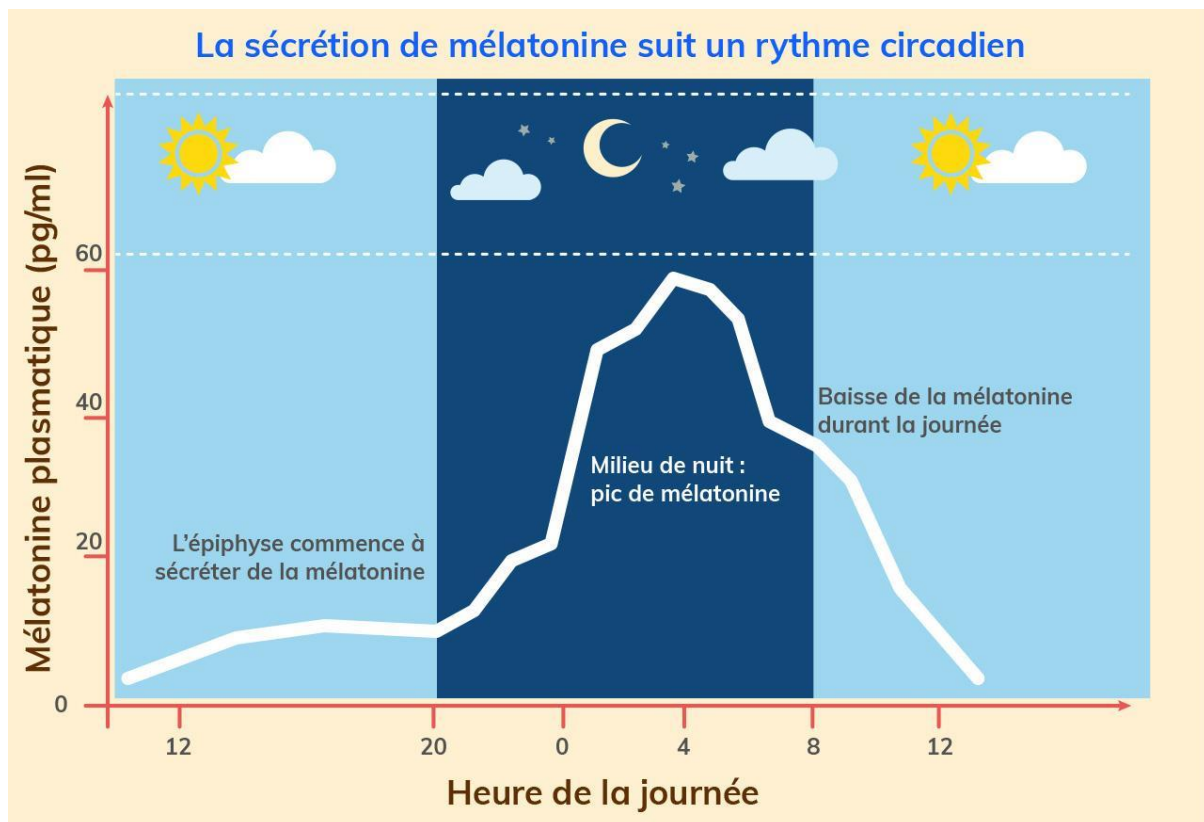


Figure 8 : Synthèse circadienne de la mélatonine

La synthèse de la mélatonine est circadienne, et elle est donc influencée par l'exposition à la lumière et à l'obscurité. Les troubles du rythme circadien, qui interviennent en cas de déphasage entre le cycle d'exposition lumière-obscurité et l'heure du coucher, sont responsables de difficultés à l'endormissement à l'heure souhaitée, à l'adaptation aux nouveaux horaires notamment en cas de travail de nuit ou de de voyage et de décalage horaire (jet-lag)³³.

Pour retrouver une synchronisation entre le rythme circadien et le cycle lumière-obscurité, il peut être conseillé un apport de mélatonine de synthèse afin d'induire l'endormissement à l'heure du coucher souhaité. La prise de mélatonine conditionnée dans une forme galénique à libération immédiate permet d'obtenir un pic de concentration de mélatonine rapidement afin de donner l'indication à « l'horloge biologique » d'entrer en phase d'endormissement et de sommeil (figure 9).

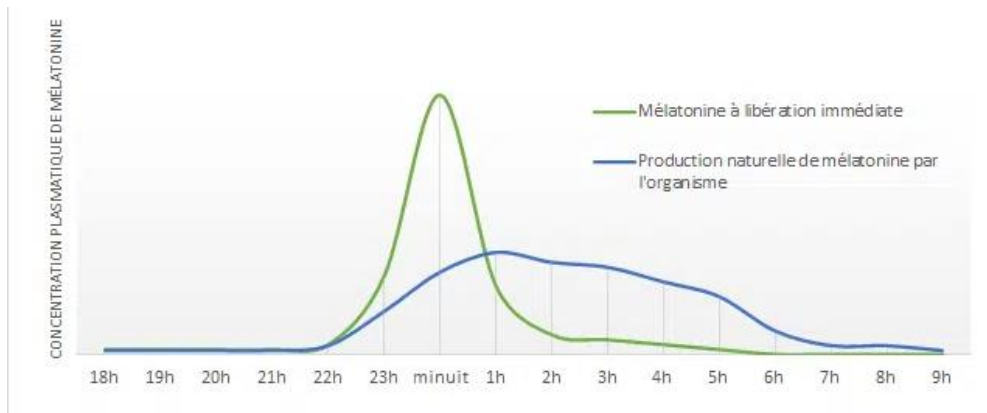


Figure 9 : Évolution de la concentration de mélatonine naturelle et de synthèse

En revanche, les troubles du rythme circadien vont s'accroître avec l'âge. Avec le vieillissement, la production de mélatonine tend à diminuer, et plus particulièrement dans la période active de la vie entre 30 et 60 ans. L'affaiblissement de la concentration en mélatonine, et plus particulièrement la nuit, accroît considérablement les troubles du sommeil dont les difficultés à l'endormissement (figure 10).

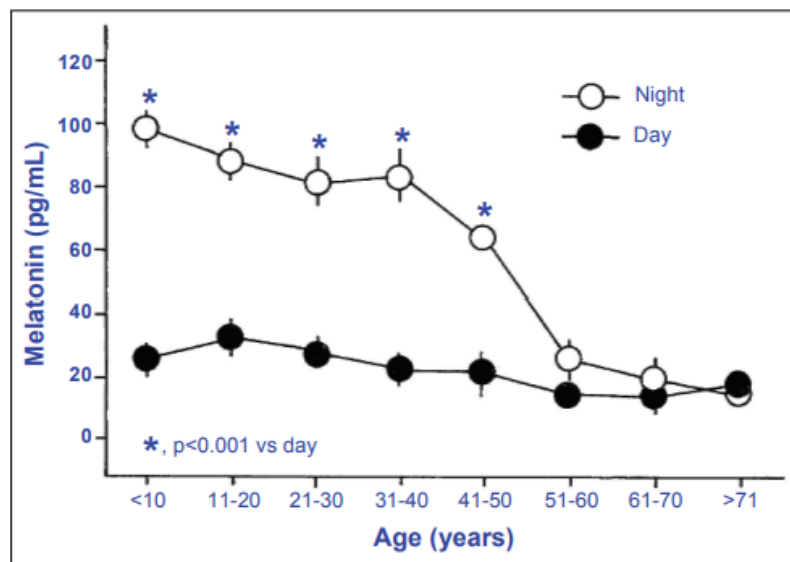


Figure 10 : Évolution de la concentration en mélatonine de jour et de nuit selon l'âge³⁴

5. Indications

La mélatonine est une molécule pour laquelle de nombreuses propriétés ont été mises en évidence. Par l'importance de celles-ci, elle est aujourd'hui utilisée pour différentes situations et plusieurs études portent sur de nouvelles applications.

En France, l'utilisation de la mélatonine est strictement encadrée par les autorités sanitaires et son autorisation de commercialisation définit les indications pour lesquelles son emploi est possible.

Concernant les deux médicaments à base de mélatonine, leur usage est restreint uniquement aux patients répondant à plusieurs critères.

De fait, le *Slenyto*[®] (mélatonine à libération prolongée, 1 ou 5mg) est indiqué pour le traitement de l'insomnie, dont seuls les enfants et les adolescents ayant entre 2 et 18 ans et présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis peuvent en bénéficier, lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes.

Le *Circadin*[®] (mélatonine à libération prolongée dosée à 2mg) est lui indiqué pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité, et uniquement en monothérapie, pour les patients à partir de 55 ans.

De fait, les médicaments à base de mélatonine et commercialisés en France ne sont pas indiqués pour les patients ayant entre 18 et 55 ans.

En revanche, les compléments alimentaires ne répondent pas aux mêmes contraintes réglementaires que les médicaments et peuvent donc être commercialisés pour toute la population. Toutefois, la réglementation des compléments alimentaires impose un cadre aux allégations portées sur leurs conditionnements : seules deux allégations peuvent être apposées sur les CA contenant de la mélatonine⁸ : contribue à réduire le temps d'endormissement et contribue à atténuer les effets du décalage horaire.

6. Métabolisation et élimination

La mélatonine se distribue dans de nombreux tissus. En capacité de se lier aux protéines plasmatiques (PP) dont l'albumine et acide α 1-glycoprotéine à hauteur de 50 à 60% ainsi qu'aux lipoprotéines de haute densité (HDL), la mélatonine diffuse vers le cerveau en franchissant la barrière hémato-encéphalique. Ses liaisons aux PP et aux HDL lui permettent une diffusion notamment vers de nombreux fluides corporels tels que la salive, l'urine, le lait maternel, la bile ou les liquides amniotique, céphalorachidien, séminal et synovial.

La mélatonine est métabolisée par différentes voies. Ces réactions se produisent dans le foie. Plusieurs enzymes interviennent dans ces réactions, permettant l'obtention de nombreux métabolites et par l'intervention de plusieurs intermédiaires. Toutefois, une voie est très largement majoritaire puisque la mélatonine est métabolisée entre 70 et 80% en sulfate de 6-hydroxymélatonine (*figure 11*).

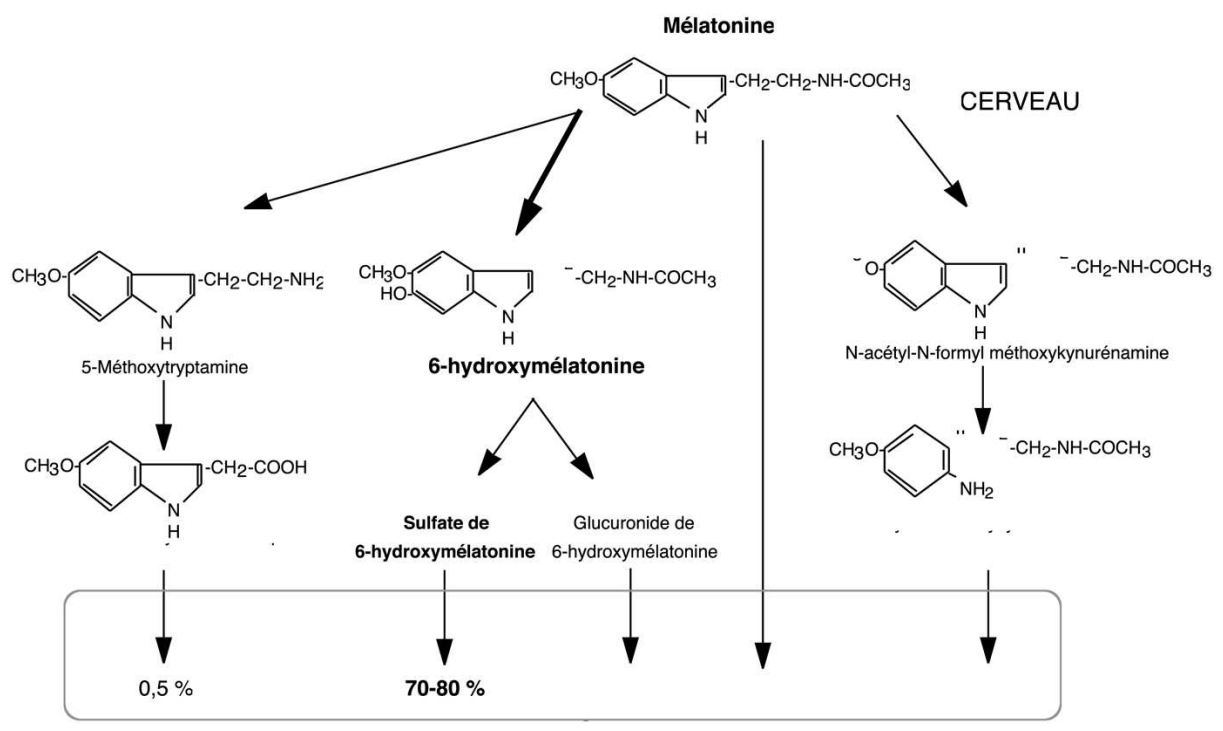


Figure 11 : Métabolisme de la mélatonine

La demi-vie de la mélatonine est évaluée entre 20 et 50 minutes selon les individus. Une fois sous forme de sulfate de 6-hydroxymélatonine, elle est éliminée dans les urines.

7. Les compléments alimentaires à base de mélatonine

En réponse à une demande très importante et grandissante des patients pour trouver une solution améliorant leur sommeil, les laboratoires pharmaceutiques proposant des compléments alimentaires à base de mélatonine sont de plus en plus nombreux. Par conséquent, les solutions proposées se démarquent entre-elles par leur composition, mélatonine seule ou associée, par les dosages des différentes substances présentes dans leurs compositions, mais aussi par la multitude de formes galéniques commercialisées à ce jour.

7.1. La mélatonine seule

Une partie des compléments alimentaires contiennent de la mélatonine seule, à différents dosages. Ces dosages vont de 0,5mg à 1,9mg par unité de prise puisque la législation en France interdit la commercialisation de la mélatonine sous forme de complément alimentaire au-delà de 1,9mg.

7.2. La mélatonine associée

Les compléments alimentaires associant de la mélatonine à des plantes médicinales sont aussi nombreux sur le marché. Si la majorité des compléments alimentaires se concentre sur une association à une liste précise de plantes médicinales, de nombreuses spécialités intègrent dans leur composition des plantes ou des nutriments moins connus pour leurs indications.

Parmi les plantes majoritairement utilisées, on retrouve la Valériane (*Valeriana officinalis*), le Pavot de Californie (*Eschscholtiza californica*), la Mélisse (*Melissa officinalis*) ou encore la Passiflore (*Passiflora incarnata*). Moins couramment, on peut aussi avoir la présence d'Aubépine (*Crataegus laevigata*), de Tilleul (*Tilia*), de Camomille (*Anthemis nobilis*), de Lavande (*Lavandula*), de Matricaire (*Matricaria chamomilla*) mais aussi de Ballote noire (*Ballota nigra*) et de Houblon (*Humulus lupulus*). Certains compléments peuvent associer la mélatonine à des nutriments tels que le magnésium marin, la vitamine B6 ou encore le GABA et le tryptophane.

L'usage de ces plantes médicinales et de ces nutriments est réglementé respectivement par la *Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes* (DGCCRF) et par l'Union Européenne. Les allégations pouvant être indiquées en cas de leur présence dans la composition sont très réglementées, la liste étant fixée par la DGCCRF. Par ailleurs, la teneur en nutriment est réglementée selon les apports journaliers et les allégations pouvant être associées dépendant de la teneur fixée dans ces compléments alimentaires.

7.3. Les formes galéniques commercialisées

Les compléments alimentaires se différencient également selon leur forme galénique. Une multitude sont commercialisées en France : on retrouve principalement les comprimés et les gélules.

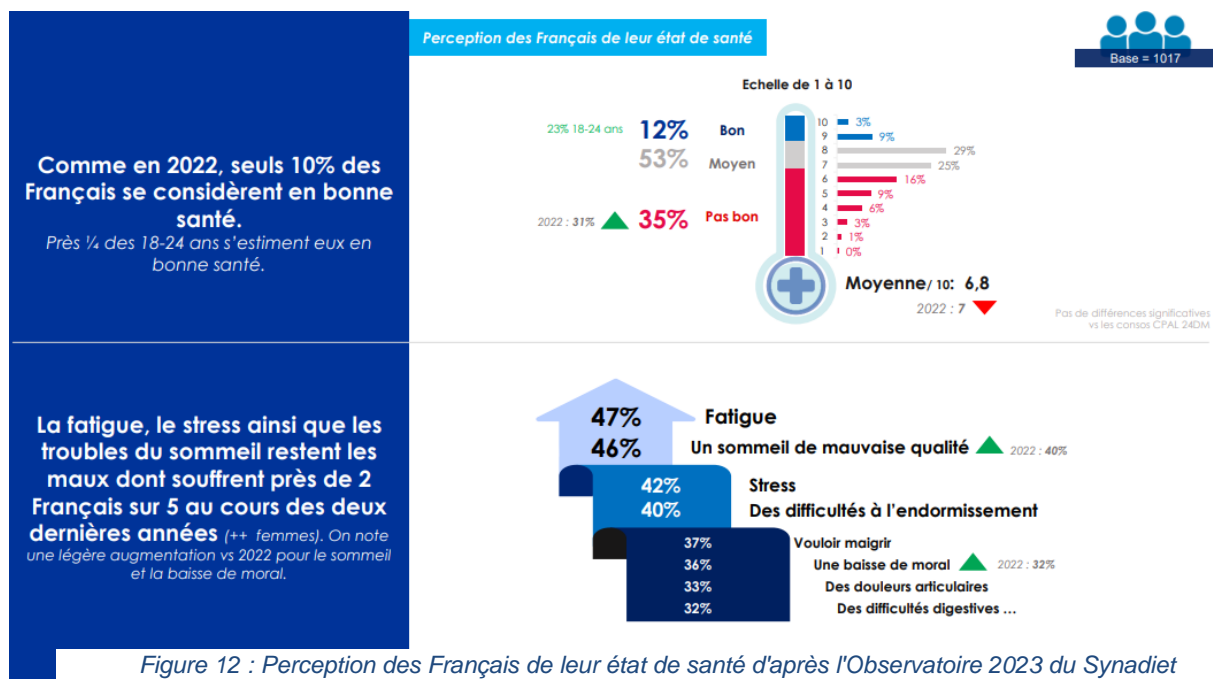
En revanche, depuis quelques années, de nouvelles formes galéniques sont en plein essor et connaissent une popularité croissante auprès des patients. Les « gummies » sont une nouvelle forme galénique particulièrement populaire : esthétiquement et gustativement proche d'un bonbon, elle se démarque des formes galéniques traditionnelles et attirent une population qui recherche une prise plus ludique et éloignée du médical, au risque de banaliser la prise de ces compléments alimentaires et de minimiser ou d'oublier les risques associés à leur prise. Parmi les autres formes un peu plus conventionnelles, on retrouve les films orodispersibles, les sticks contenant de la poudre ou des granulés orodispersibles, les gouttes buvables, les ampoules buvables, les capsules ainsi que les sprays buccaux. Les tisanes sont aussi commercialisées pour les produits associant de la mélatonine à des plantes médicinales.

Enfin, ces formes se distinguent entre elles par la libération de la mélatonine contenue. Certains compléments alimentaires sont à libération immédiate et ventent un effet « plus rapide » liée à une absorption rapide de la mélatonine. D'autres compléments alimentaires proposent une libération prolongée pour un effet « plus durable » liée à une diffusion et une absorption plus progressive dans les heures qui suivent la prise. Par ailleurs, les dosages associés à ces différentes formes de libération varient selon les spécialités en vente. Ainsi, on peut retrouver des formes dites « flash » avec les concentrations de mélatonine pouvant aller de 1mg par unité de prise à 1,9mg. Concernant les formes à libération prolongée, la concentration de mélatonine s'établit davantage autour de 1,9mg de mélatonine par unité de prise, bien que certaines spécialités puissent proposer une forme à libération prolongée contenant 0,5 à 1mg de mélatonine.

8. L'automédication à l'officine

Les ventes en libre accès de ces compléments alimentaires à l'officine sont importantes. D'après le sondage *Harris Interactiv* pour *Synadiet* en 2022³⁵, « 59% des Français affirment consommer des compléments alimentaires et 75% des répondants disent consommer plusieurs fois par an ces produits ». Ces chiffres importants s'expliquent en partie par la perception de ces produits par les consommateurs : ils sont perçus « naturels » (80%), par ailleurs critère de choix n°1 des consommateurs : « français » (67%) ; « bio » (53%).

L'Observatoire 2023 publié par *Synadiet*³⁶ met en évidence la perception de l'état de santé des français selon eux. De ces résultats ressortent 3 grandes lignes : 47% des répondants se perçoivent « fatigués », 46% affirment avoir un « sommeil de mauvaise qualité » et 40% constatent une « difficulté d'endormissement ». Par ailleurs, 35% des répondants consomment des compléments alimentaires pour le sommeil et la relaxation (*figure 12*).



Les solutions dispensées sur conseil à l'officine dans le cadre de troubles du sommeil sont nombreuses. Allant de simples mesures hygiéno-diététiques à des solutions allopathiques comme l'utilisation de doxylamine, il est possible de trouver d'autres solutions telles que l'homéopathie, la gemmothérapie, l'aromathérapie ou la phytothérapie.

Néanmoins, l'engouement pour les compléments alimentaires contenant de la mélatonine est beaucoup plus important que pour les autres produits. Cette demande croissante pour la mélatonine n'est pas sans conséquence puisque le conseil est davantage orienté vers ces thérapeutiques. Ce phénomène peut s'expliquer notamment par le statut particulier de la mélatonine. Largement commercialisée en France sous forme de compléments alimentaires, elle échappe à la réglementation plus stricte des médicaments, notamment en matière de publicité. Le marché des compléments alimentaires secteur stress-humeur-sommeil est en forte progression depuis quelques années, et plus particulièrement depuis la pandémie liée au virus Sars-CoV-2. Les intérêts pour ce marché sont majeurs puisqu'il pèse pour près de 200 millions d'euros en 2018 en pharmacie et parapharmacie, imposant ce secteur comme le troisième en officine (35% des occasions de consommation), devancé respectivement par les secteurs immunité (45%) et vitalité-énergie (43%).

Ainsi, les laboratoires commercialisant ces compléments alimentaires peuvent diffuser très largement de la publicité pour leurs produits et exposer toute la population en multipliant les supports marketings : diffusion à la télévision ou sur la radio, dans les magazines, journaux, revues et sur internet par le biais des réseaux sociaux ou en s'offrant des espaces publicitaires sur des sites internet (*figure 14, 15*). Certains laboratoires proposent par ailleurs des échantillons gratuits, récupérables en pharmacie ou directement à commander via internet (*figure 13*). Des bons de réductions pour ces mêmes produits peuvent aussi être trouvés sur internet (*figure 14*). La réglementation n'interdisant pas la vente libre en ligne, on retrouve aussi des compléments alimentaires à base de mélatonine sur des sites de e-commerces ou sur des sites de parapharmacie et de pharmacie en ligne.

Le texte promotionnel proposé par les laboratoires et venant accompagner ces produits peut aussi être impartial et favoriser des abus (*figure 16*).



Figure 13 : Offre pour récupérer gratuitement en ligne un échantillon de complément alimentaire à base de mélatonine par le biais d'un site internet de bons d'achats et de réductions



Figure 14 : Publicité pour une offre commerciale publiée par une pharmacie sur le réseau social Facebook

Pour vous ▾

pghealthfrance
Sponsorisé

ZzzQuil®
SOMMEIL

#1
des gommages sommeil
en pharmacie*

ZzzQuil®
SOMMEIL

AIDE À S'ENDORMIR VITE
Mélatonine
Vitamine B6, Valériane, Camphre, L-tryptophane
SANS SOMNOLENCES AU RÉVEIL
SANS DÉPENDANCE

Achetez maintenant

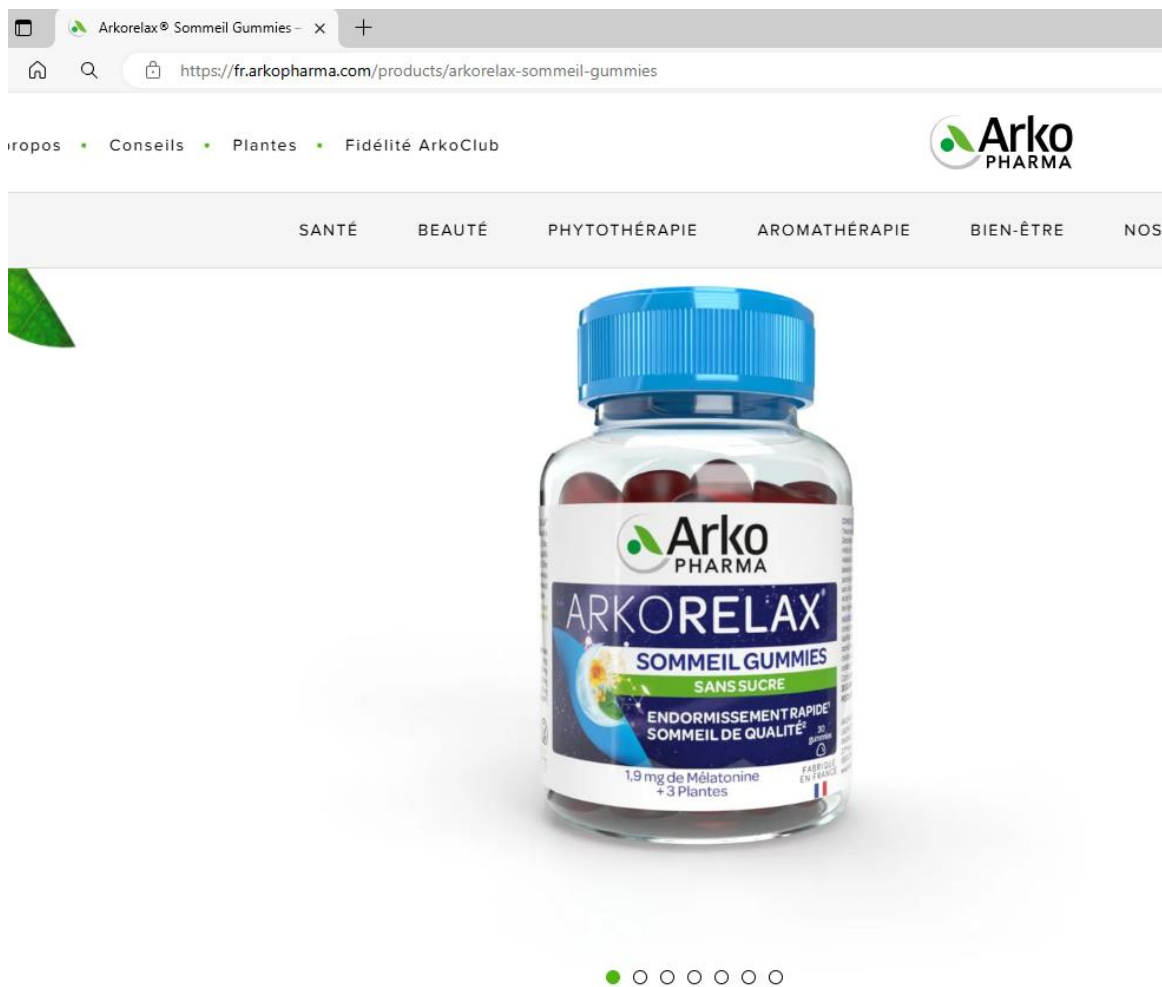
Complément alimentaire. La mélatonine aide à réduire de temps d'endormissement.
Réserve à l'adulte – Disponible uniquement en pharmacie et en parapharmacie
 *CVA – Pharmacie Pharmisrend – marché de l'endormissement (classes 13 SECATINS, MOO FIC – JUMELU) en pharmacie en France – CVA Février 2022 – en volume et valeur.

Pour votre santé, mangez au moins cinq fruits et légumes par jour.
www.mangerbouger.fr

En savoir plus >

284 445 vues
 Voir les 13 commentaires

Figure 15 : Publicité d'un laboratoire pharmaceutique publiée sur le réseau social Instagram



Description

Vous recherchez une solution agréable et rapide pour retrouver un sommeil de qualité ?

Les délicieuses Gummies Arkorelax® Sommeil sans sucre sont une solution plaisir, saine et pratique pour vous aider à vous endormir plus rapidement et à améliorer la qualité de votre sommeil.

Figure 16 : Capture d'écran du site d'un laboratoire commercialisant des gummies à base de mélatonine avec la description "Les délicieuses Gummies"

Les risques d'effets indésirables potentiels sont possibles et non véritablement pris en compte puisqu'à ce jour, une partie des ventes de ces produits se passe sans avis d'un professionnel de santé. Toutefois, il faut noter que les premières ventes ont davantage lieu dans une pharmacie. 50% des ventes se font à ce jour en pharmacie. Néanmoins, les habitudes de consommation documentées par l'Observatoire 2023 du *Synadiet* montre que les consommateurs réguliers se tournent vers plusieurs circuits de distribution, notamment vers internet (30% de ces consommateurs réguliers). L'absence d'avis d'un professionnel pour l'initiation d'un traitement ou pour son renouvellement et sa réévaluation favorise le mésusage et majore le risque de survenue d'une intoxication à la mélatonine.

9. Les effets indésirables et les intoxications à la mélatonine

9.1. Définition et déclaration

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse)³⁷. Un effet indésirable grave est un effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale³⁸.

Les effets indésirables suspectés d'être dû à un médicament doivent être déclarés par les professionnels de santé (obligatoire pour médecins, pharmaciens, sage-femmes et chirurgiens-dentistes) lorsqu'ils en prennent connaissance. Les effets indésirables doivent être déclarés auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent par différents moyens laissés au choix du déclarant (courrier, fax, portail du ministère, téléphone...).

Les notifications d'effets indésirables étant très nombreuses, chaque famille de produits médicaux est suivie par un dispositif de surveillance différent : les médicaments par la pharmacovigilance ; les dispositifs médicaux par la matériovigilance ; les produits pour les biologies (organes, tissus, cellules et dérivés issus du corps humain et dispositifs médicaux les incorporant) par la biovigilance ; les produits sanguins labiles par l'hémovigilance ; les gamètes, embryons et tissus germinaux par l'AMP vigilance ; les matériaux et produits d'examen par la réactovigilance ; les cosmétiques par la cosmétovigilance ; les substances ou plantes ayant un effet psychoactif par l'addictovigilance ; l'exposition accidentelle ou non intentionnelle d'un patient aux rayonnements ionisants survenant dans le cadre d'une prise en charge, d'un suivi thérapeutique ou d'un acte à visée diagnostic par la radiovigilance.

Les compléments alimentaires font l'objet d'une surveillance depuis 2009 par l'*Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (ANSES) par le biais du dispositif de nutrivigilance. Ce dispositif a pour objectif d'améliorer la sécurité des consommateurs par identification d'éventuels effets indésirables liés à leurs consommations. Ce dispositif concerne les compléments alimentaires, les aliments et boissons enrichis, les nouveaux aliments et nouveaux ingrédients ainsi que les produits qui sont destinés à l'alimentation d'une population particulière tels que les préparations pour les nouveau-nés ou les produits pour les patients atteints de troubles métaboliques et de dénutrition.

A ce jour, le dispositif de nutrivigilance a recueilli plus de 5000 déclarations d'effets indésirables à propos des différents CA, avec une moyenne de 1000 déclarations par an sur les dernières années. Ces déclarations peuvent émaner de professionnels de santé, des fabricants et distributeurs ou directement des consommateurs. La déclaration s'effectue par le biais d'un portail en ligne sur le site internet de l'agence (www.nutrivigilance-anses.fr). L'ANSES, après avoir étudié la déclaration d'effet indésirable, peut alerter les pouvoirs publics en cas d'imputabilité dite « forte » afin de mettre en place des actions pour contrôler, modifier ou procéder au retrait du produit concerné.

L'ANSES produit également des recommandations après études de certaines molécules ou produits afin de réduire les risques. En 2018, l'agence a publié un rapport consécutif à la déclaration de plusieurs effets indésirables (90 cas), recommandant ainsi à certaines populations d'éviter l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine. Ce rapport remet en question la place de la mélatonine sur le marché des compléments alimentaires, notamment pour les formes proposant des doses très similaires aux médicaments (1,9mg versus 2mg).

9.2. Épidémiologie

En France, les cas d'intoxication à la mélatonine sont recensés par plusieurs agences selon le statut du produit suspecté : l'ANSM recense par ses dispositifs de pharmacovigilance et de toxicovigilance les signalements associés aux médicaments tandis que l'ANSES recense par son dispositif de nutrivigilance les signalements associés aux compléments alimentaires.

L'avis de l'ANSES de 2018³⁹ portant sur les « risques liés à la consommation de CA contenant de la mélatonine » rapporte qu'entre 1988 et 2016, l'ANSM a reçu par son dispositif de pharmacovigilance 200 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de médicaments contenant de la mélatonine. Ce rapport indique aussi que le dispositif de toxicovigilance a recensé 46 cas liés à l'usage de la mélatonine dont 26 étaient associés à une tentative de suicide avec ingestion de plusieurs autres substances médicamenteuses. Parmi les 20 autres cas rapportés, 11 cas étaient consécutifs à l'usage de mélatonine seule (dont 8 à posologie normale et 3 à des doses supérieures aux recommandations de l'ordre de 10-12mg). Au contraire, 9 cas sont inhérent à un usage régulier de la mélatonine associée à d'autres substances, principalement aux neuroleptiques et aux antipsychotiques.

Le dispositif de nutrivigilance relève 90 cas signalés pour la période 2009-2017. Seuls 19 d'entre eux, suffisamment documentés et complets pour être analysés par l'ANSES, ont fait l'objet d'une procédure d'imputabilité. Les patients ont entre 31 et 89 ans. Les résultats révèlent que l'imputabilité de la mélatonine dans le signalement est « vraisemblable » pour 11 cas, « possible » dans 6 cas, « douteux » pour 1 et « exclue » pour 1.

Les signalements sont en revanche beaucoup plus importants aux Etats-Unis, et particulièrement concernant les enfants. Les centres antipoison relatent plus de 260.000 cas d'ingestions par les enfants pour la période 2012-2017⁴. Ce nombre important de signalement est d'autant plus inquiétant puisqu'il a été multiplié par plus de 6 en moins de 10 ans.

9.3. Principaux effets indésirables répertoriés

La mélatonine peut induire de nombreux effets indésirables. Ceux-ci peuvent être généraux et de faible gravité (fatigue, bouffées de chaleur, céphalées...), mais peuvent aussi être plus sévères (hypertension artérielle, dyspnée neutropénie...). Les monographies des médicaments *Circadin*^{®40} et *Slenyto*^{®41} listent les effets indésirables mis en évidence pendant les essais cliniques et par le système de pharmacovigilance :

- Généraux : fatigue, obnubilation, épistaxis, gonflement du visage, sécheresse buccale
- Vasculaire : hypertension artérielle, bouffées de chaleur
- Système nerveux : somnolence, céphalée, migraine, endormissement soudain, épilepsie, déficit visuel, sensation vertigineuse, léthargie, désorientation
- Psychiatrique : saut d'humeur, agressivité, irritabilité, anomalie du comportement, dépression, cauchemars, agitation, anxiété, confusion
- Système digestif : perte d'appétit, constipation, douleurs abdominales, nausées, dyspepsies, crampes d'estomac
- Cutanés et muqueuses : lésions cutanées, rash, éruption, ulcération buccale, prurit, sueurs, nocturnes, dermatite
- Système respiratoire : dyspnée
- Hématologie : neutropénie

Toutefois, tous ces effets indésirables (graves ou non graves) sont évalués dans les RCP de ces deux médicaments comme peu fréquents (≥ 1 cas/1 000, <1 cas/100) ou rares (≥ 1 cas/10 000, <1 cas/1 000).

9.4. Symptomatologie

La symptomatologie d'un surdosage ou d'une intoxication à la mélatonine dépend de plusieurs paramètres : état de santé du patient, quantité absorbée, variabilité individuelle de tolérance et de réponse physiologique.

L'utilisation très importante de la mélatonine permet à ce jour de connaître les principaux effets indésirables consécutifs à son utilisation. On retrouve principalement des céphalées, des vertiges et de la somnolence, des migraines mais aussi des cauchemars, de l'irritabilité et des tremblements. Des troubles gastro-intestinaux peuvent aussi se manifester, tels que des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Néanmoins, d'autres effets indésirables notifiés peuvent être plus inquiétants comme un syndrome dépressif transitoire ou une hypotension.

Toutefois, les études^{42,43} se veulent rassurantes quant à la quantité de mélatonine absorbée pouvant avoir un effet toxique chez un sujet adulte sain n'entrant pas dans les populations à risque. En effet, les doses létales sont particulièrement importantes : la dose létale tuant 50% (DL₅₀) des rats est de 3200mg/kg et de 1250mg/kg pour la souris par voie orale. La limite réglementaire concernant les dosages de mélatonine dans les compléments alimentaires permet de limiter ce risque puisqu'il faudrait une quantité très importante de comprimés, gummies, gouttes ou autres formes pour obtenir une DL₅₀ chez l'Homme. La RCP du *Circadin*[®] indique que « d'après la littérature, l'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif »⁴⁴.

9.5. Diagnostic

Le diagnostic d'une intoxication par surdosage en mélatonine repose sur plusieurs éléments. Pour commencer, un entretien sera réalisé afin de prendre connaissance des produits que le patient consomme habituellement ou qu'il a consommé dernièrement (médicaments, compléments alimentaires, produits alimentaires, autres substances), de la dose ingérée et du moment de prise. Si l'individu n'est pas conscient, son entourage pourrait être interrogé.

A ce jour, il n'existe pas de dosage en routine de la mélatonine. Toutefois, il peut être sous-traité à des laboratoires privés^{45,46,47,48} pour identifier une perturbation du rythme circadien ou pour le diagnostic du pinéalome (tumeur de la glande pinéale). Cet examen n'est pas pris en charge. Le dosage de la mélatonine existe aussi de façon expérimentale.

Des analyses peuvent être réalisées sur différents produits biologiques. On peut analyser les urines du patient ou son sang (plasma ou sérum) afin de déterminer la quantité de mélatonine présente dedans. Pour ce faire, on peut utiliser la méthode par dosage radio-immunologique pour ces deux types d'échantillons. On peut utiliser pour le sang d'autres techniques diagnostic comme la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou la spectrométrie de masse (SM). Ces techniques permettent d'identifier et de quantifier la mélatonine dans l'échantillon recueilli, même à l'état de trace. Les composants se trouvant dans l'échantillon vont migrer très progressivement sur une colonne, à vitesses différentes ce qui va permettre leur séparation puis leur identification par étude du spectre qui va être généré.

9.6. Prise en charge

La prise en charge des patients en état de surdosage ou d'intoxication par la mélatonine repose essentiellement sur une prise en charge symptomatique. A ce jour, il n'existe pas d'antidote de la mélatonine. Il n'y a pas de traitement particulier nécessaire à la prise en charge⁴⁰.

En revanche, d'après les signalements présentés par les agences sanitaires, les surdosages volontaires de mélatonine sont souvent associés à des surdosages d'autres médicaments, principalement des antidépresseurs, des anxiolytiques ou des hypnotiques³⁹. La prise en charge devra donc être adaptée au cas par cas notamment par utilisation d'antidotes spécifiques tel que le flumazénil⁴⁹ (*Anexate*®) pour les intoxications conséquentes à la consommation de benzodiazépines.

Le lavage gastrique pourrait être une solution. Le traitement consiste à une décontamination digestive par lavage gastrique⁵⁰ avec un tube de *Faucher* (*figure 17*) : il s'agit de remplir l'estomac avec de l'eau puis de l'évacuer par une technique de « siphonnage » de façon à extraire la mélatonine ingérée. Il est aussi possible de recourir à l'utilisation du charbon activé ce qui permet de réduire l'absorption de celle-ci. Néanmoins, ces méthodes nécessitent de se trouver à moins de 2 heures après l'heure d'ingestion des substances, dans le cas contraire elles ne pourront être utilisées en raison de la vidange gastrique qui sera intervenue entre-temps.

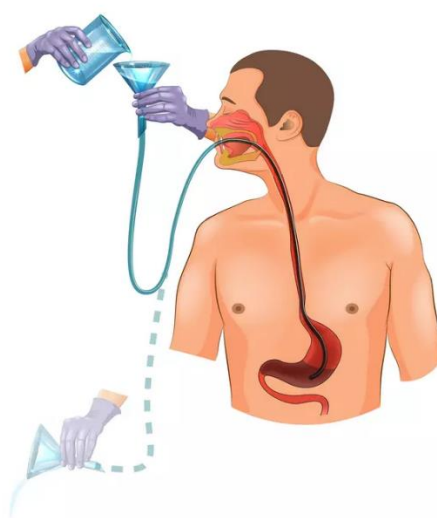


Figure 17 : Dessin expliquant le principe du lavage gastrique⁵¹

PARTIE III : ÉTUDE

1. Objectifs de l'étude

Les compléments alimentaires à base de mélatonine sont aujourd'hui très populaires, notamment à l'officine. Comme le montrent les chiffres clés commerciaux présentés dans la première partie de ce travail, les ventes sont importantes et ce secteur ne cesse de croître chaque année. Cette augmentation de la consommation de mélatonine accroît l'exposition à cette substance et est corrélée à une augmentation des déclarations d'effets indésirables et de signalements de cas d'intoxications. Dès lors, il est nécessaire de bien connaître la mélatonine, ses usages et indications ainsi que ses effets indésirables. Les professionnels de santé doivent aussi avoir connaissance des populations pour lesquelles les compléments alimentaires à base de mélatonine sont indiqués ou déconseillés.

Par conséquent, les objectifs de cette étude sont multiples :

Objectif principal

- Étudier le comportement des professionnels en pharmacie d'officine envers ces CA

Objectifs secondaires

- Évaluer les connaissances des professionnels de la pharmacie d'officine à propos de la mélatonine commercialisée sous forme de CA : populations cible et à risque, recommandations et indications, effets indésirables, formes galéniques proposées et pouvant être à risque
- Recueillir leur opinion et leur ressenti concernant l'aspect réglementaire français

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériels : élaboration du questionnaire

Pour cette étude, un questionnaire a été réalisé et destiné à être accessible en ligne. Celui-ci comporte quatre parties : les parties 1 et 2 répondent à l'objectif principal de l'étude (étudier le comportement des professionnels envers ces CA), la partie 3 répond à l'objectif secondaire d'évaluer la connaissance des professionnels à propos de la mélatonine commercialisée sous forme de CA, et la partie 4 répond à un autre objectif secondaire (recueillir l'opinion et le ressenti des professionnels sur l'aspect réglementaire français encadrant les CA à indication thérapeutique).

Le questionnaire a été préalablement testé par 20 personnes avant sa publication en ligne : 10 personnes n'ayant aucune formation en sciences pharmaceutiques ont d'abord lu et testé le questionnaire pour assurer la compréhension du texte et pour vérifier son bon déroulement sur le site ; 10 autres personnes issues de la filière pharmaceutique ont lu, testé et suggéré des modifications pour assurer la bonne compréhension des questions par les professionnels. Certaines questions ont donc été modifiées (précisions apportées dans les réponses proposées, reformulation de l'intitulé de certaines questions pour assurer une meilleure compréhension de celle-ci (« symptômes d'un surdosage » remplacé par « effets indésirables »). Au total, il y a eu 2 versions du questionnaire : une première réalisée seule sans relecture, puis une seconde après ajustements consécutifs aux remarques rapportées par ces 20 personnes (annexe en page 81).

2.1.1. Profil des répondants (partie 1)

Cette partie repose sur quatre questions à choix simple et unique, permettant de connaître le profil des professionnels qui participent à cette étude. Les questions permettent de recueillir la profession (pharmacien, étudiant en pharmacie, préparateur), la tranche d'âge (18-25 ; 25-40 ; 40-55 ; plus de 55 ans), la région d'exercice ainsi que la typologie de l'officine (campagne, quartier ou galerie marchande). En connaissant la profession, on pourra différencier les réponses et étudier s'il y a des divergences selon celles-ci.

2.1.2. Marché des compléments alimentaires à base de mélatonine (partie 2)

Cette seconde partie est composée de six questions : nombre de spécialités référencées (choix simple sur une échelle allant de 0 à 10 et plus), tendance des ventes de ces spécialités (choix simple : progression, régression ou stable) et formes galéniques référencées (choix multiples entre plusieurs formes et possibilité de proposer une forme non listée). Ces trois questions permettront de connaître la place et le poids qu'on ces CA dans les officines des répondants.

Les deux questions suivantes portent davantage sur le profil des demandeurs au comptoir (classer de 1 le plus à 4 le moins demandeur, les différentes populations allant des jeunes enfants aux adolescents, adultes et personnes âgées), ainsi que sur les solutions conseillées par les professionnels (choix simple pour la solution la plus conseillée en cas d'insomnies et d'endormissement tardif). Enfin, la dernière question est à choix simple et permettra de savoir si le conseil d'un CA contenant de la mélatonine est davantage consécutif à une demande directe du patient ou au conseil apporté au comptoir.

2.1.3. Connaissance de la mélatonine (partie 3)

Trois questions complètent cette troisième partie du questionnaire. Elles permettent d'évaluer la connaissance des professionnels sur la mélatonine commercialisée dans les compléments alimentaires.

La première question à choix multiples (ou proposition libre si besoin) où les participants sont invités à sélectionner les indications dont bénéficie la mélatonine commercialisée dans les compléments alimentaires. Quatre indications étaient proposées : le retard à l'endormissement ; le jet-lag ; les réveils nocturnes ; le temps de sommeil insuffisant.

La seconde question porte sur les différentes catégories de population pouvant utiliser ces CA. Toute la population ne peut pas consommer ces compléments alimentaires. Certaines catégories de patients figurent dans les populations à risque qui ne doivent pas être exposées à la mélatonine. Pour ce faire, la question est à choix multiples et les participants devaient sélectionner les populations pour lesquelles ces CA ne sont pas déconseillés :

- Adultes, enfants de moins ou de plus de 12 ans
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patients asthmatiques, épileptiques, immunodéprimés
- Patients traités par antidépresseurs, anxiolytiques et/ou hypnotiques

La dernière question permet d'indiquer un dosage selon l'allégation (cocher quel dosage peut correspondre à quelle allégation). Il est aussi possible de proposer une autre allégation non listée précédemment et d'y associer un dosage.

2.1.4. Surdosage, intoxication et population à risque (partie 4)

Cette quatrième et dernière partie du questionnaire permettra d'étudier les connaissances des professionnels à propos de la mélatonine concernant les effets indésirables (choix multiples parmi plusieurs éventuels effets indésirables), les populations les plus à risque d'après les participants (choix multiples parmi plusieurs catégories de populations classées selon leur âge : jeunes enfants, adolescents, adultes, personnes âgées). Une question à choix multiples demande aux professionnels de sélectionner les formes galéniques pouvant être les plus à risque de contribuer à un surdosage. Les deux autres questions ont pour objectif de recueillir l'avis de professionnels concernant l'impact de la publicité et du marketing à destination du public et d'eux-mêmes (ces publicités peuvent-elles contribuer aux surdosages par le patient, peuvent-elles influencer les professionnels et les amener à délivrer davantage de CA à base de mélatonine). Enfin, de façon plus générale, demander leur avis sur la pertinence des contrôles et de la régulation des compléments alimentaires à indication thérapeutique vendus en pharmacie en France.

2.2. Méthode

Cette étude s'est adressée à trois catégories de professionnels exerçant en pharmacie d'officine : les pharmaciens ; les préparateurs ; les étudiants en pharmacie.

Elle prend pour forme un questionnaire Google-form accessible en ligne. Elle ne nécessite pas de connexion à un compte Google et les données collectées sont anonymes. Les professionnels souhaitant y participer sont avertis avant de commencer que les données collectées ne sont exploitées qu'à but universitaire dans le cadre de la rédaction de cette thèse. A l'issue de la thèse, les participants peuvent, s'ils sont volontaires, partager une adresse électronique afin de recevoir une copie de ce travail. Cette participation est gratuite et sans contrepartie.

Le questionnaire a été diffusé sur deux groupes de professionnels de la pharmacie (composés de pharmaciens, de préparateurs et d'étudiants) présents sur le réseau social Facebook. Il s'agit des groupes « Pharma Cool », « Pharm'action » et dans le groupe des étudiants en 6^{ème} année de Pharmacie à l'Université de Picardie Jules Verne. Ces groupes ne sont pas accessibles à tous et leur accès est réservé uniquement aux professionnels après vérification des administrateurs.

Le questionnaire été mis en ligne avec l'objectif de recueillir 250 participations sur une période estimée à 3 mois.

3. Résultats

Le questionnaire a initialement été publié le 4 novembre 2022 sur ces groupes, et il est resté en accessible en ligne jusqu'au 20 janvier 2023. En un peu plus de 2 mois, il a récolté 265 participations. Une seule publication a été faites sur ces deux groupes Facebook. Toutefois, chaque semaine, les publications ont été éditées de façon à apparaître en tête du fil de chaque membre de ces groupes, afin de maximiser la visibilité de celles-ci.

Certaines réponses ne répondant pas au critère de la profession (autres professions non concernées), 3 participations ont été exclues. Par conséquent, le nombre final de réponses retenues pour l'analyse est de 262 réponses.

3.1. Profil des répondants

3.1.1. Profession

La répartition des professions est de l'ordre de 196 pharmaciens, de 36 étudiants en pharmacie et de 30 préparateurs (figure 18).

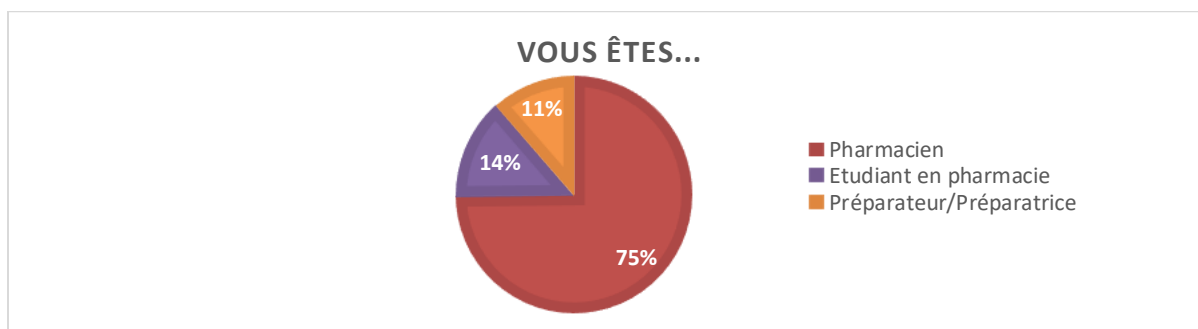


Figure 18 : Diagramme circulaire représentant la catégorie socio-professionnelle des participants à l'étude

3.1.2. Âge

Près de la moitié des participants (127) ont entre 25 et 40 ans, et 77 ont entre 40 et 55 ans. Aussi, 35 participants ont entre 18 et 25 ans et 23 ont plus de 55 ans (figure 19).

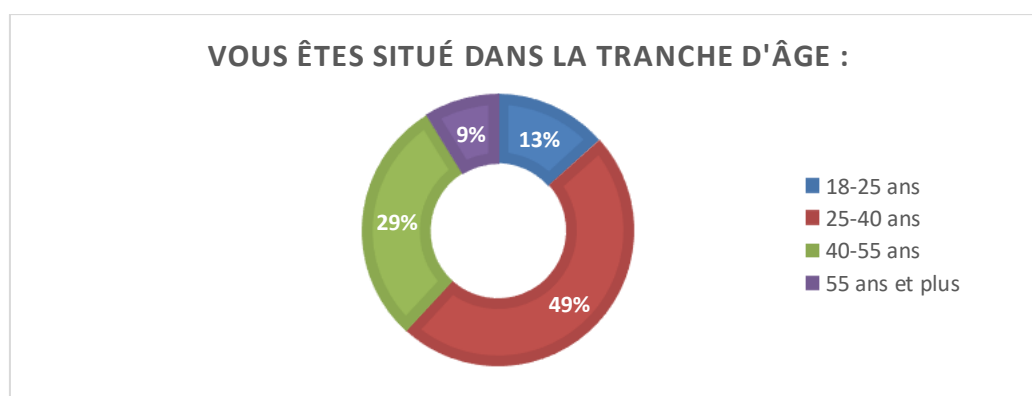


Figure 19 : Diagramme circulaire représentant la tranche d'âge à laquelle appartient les participants à l'étude

3.1.3. Lieu d'exercice

115 participants sur 262 exercent dans la région Hauts-de-France, néanmoins toutes les autres régions de France à l'exception de la Corse ont participé à cette étude (figure 20).

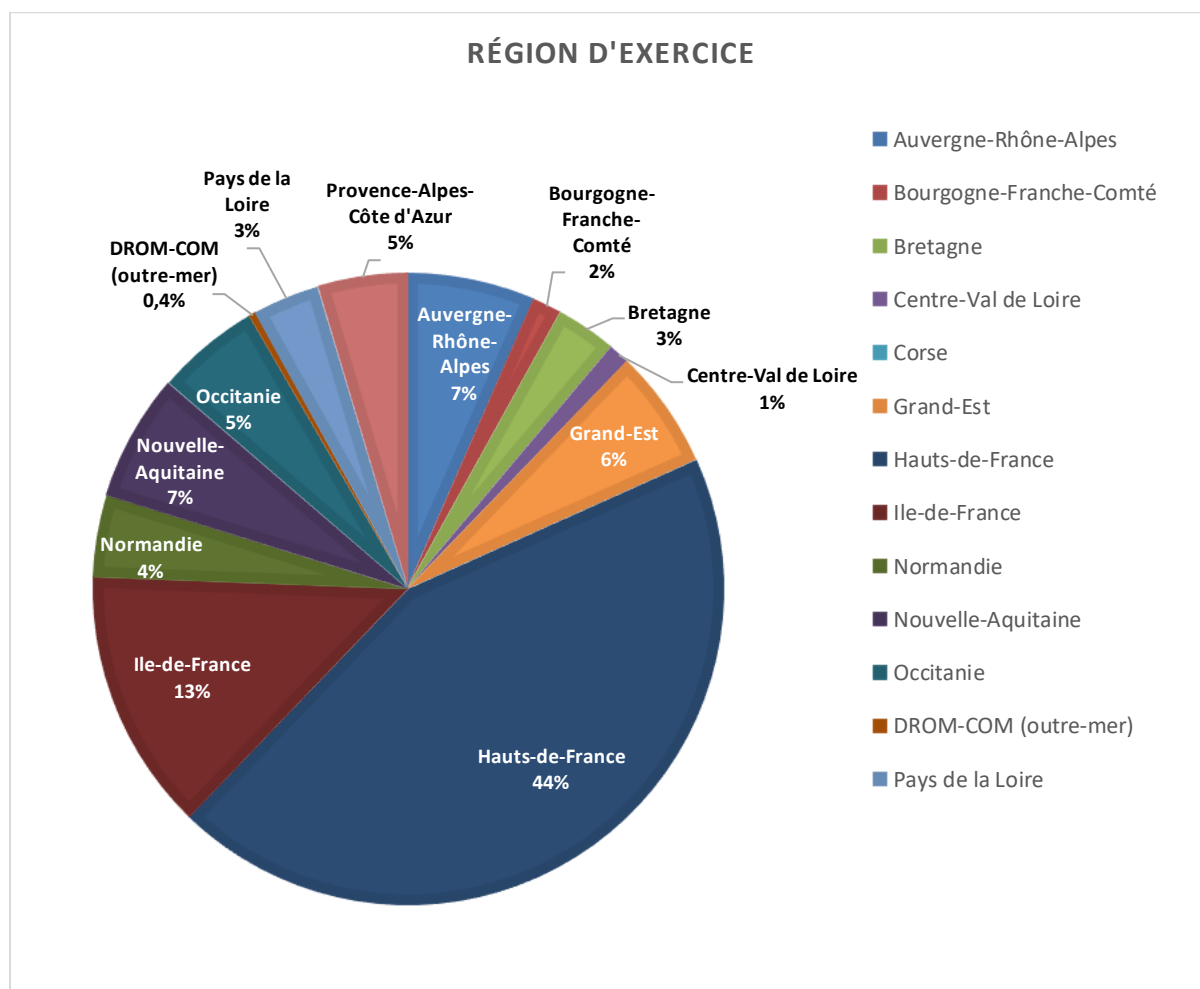


Figure 20 : Diagramme circulaire représentant la région dans laquelle les participants à l'étude exercent

3.1.4. Typologie de l'officine d'exercice

Plus de la moitié des professionnels (142) ayant participé à cette étude exercent en pharmacie de quartier. 95 répondants exercent à la campagne et 25 exercent en galerie marchande (*figure 21*).

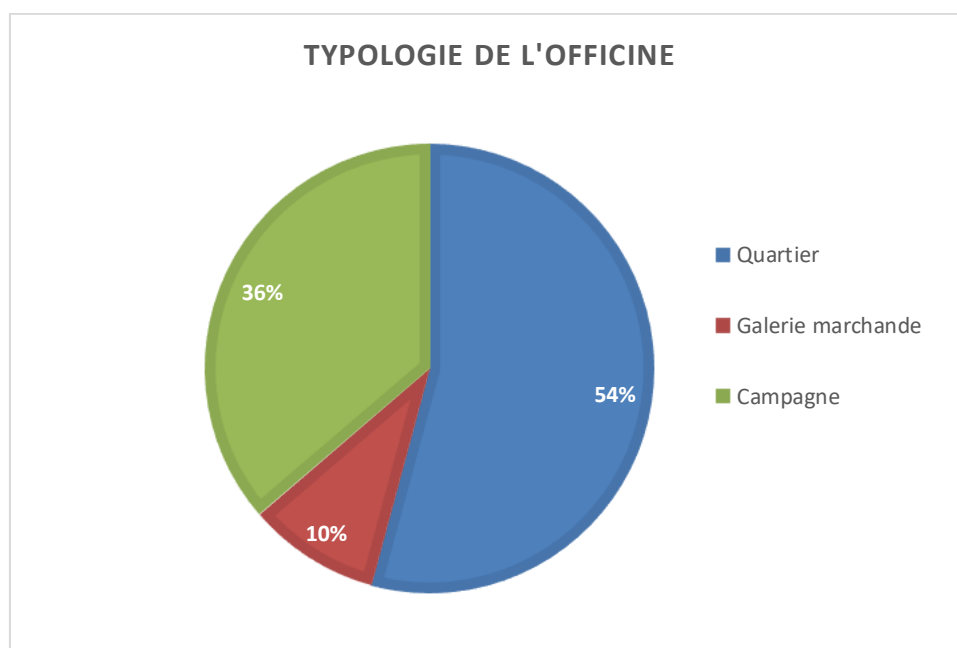


Figure 21 : Diagramme circulaire représentant la typologie de la pharmacie d'officine dans laquelle exercent les participants à l'étude

3.2. Marché des compléments alimentaires

3.2.1. Référencement dans les officines

Le premier aspect de cette question était de savoir combien de spécialités, entre 0 et 10, sont référencées dans les pharmacies des professionnels ayant complété le questionnaire de cette étude. La question est à choix unique.

Les résultats indiquent que 88,9% des participants disent avoir au moins 5 références de compléments alimentaires à base de mélatonine. Mais plus de la moitié des participants (53,5%) ont référencé au moins 8 références et 38,2% ont 10 références (*figure 22*).

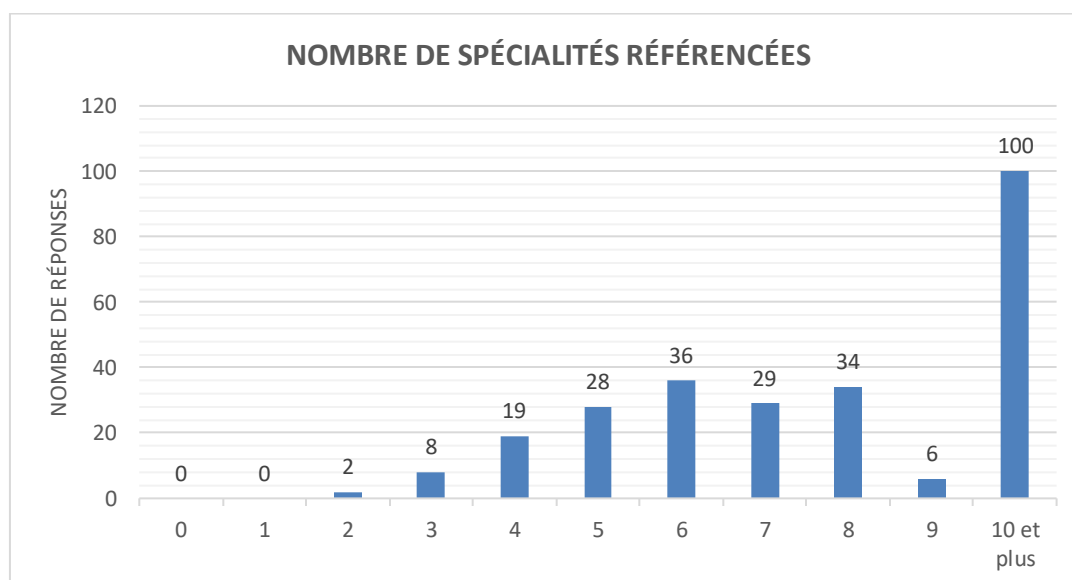


Figure 22 : Diagramme en bâton indiquant combien de spécialités de CA sont référencées dans les pharmacies des participants à l'étude

Le deuxième aspect de cette question est de recueillir auprès des professionnels la tendance des ventes à propos des compléments alimentaires à base de mélatonine. Trois choix étaient proposés concernant l'évolution des ventes : en progression ; stable ; en régression (*figure 23*).

191 participants annoncent des ventes en progression tandis que 69 affirment qu'elles sont stables. Par conséquent, seuls 2 répondants sur 262 indiquent que ces ventes régressent.

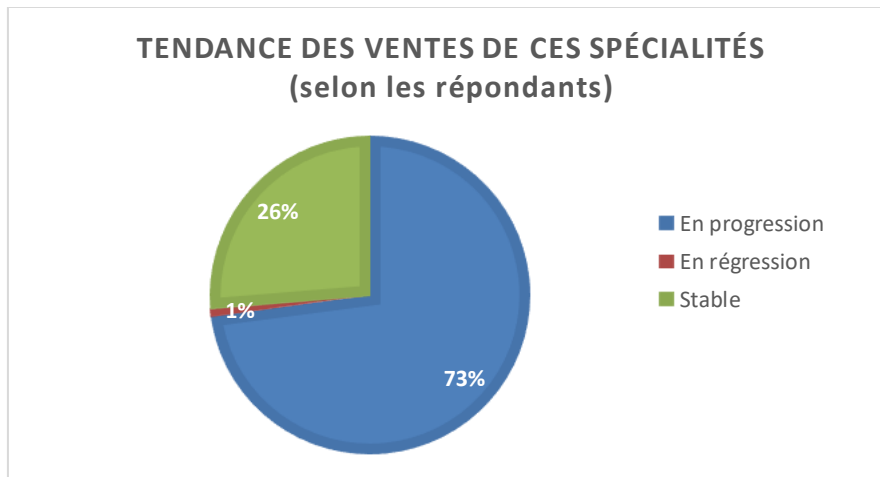


Figure 23 : Diagramme circulaire présentant l'avis des participants à propos de l'évolution des ventes de compléments alimentaires à base de mélatonine

Enfin, le troisième aspect de cette question porte sur les formes galéniques référencées. Il s'agissait d'une question à choix multiple : comprimés ; gélules ; gummies/gommes ; sprays buccaux ; tisanes ; gouttes buvables ; films sublinguaux (figure 24). Dans 8 pharmacies sur 10, on retrouve les comprimés (97,3%), les gummies (87,4%) et les sprays buccaux (84,4%). On retrouve aussi des gélules (74%) et des tisanes (68,3%). On retrouve des gouttes buvables et des films sublinguaux dans seulement 20% des pharmacies (respectivement 23,3% et 21%).

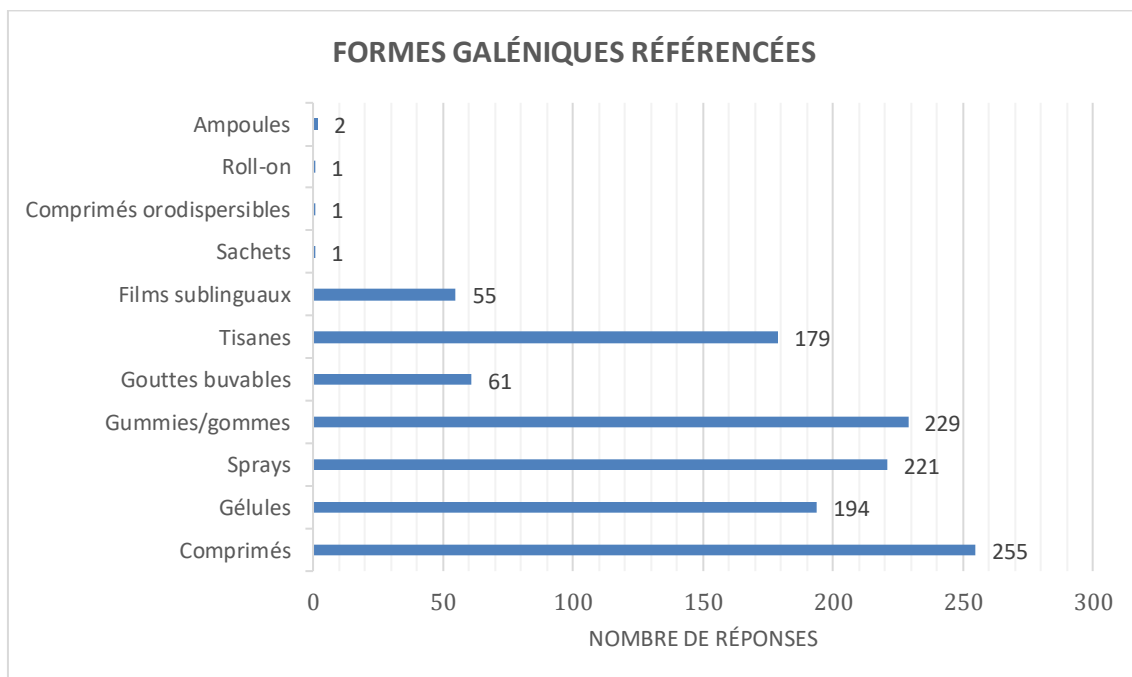


Figure 24 : Diagramme en barre présentant les formes galéniques référencées dans les pharmacies des participants

3.2.2. Population demandeuse

Pour ce point, les participants à l'étude devaient classer, de n°1 (la plus demandeuse) à n°4 (la moins demandeuse), les classes de population suivantes rencontrées au comptoir à l'officine : les jeunes enfants de moins de 12 ans ; les adolescents de plus de 12 ans ; les adultes ; les personnes âgées (figure 25).

Les adultes sont la population la plus demandeuse de compléments alimentaires pour 75,9% (n°1), suivis par les personnes âgées pour 62,9% (n°2). Enfin, les populations les moins demandeuses au comptoir sont les adolescents (classés n°3 par 64,5%) puis les jeunes enfants de moins de 12 ans pour 63,3% (n°4).

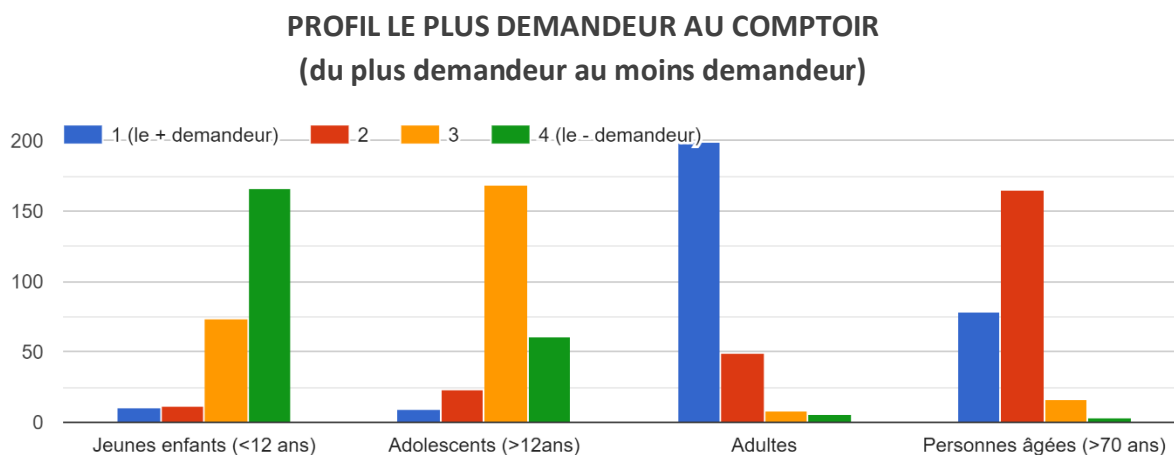


Figure 25 : Diagramme en bâton classant les différentes catégories de population de la plus à la moins demandeuse de CA à base de mélatonine au comptoir, selon l'expérience professionnelle des participants à l'étude

3.2.3. Solutions conseillées en cas d'insomnie et d'endormissement tardif

Lorsque les patients évoquent des insomnies ou des difficultés à l'endormissement, près de deux tiers des professionnels ayant répondu au questionnaire vont conseiller un complément alimentaire à base de mélatonine. Parmi ceux conseillant directement ces produits, 111 le font sur conseil et 151 répondent à une demande directe émanant du patient (*figure 26*).

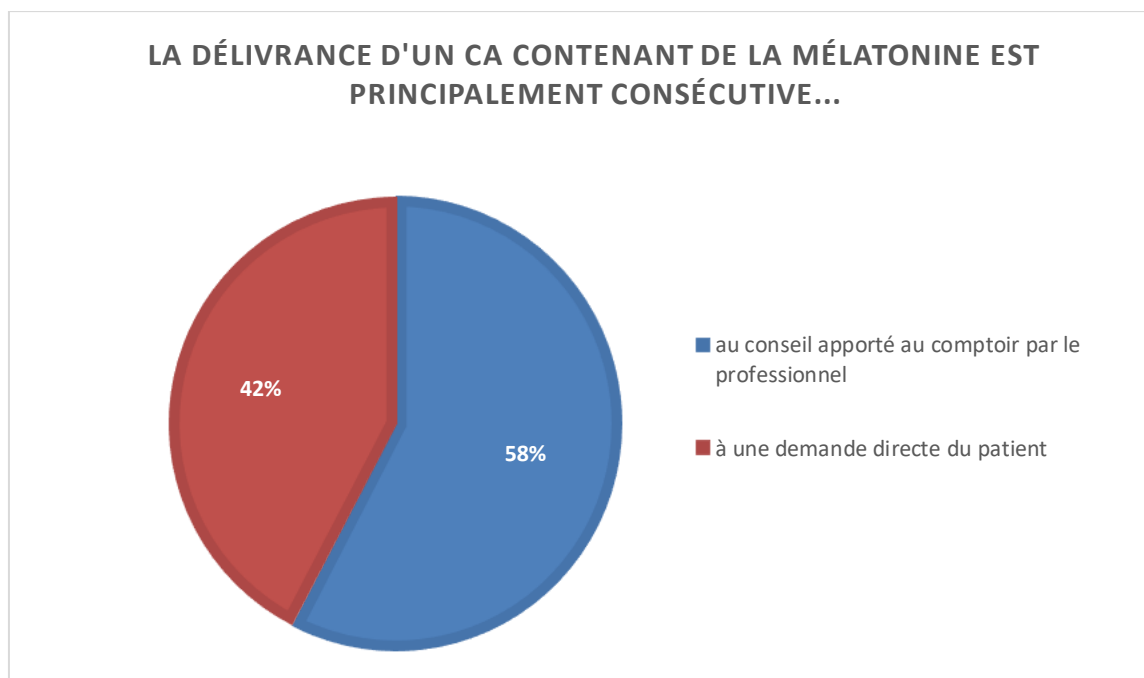


Figure 26 : Diagramme en disque présentant comment les professionnels délivrent les CA contenant de la mélatonine

Les CA à base de mélatonine sont principalement conseillés par 162 personnes. D'autres solutions sont disponibles et peuvent être conseillées. 81 conseilleront des CA à base de plantes seules. De façon beaucoup plus minoritaires, seuls 2 répondants soutiennent conseiller des tisanes, des huiles essentielles (3), de la doxylamine (5), des solutions homéopathiques (2) ou phytothérapeutiques (1). Un professionnel évoque même conseiller une thérapie cognitivo-comportementale. Les mesures hygiéno-diététiques ne sont recommandées que par 4 répondants (figure 27).

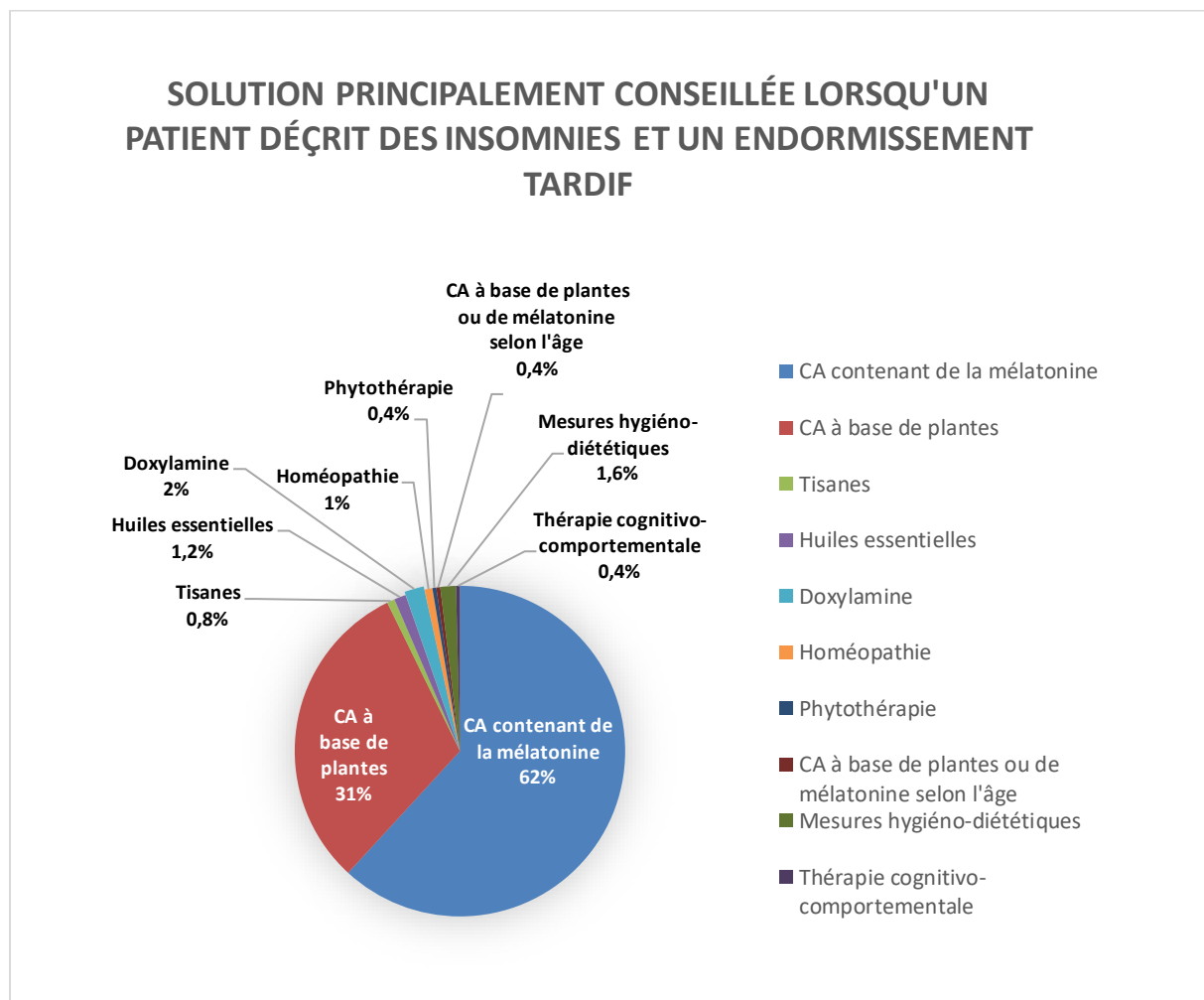


Figure 27 : Diagramme en disque représentant quelles solutions sont conseillées par les professionnels lorsqu'un patient décrit des insomnies et un endormissement tardif

3.3. Connaissances des compléments alimentaires contenant de la mélatonine

3.3.1. Allégations de la mélatonine

Les professionnels citent majoritairement les deux allégations de la mélatonine : le retard à l'endormissement (91,6%) et le jet-lag (87,8%). Plus d'un répondant sur deux pense que la mélatonine est indiquée dans les réveils nocturnes (55%). Le temps de sommeil insuffisant est choisi par 12,6% des participants (*figure 28*).

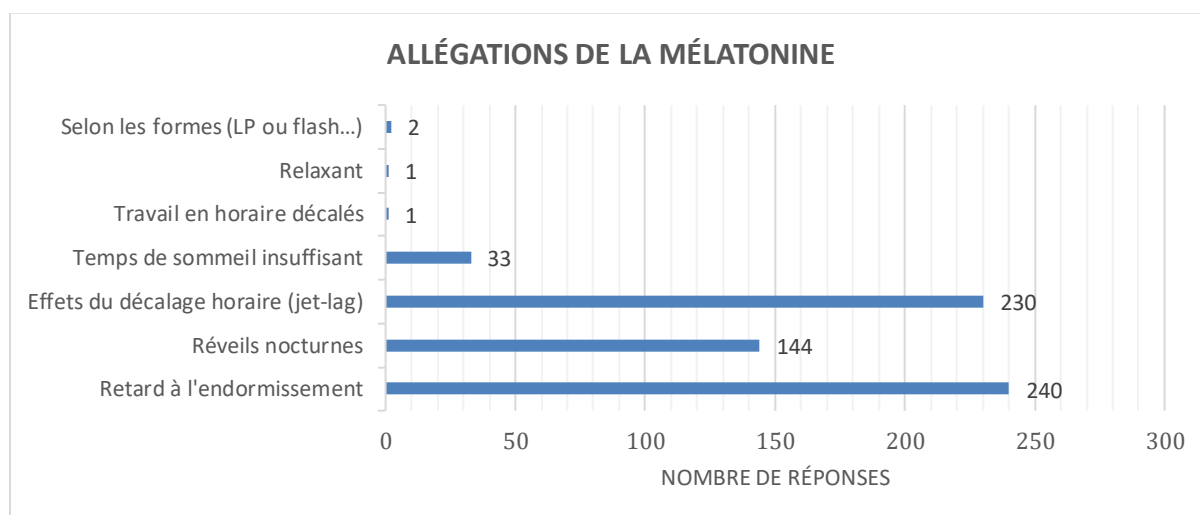


Figure 28 : Diagramme en barre représentant les différentes allégations de la mélatonine contenue dans les CA

La *figure 29* présente les réponses à cette même question mais différencie les résultats selon la catégorie socio-professionnelle des participants.

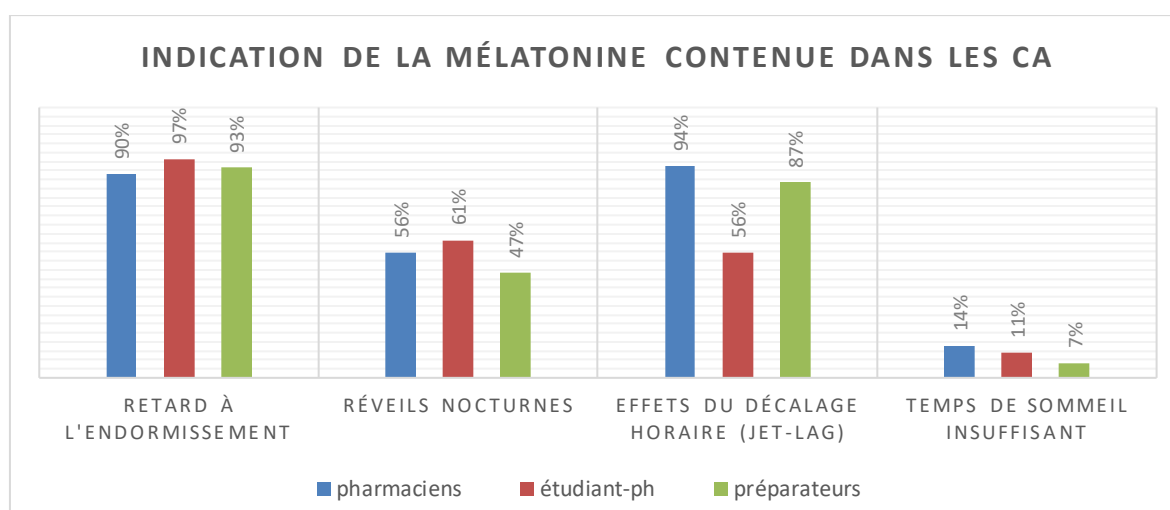


Figure 29 : Diagramme en bâton représentant les différentes indications de la mélatonine contenue dans les CA, selon la catégorie socio-professionnelle des participants à l'étude

3.3.2. Population concernée

100% des participants ont indiqué que les adultes sont ciblés par ces produits. Moins de la moitié pensent que les CA à base de mélatonine sont indiqués chez les patients asthmatiques (48,1%). Ils sont 38,2% à dire que ces produits sont indiqués chez les patients traités par antidépresseur, anxiolytiques ou hypnotiques, et 31,7% à penser qu'ils sont indiqués chez les patients épileptiques. Par ailleurs, 37,8% des professionnels pensent que les immunodéprimés peuvent consommer ces compléments alimentaires (*figure 30*).

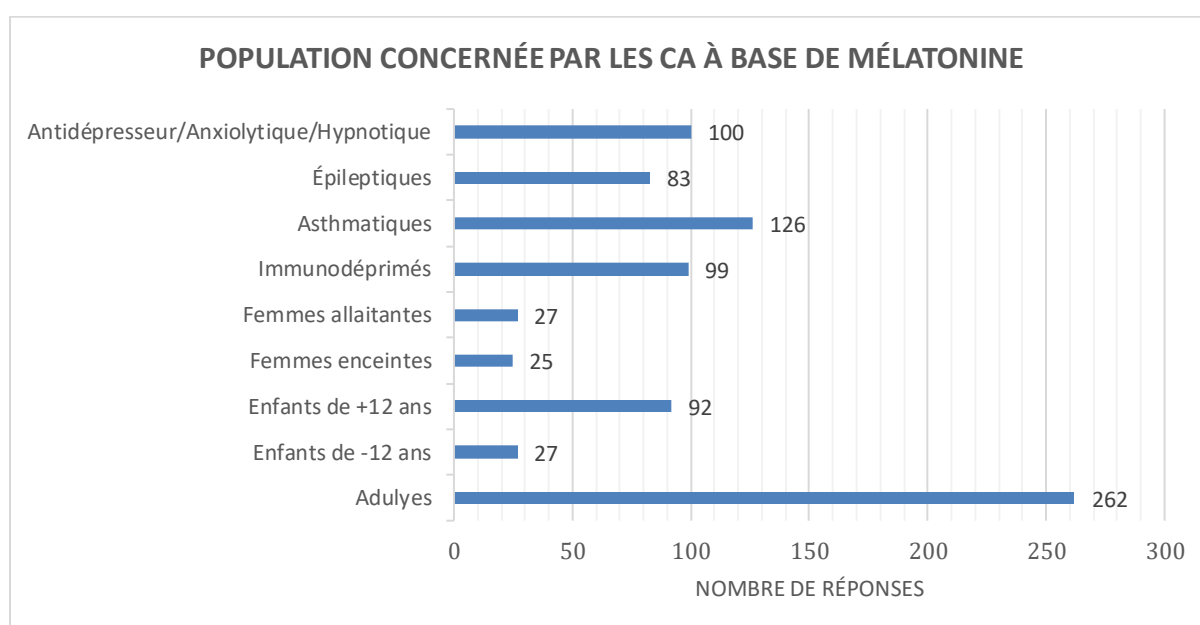


Figure 30 : Diagramme en bâton représentant les différentes populations ciblées par les CA contenant de la mélatonine, selon les participants à l'étude

Concernant les enfants, 35,1% pensent que les enfants de plus de douze ans peuvent les utiliser et 10,3% répondent que les enfants de moins de douze ans peuvent les consommer.

Enfin, à propos des femmes enceintes, 9,5% des professionnels répondent qu'elles peuvent les utiliser et 10,3% que les femmes allaitantes peuvent en consommer.

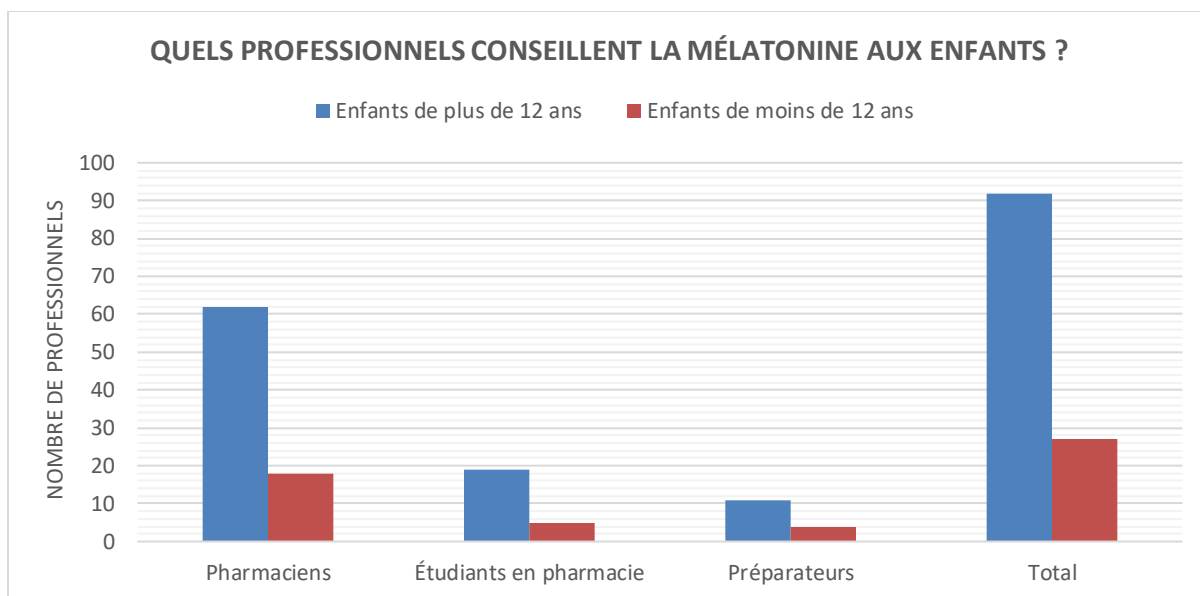


Figure 31 : Quels professionnels conseillent la mélatonine aux enfants ?

La *figure 31* permet de différencier les résultats selon la profession à propos des deux propositions de réponses concernant les enfants de moins et de plus de 12 ans. Le graphique montre que les pharmaciens sont majoritairement la profession qui envisage le plus de conseiller de la mélatonine aux enfants de plus de 12 ans. Les pharmaciens sont aussi les plus nombreux à indiquer que les compléments alimentaires à base de mélatonine peuvent s'adresser aussi aux enfants de moins de 12 ans. Toutefois, la proportion de professionnels préconisant ces produits aux enfants de moins de 12 ans est faible par rapport au nombre de professionnels ayant participé à cette étude (seulement 27 personnes sur 262).

3.3.3. Recommandations

Pour chaque indication interrogée, 5 réponses sont proposées et plusieurs réponses peuvent être sélectionnées : 0,5mg ; 1mg ; 1,9mg ; plus d'1,9mg ; ou pas d'indication (*figure 32*).

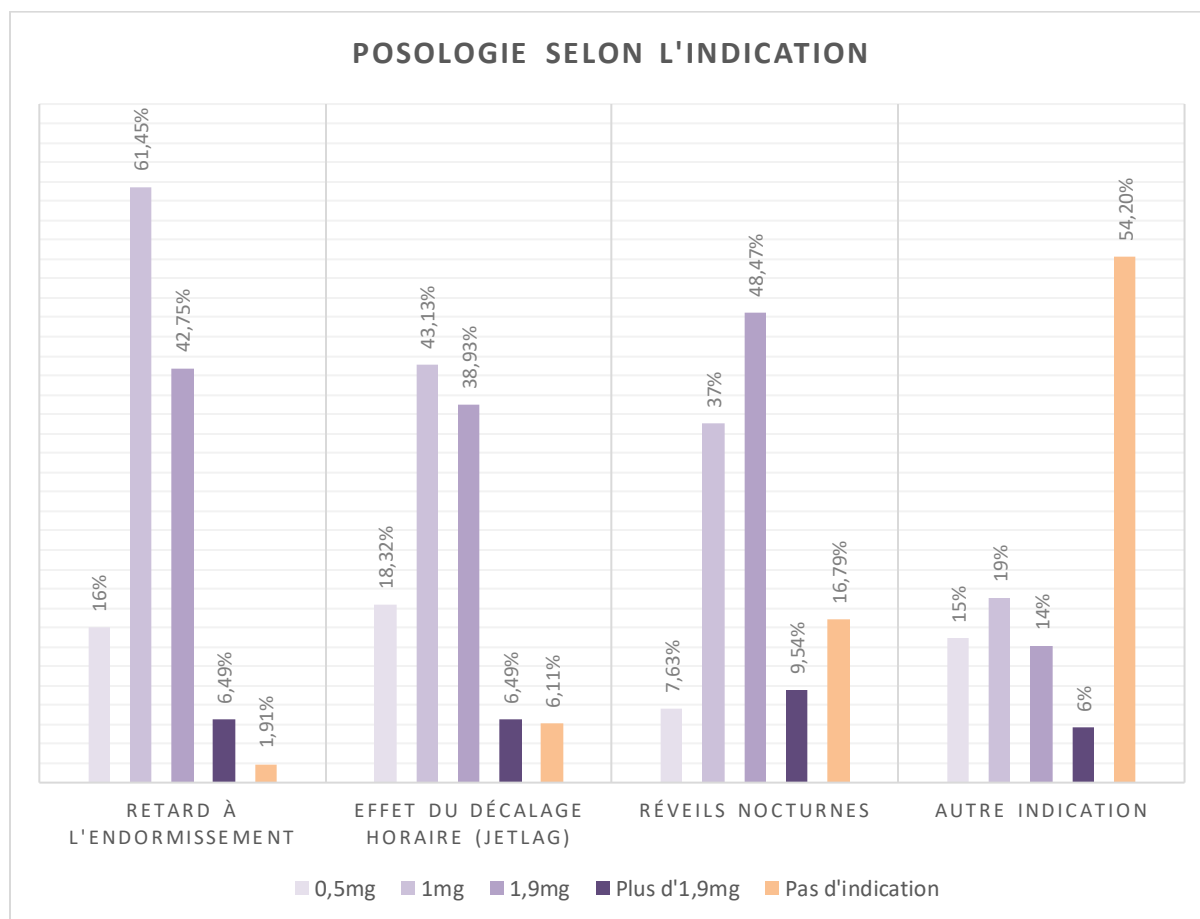


Figure 32 : Diagramme en bâton représentant les posologies possibles pour chaque indication

- Retard à l'endormissement

Pour cette indication, les participants ont répondu principalement 1mg (161) et 1,9mg (112). Moins nombreux, 42 ont répondu 0,5mg. En revanche, 17 ont répondu plus d'1,9mg et 5 ont répondu que la mélatonine n'avait pas cette indication.

- Réveils nocturnes

Pour cette indication, les participants ont principalement (127) répondu 1,9mg. 97 professionnels ont répondu 1mg tandis que 25 professionnels ont répondu plus d'1,9mg. Seuls 20 participants ont répondu 0,5mg. Cependant, 44 participants ont répondu que la mélatonine contenue dans les compléments alimentaires n'avait pas cette indication.

- Effets du décalage horaire (jet-lag)

Pour cette indication, les professionnels ayant répondu à cette indication ont principalement répondu 1mg (113) et 1,9mg (102). 48 professionnels ont répondu 0,5mg et 17 ont répondu plus d'1,9mg. Toutefois, 16 professionnels ont répondu que la mélatonine contenue dans ces CA n'avait pas d'indication pour réduire les effets du décalage horaire.

- Autre indication

142 participants à cette étude ont répondu que la mélatonine n'a pas d'autre indication lorsqu'elle est commercialisée dans les compléments alimentaires. Néanmoins, 50 ont coché la réponse 1mg, 39 ont coché 0,5mg, 37 ont coché 1,9mg et 15 ont coché la réponse plus d'1,9mg.

Pour cette question, il n'était pas possible de réponse en précisant l'éventuelle « autre indication » et le dosage alors associé à cet usage.

3.4. Surdosage, intoxication et population à risque

3.4.1. Effets indésirables et symptômes d'un surdosage à la mélatonine

L'utilisation de la mélatonine sous diverses formes (médicaments, compléments alimentaires) permet aujourd'hui de connaître de nombreux effets indésirables. De plus, les nombreux signalements rapportés par les professionnels de santé et les patients, par le biais des centres antipoison et des dispositifs de pharmacovigilance et de nutrivigilance, permettent d'actualiser cette liste et d'y apporter les modifications nécessaires au besoin.

Pour cette question, plusieurs effets indésirables sont proposés et les professionnels devaient cocher chaque effet qui leur semble être associé à un usage de la mélatonine (*figure 33*). En revanche, il n'était pas possible de cocher aucun effet indésirable de cette liste (au minimum un coche obligatoire et pas de coche « aucun EI » dans les réponses proposées).

Dans l'ensemble, les principaux effets indésirables (plutôt généraux) connus des officinaux sont maux de tête, céphalées, migraines et somnolence, vigilance et vigilance diminuée.

Toutefois, ceux sont les seuls connus à plus de 50%. Une partie des EI sont connus par environ 30% des participants : nausées, anxiété, confusion, désorientation, troubles de l'humeur, vertiges, diarrhée. Globalement, la majorité des EI sont assez peu connus.

Les étudiants semblent aussi un peu moins maîtriser les effets indésirables que les pharmaciens et les préparateurs.

EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

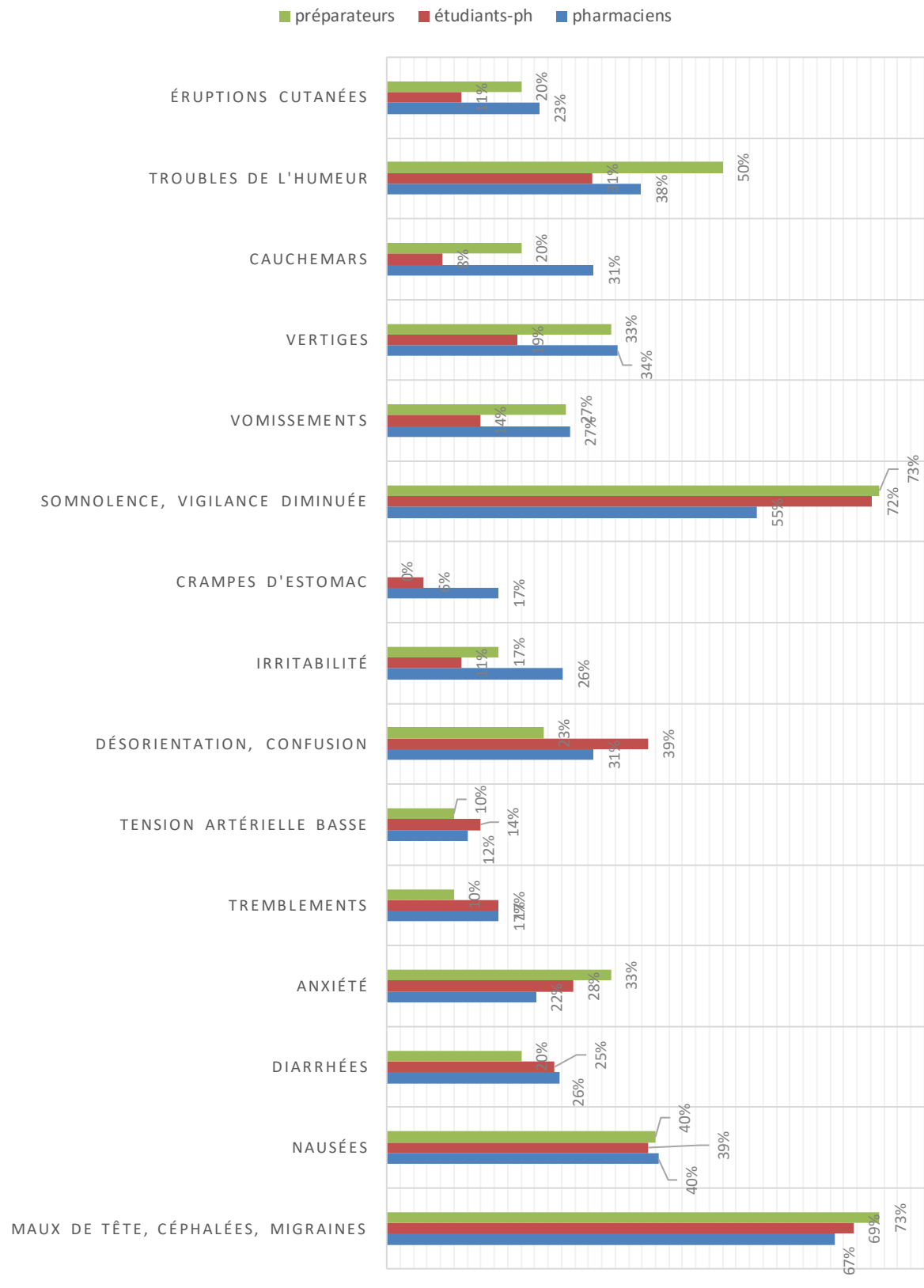


Figure 33 : Diagramme en bâton représentant les différents effets indésirables potentiels relatifs à l'utilisation de la mélatonine, selon la catégorie socio-professionnelle des participants à l'étude

3.4.2. Populations les plus à risque d'une intoxication

Dans le questionnaire, la question « Selon vous, quelles sont les populations les plus à risque d'avoir une intoxication à la mélatonine ? » a été posée aux professionnels. Les résultats sont présentés sur la figure 34.

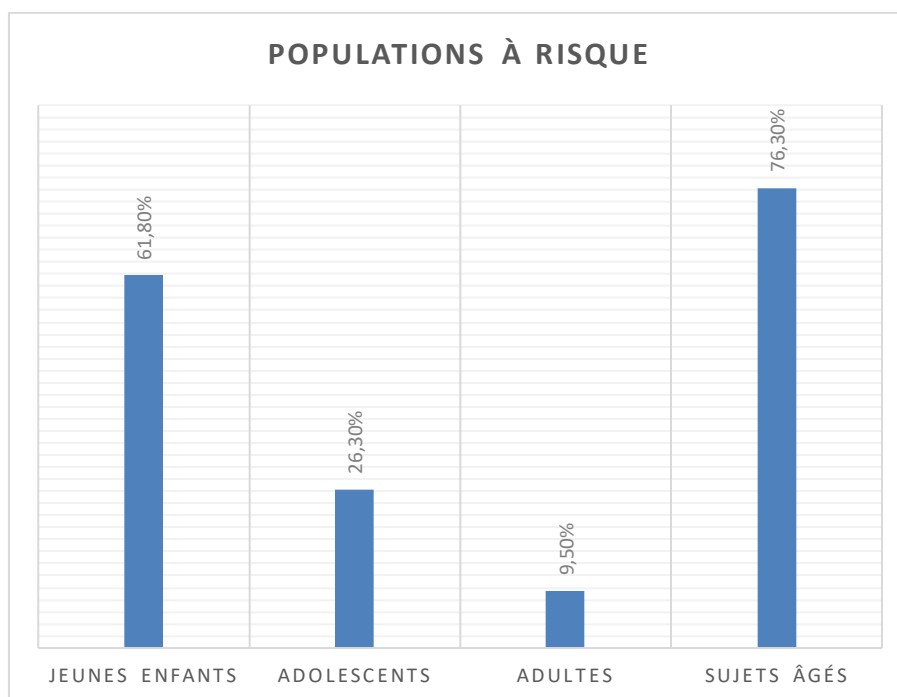


Figure 34 : Diagramme en bâton représentant les différentes populations à risque selon les participants à l'étude

Les résultats montrent que la majorité des participants indiquent que les sujets âgés (200) et les jeunes enfants (162) sont des populations à risque lors de l'usage des CA contenant de la mélatonine.

3.4.3. Formes galéniques à risque de contribuer à un surdosage

Pour cette question, les professionnels pouvaient en choisir une ou plusieurs des formes galéniques proposées ou choisir l'option « autre » pour indiquer une forme galénique qui n'est pas listée dans les propositions précédentes.

Les réponses sont présentées dans le graphique ci-dessous. Elles ont été triées afin de distinguer les réponses apportées par les différentes catégories de participants.

Deux formes galéniques sont particulièrement identifiées telles qu'à risque de contribuer à un surdosage chez les patients qui consomment ces compléments alimentaires. Les gummies/gommes à mâcher et les sprays sont particulièrement sélectionnées par toutes les catégories de professionnels. Les pharmaciens évoquent davantage que les étudiants et les préparateurs certaines formes galéniques comme les comprimés, les gélules et les tisanes. Seuls quelques pharmaciens pensent que les films orodispersibles et les gouttes buvables constituent des formes galéniques à risque (*figure 35*).

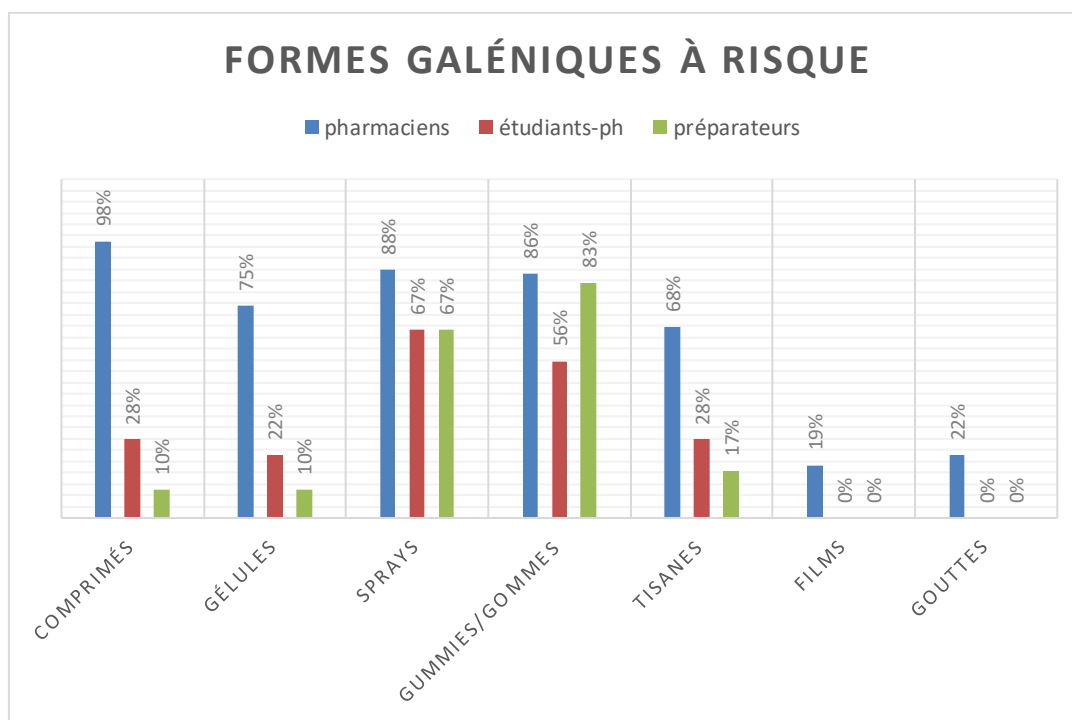


Figure 35 : Diagramme en bâton représentant les formes galéniques à risque selon les différentes catégories socio-professionnelles des participants à l'étude

3.4.4. Opinion des professionnels à propos de la mélatonine

Enfin, pour conclure cette étude, nous avons interrogé les professionnels y ayant participé sur trois points. L'objectif de cette partie est de recueillir leurs avis à propos de la partie réglementaire de ces compléments alimentaires à base de mélatonine. Chacune des questions comporte trois propositions de réponse : « oui » ; « non » ; « ne se prononce pas ». Ces questions sont à choix unique : les participants ne peuvent donc pas sélectionner plusieurs propositions de réponse.

Nous commençons cette partie par une première question abordant l'influence de la publicité et du marketing émanant des différents laboratoires envers les patients.

Peu de participants ne se prononcent pas (environ 15%). La grande majorité d'entre eux pensent que « oui » la publicité et le marketing vont influencer les patients sur le choix d'une solution en cas de troubles du sommeil : 79% des pharmaciens, 89% des préparateurs et près de 90% des étudiants en pharmacie (figure 36).

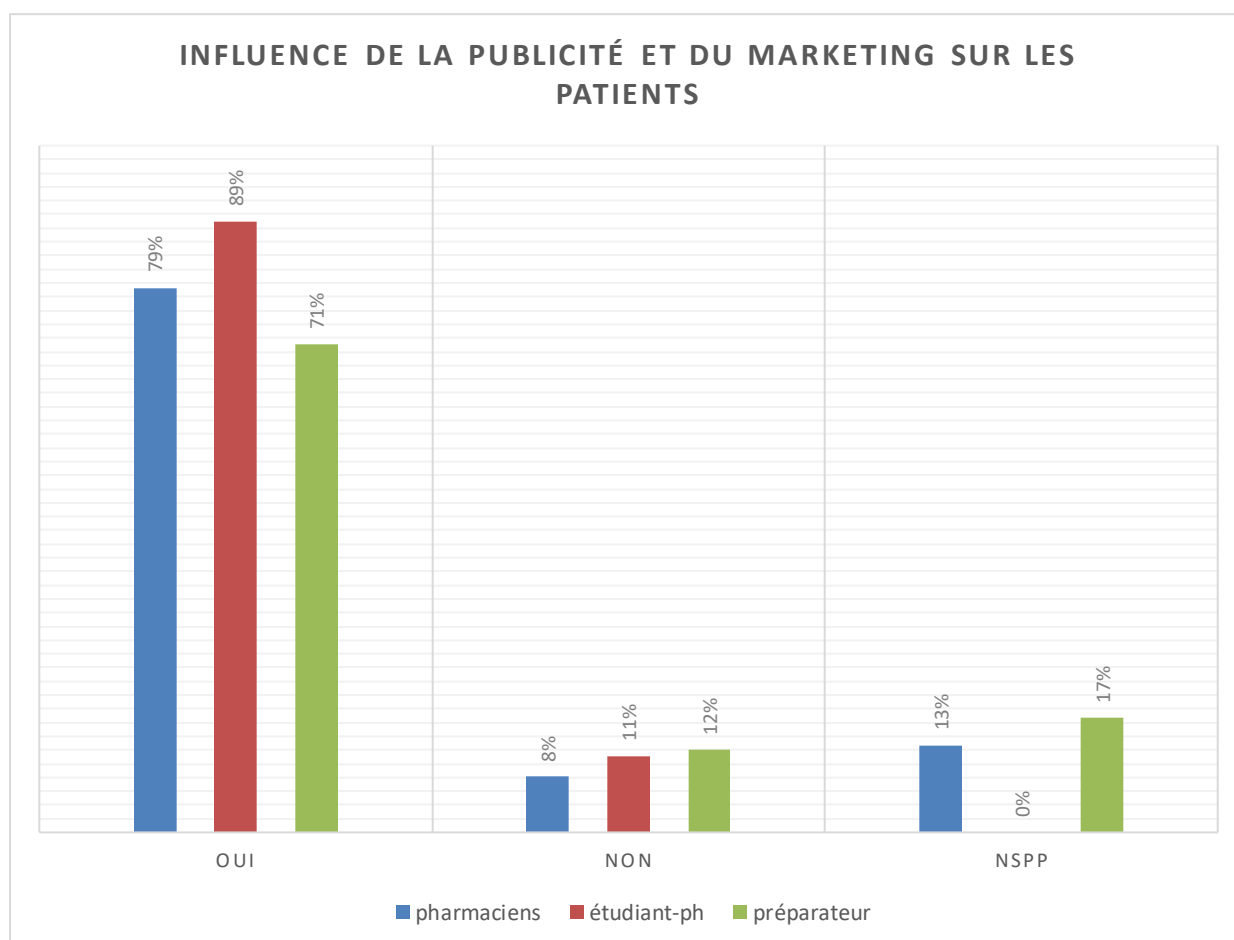


Figure 36 : Diagramme en bâton classant les réponses des participants à l'étude à propos de l'influence de la publicité et du marketing sur les patients

Pour cette deuxième question abordant la publicité et le marketing émanant des laboratoires et des industriels commercialisant ces produits, les participants à l'étude sont interrogés sur l'influence de ces stratégies sur les professionnels de santé (figure 37).

Une tendance se distingue particulièrement sur l'exploitation des résultats présentée sur le graphique suivant : les pharmaciens, étudiants en pharmacie et les préparateurs pensent très majoritairement que les professionnels de santé peuvent être influencés.

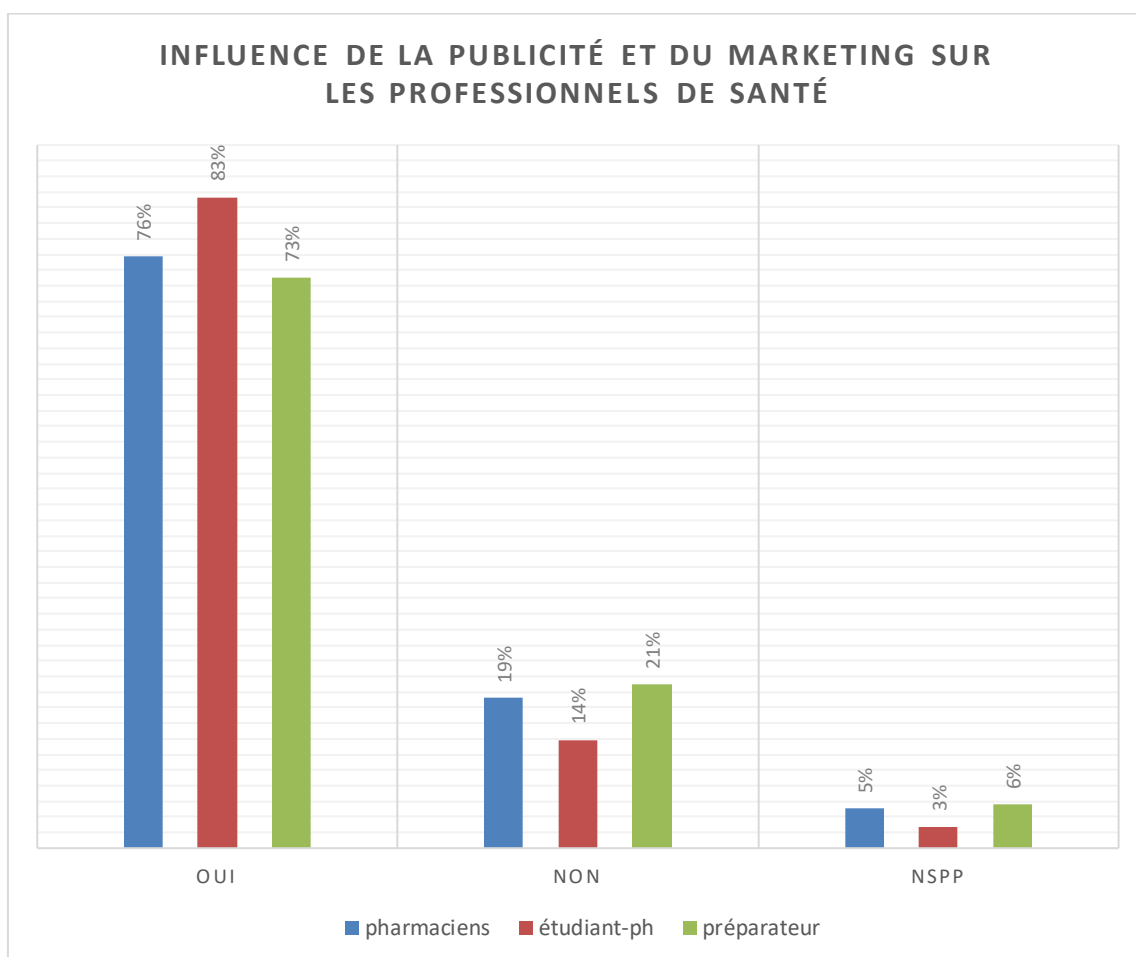


Figure 37 : Diagramme en bâton classant les réponses des participants à l'étude à propos de l'influence de la publicité et du marketing sur les professionnels de santé

Pour finir, une dernière question est proposée aux participants. Celle-ci aborde les contrôles et la régulation sur le plan réglementaire des compléments alimentaires (figure 38).

Force est de constater que les réponses sont plus négatives que pour les questions précédentes. Si deux étudiants sur trois pensent que « non » ils ne sont pas assez contrôlés et régulés, 30% des pharmaciens pensent que ces CA sont assez régulés tandis que 52% des pharmaciens et 60% des préparateurs ayant participé pensent que les contrôles et la régulation sont insuffisants. Toutefois, toute catégorie confondue, ils sont davantage à ne pas se prononcer sur cette question (près de 20% des pharmaciens, des étudiants en pharmacie et des préparateurs).

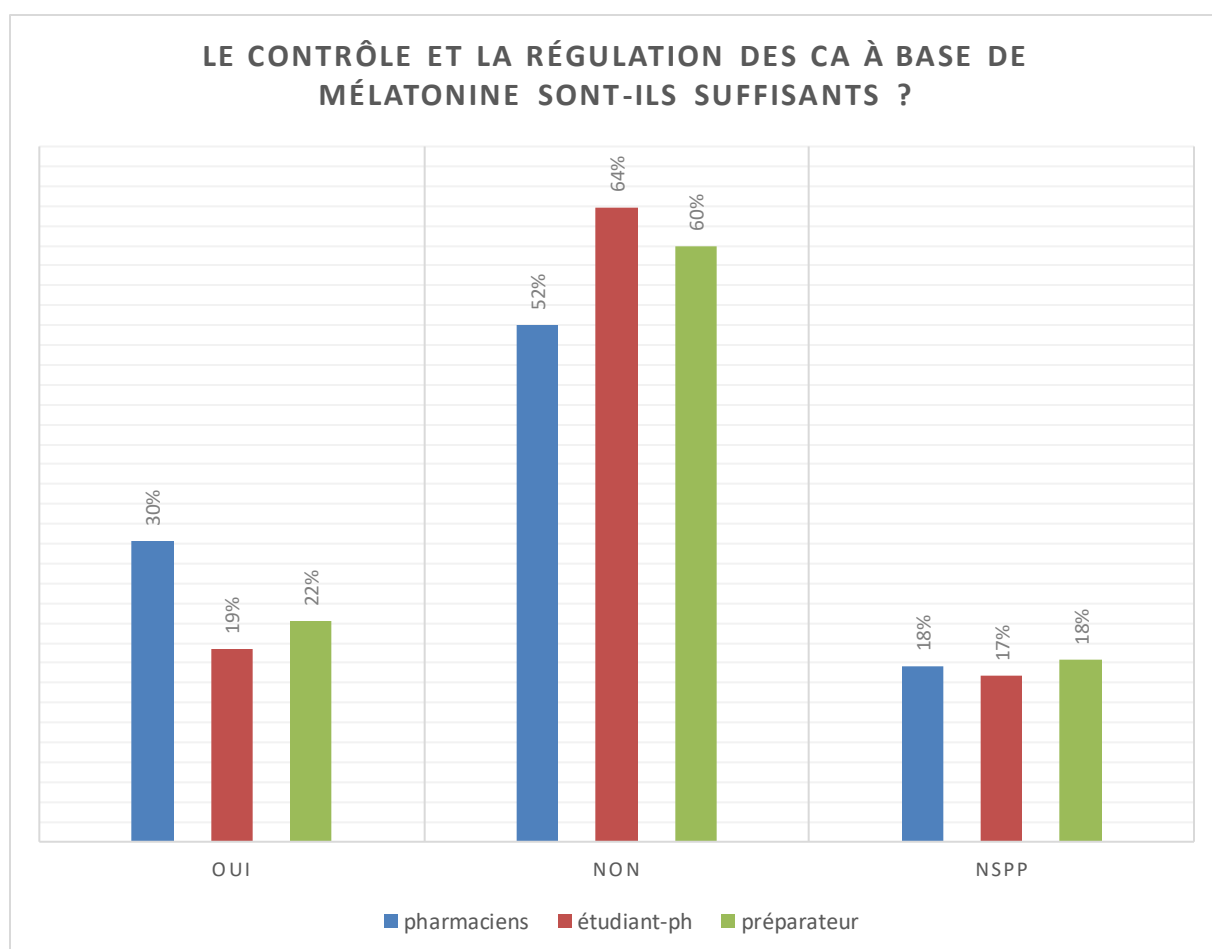


Figure 38 : Diagramme en bâton classant les réponses des participants à l'étude à propos du contrôle et de la régulation des CA à base de mélatonine en France

4. Discussion

Durant les 3 mois où le questionnaire a été mis en ligne, 262 participations ont été retenues sur les 265 initiales car 3 ne faisaient pas parties des professions auxquelles le questionnaire était destiné. Le questionnaire a été diffusé majoritairement par le biais de groupes de professionnels sur les réseaux sociaux. De fait, le profil des répondants a pu être influencé par ce paramètre puisque près de la moitié des participants ont entre 25 et 40 ans ce qui représente la partie de la population qui utilise régulièrement les réseaux sociaux. De fait, les professionnels qui n'utilisent pas ces réseaux n'ont pas pu participer à l'étude. Le questionnaire a été relancé de nombreuses fois sur chacun des groupes. Malgré tout, le nombre de participations peut paraître assez faible compte tenu de la population de professionnels qui exercent à ce jour en officine en France et qui a potentiellement accès à ces sites professionnels (environ 54.000 pharmaciens d'officine⁵² et 71.000 préparateurs⁵³). Néanmoins, nous souhaitions recueillir au moins 200 questionnaires ce qui a été le cas.

Bien que la diffusion du questionnaire de cette étude ait été large en s'adressant à l'ensemble des professionnels exerçant en officine – pharmaciens, étudiants-pharmaciens et préparateurs en pharmacie –, les trois quarts des participations émanent des pharmaciens. 43% des professionnels exercent leur activité dans la région des Hauts-de-France et plus de la moitié des répondants travaillent dans une pharmacie dite « de quartier ». La forte participation de la région Hauts-de-France peut être consécutive à la diffusion du questionnaire par mes collègues étudiants de 6^{ème} année à l'Université de Picardie-Jules Vernes à Amiens, dans leurs officines de stage. Par ailleurs, la participation de tous les membres d'une même équipe a pu aussi avoir eu un impact sur les résultats du questionnaire en multipliant les mêmes réponses à certaines questions (ex-région, typologie de la pharmacie d'exercice, nombre de références implantées dans les pharmacies ou encore le nombre de formes galéniques représentées).

Quoi qu'il en soit, les résultats restent intéressants et confirment l'engouement des français pour ces produits avec près de 73% des participants qui ont indiqué que les ventes de compléments alimentaires à base de mélatonine sont en progression ces dernières années. Leur importance s'illustre par ailleurs par le référencement imposant en officine de ces CA : près de 89% des répondants comptent plus de 5 références et 40,5% ont même au moins 10 références. Les répondants placent aussi ces CA contenant de la mélatonine en première position des solutions conseillées en officine ce qui accroît nécessairement les ventes, devant la phytothérapie, les huiles essentielles, la doxylamine

ou encore l'homéopathie et les TCC. La demande croissante des patients n'explique probablement pas à elle seule la place dominante de ces CA sur l'ensemble des produits délivrés car les professionnels de santé semblent aussi être largement convaincus par l'efficacité et l'intérêt de ces produits. Ils vont donc les conseiller plus facilement. Une autre explication pourrait être que certains laboratoires ont intégré dans leurs stratégies commerciales les CA à base de mélatonine qu'ils commercialisent et peuvent les imposer lors des négociations en échange de meilleures conditions commerciales sur d'autres médicaments/produits, donc plus avantageuses pour l'officine.

Les CA véhiculent l'image de produits « naturels » et peuvent être perçus tels que des produits à faible risque voir complètement inoffensifs. Cette perception est aussi renforcée par la mise à disposition par le laboratoire d'échantillons qui peuvent être demandés gratuitement en ligne, peuvent être distribués accessoirement dans les envois de colis ou peuvent aussi être distribués en officine. De plus, nombreux sont les sites internet qui vantent les bienfaits de ces produits, avec parfois, associés, comme nous l'avons vu précédemment, des bons de réduction. Les présentations sous formes de gummies peuvent être présentés comme « des bonbons gélifiés » et apparaissent comme de simples friandises sans risque délétère.

Une partie de l'étude porte sur les connaissances des répondants pour les CA contenant de la mélatonine : indications et dosages recommandés, populations demandeuses et à risques. Les résultats ont été triés par catégorie professionnelle.

Les CA à base de mélatonine ont deux allégations autorisées par la réglementation : la réduction du temps d'endormissement et la réduction de l'effet « jet-lag ». Plus de 90% des répondants pour chaque catégorie professionnelle connaissent bien cette première indication tandis que la connaissance de l'effet sur le jet-lag est moins maîtrisée notamment par les étudiants puisque seuls 56% d'entre eux l'ont citée. En revanche, alors que cette allégation n'est pas autorisée, l'effet sur le temps de sommeil est sélectionné par 14% des pharmaciens, 11% des étudiants et 7% des préparateurs. De même, la moitié des pharmaciens (56%), des préparateurs (47%) et plus de 60% des étudiants pensent que la mélatonine comprise dans ces CA à une indication dans les réveils nocturnes. Pourtant, elle ne bénéficie d'aucune allégation allant dans ce sens, le dosage ou la forme galénique (libération immédiate, modifiée ou prolongée) n'y changeant rien. Finalement, 95 personnes ont correctement répondu « Retard à l'endormissement » et « Effets du décalage horaire (jet-lag) », soit seulement 36% connaissent parfaitement les allégations réglementaires des CA contenant de la

mélatonine. Dans ce contexte, on pourrait évoquer une confusion entre les allégations des CA et les 2 indications des médicaments princeps ayant une AMM. Pour *Circadin*[®], l'indication «du traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus » et pour le *Slenyto*[®] « 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'autre part, les résultats montrent clairement que les adultes puis les sujets âgés sont les principaux demandeurs au comptoir pour ces compléments alimentaires. Ces résultats se corrént aux études publiées par divers organismes comme le *Synadiet*³⁶ ou *Santé Public France*⁵⁴ sur les troubles du sommeil qui montrent que ceux-ci touchent principalement deux catégories : les sujets âgés ont davantage de troubles du sommeil que dans l'ensemble de la population, et les adultes sont aussi concernés par des troubles du sommeil multifactoriels (horaires décalés, stress, hygiène de vie...). Les parents ont aussi des demandes qui concernent les troubles du sommeil de leurs enfants⁵⁵ ; ceux-ci ont de facto un impact sur la qualité du sommeil des parents. Toutefois, les enfants ne devraient pas être automédiqués par leurs parents, notamment par des CA contenant de la mélatonine. A cet âge, l'hygiène du sommeil⁵⁶ est davantage responsable de ces troubles. Une prise en charge pharmaceutique ne doit être envisagée qu'après un avis médical, lorsque les mesures d'hygiène sont insuffisantes. Malheureusement il existe plusieurs CA qui sont également destinés aux enfants bien qu'ils soient particulièrement à risque comme nous le décrivons plus loin.

Les populations à risque sont bien identifiées : les résultats montrent que les sujets âgés sont la principale population à risque, devant les jeunes enfants de moins de 12 ans, les adolescents puis les adultes. Cela s'explique aussi par la fragilité de ces populations à risque : plusieurs pathologies⁵⁷, polymédication⁵⁸, déficience ou immaturité des fonctions physiologiques (notamment hépatiques et rénales⁵⁹).

Bien que les études montrent que l'utilisation de la mélatonine est très bien tolérée dans la population générale, les surdosages peuvent avoir un impact considérable sur certaines populations. Les nourrissons et les jeunes enfants sont particulièrement à risque de développer des symptômes à mauvais pronostic. En effet, leur fragilité rend cette population particulièrement vulnérable vis-à-vis des compléments alimentaires à base de mélatonine et plus particulièrement vis-à-vis de certaines

nouvelles formes galéniques à l'instar des « gummies » pour lesquels la distinction avec des bonbons est inexistante. Leur incapacité à faire cette distinction les expose majoritairement aux intoxications par surdosages par ingestion massive de gummies. Le nombre de cas dans cette situation a particulièrement augmenté aux Etats-Unis⁶⁰, où 2 décès ont été identifiés (un cas d'ingestion accidentelle et un cas d'automédication par les parents).^{4,61} L'ANSES recommande d'ailleurs d'éviter la mélatonine chez les enfants et les adolescents (hors contexte médical)²⁹. On note que chez nos répondants, 45,5% écrivent que ces CA sont délivrables à l'enfant (seulement 10% le pensent pour les moins de 12 ans). Les pharmaciens sont les plus nombreux à préconiser ces CA à base de mélatonine chez les enfants de plus de 12 ans. Ceci peut aussi s'expliquer par la commercialisation récente de « gummies » faiblement dosées (0,5mg) par certains laboratoires qui indiquent ces produits aux enfants à partir de 6 ans. Toutefois, ces résultats doivent être mis en perspective avec le nombre total de participants (seulement 18 pharmaciens, 4 préparateurs et 5 étudiants indiquent les enfants de moins de 12 ans, pour un total de 262 participants).

Les sujets âgés sont aussi une population à risque d'intoxication par surdosage. En effet, la diminution progressive de leur capacité métabolique les expose à une accumulation de mélatonine et à ses métabolites. Les effets indésirables peuvent se multiplier, d'autant plus s'il s'agit de sujets polymédicamentés. Par ailleurs, les sujets âgés sont nombreux à être concernés par une utilisation de compléments alimentaires à base de mélatonine puisque les troubles du sommeil concernent un tiers de la population des plus de 65 ans (environ 3,5 millions de personnes). D'après les chiffres repères 2011 publiés par l'ANSM en 2012, « près de 40% des plus de 85 ans consomment de façon régulièrement des somnifères »⁶².

Les femmes enceintes ou allaitantes représentent également une population particulièrement à risque d'intoxication, d'autant plus que les conséquences néfastes le seront pour elles et pour le fœtus en développement ou le bébé allaité. Dans ces situations, les répondants à notre questionnaire semblent plus prudents puisque seulement 10% d'entre eux conseilleraient les CA.

Aucun effet tératogène chez l'animal n'a été démontré à ce jour mais les données animales montrent que dans plusieurs espèces, la mélatonine passe par la voie transplacentaire (RCP *Circadin*[®])... Le *Centre de Référence des Agents Tératogènes* (CRAT) se montre rassurant⁶³ quant à l'exposition *in-utero* au cours du 1^{er} trimestre de grossesse bien que les données soient peu nombreuses. A noter, au

contraire, que le RCP de *Circadin*[®] est plus prudent en concluant qu'« en l'absence de données cliniques, il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez la femme enceinte ou qui désire le devenir. » Concernant les femmes allaitantes, aucune donnée n'est disponible à propos d'exposition d'enfants allaités par des femmes prenant de la mélatonine de synthèse. De la mélatonine endogène a été retrouvée dans le lait maternel et, de ce fait, la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel humain ; ainsi l'allaitement est déconseillé chez les femme traitée par mélatonine (RCP *Circadin*[®]). De même, pour le CRAT « l'absence de données démontrant l'inoffensivité de la mélatonine de synthèse pour des femmes enceintes ou allaitantes ne permet pas d'exclure un risque malformatif fœtal ou néonatal »⁶⁴. Ainsi, il conviendra de « réévaluer la pertinence d'un traitement hypnotique pour cette population, et favoriser en cas de nécessité un traitement hypnotique par une molécule pour laquelle les données à propos d'une exposition sont documentées et rassurantes, telles que la doxylamine, le zopiclone ou le zolpidem ».

Enfin, de façon générale, les personnes suivies et/ou traitées pour une maladie inflammatoire, auto-immune ou pour de l'asthme, de l'épilepsie ou des troubles du comportement, de l'humeur ou de la personnalité sont à risque d'intoxication. Cette même population est davantage susceptible d'être polymédicamentée pour la prise en charge de ses pathologies.

En ce sens, l'ANSES a rendu un avis⁶⁵ relatif à cas de crises convulsives associées à la consommation d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine chez un homme de 47 ans qui n'avait pas d'antécédents ni de traitements particuliers en rapport avec de l'épilepsie. Dans ses conclusions, l'agence juge « très vraisemblable » l'imputabilité du CA dans la survenue des crises convulsives.

Par conséquent, le risque d'une interaction entre la mélatonine de synthèse apportée et les traitements quotidiens est important. Par exemple, la mélatonine est un inducteur des enzymes CYP3A à des concentrations supra-thérapeutiques et la mélatonine est aussi principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leur effet sur ces enzymes (RCP *Circadin*[®]). L'ANSES recommande dans de nombreuses situations l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien en amont²⁹. A la lecture du RCP de *Circadin*[®] ils s'avèrent que ces interactions sont relativement nombreuses (fluvoxamine, cimétidine, contraceptif hormonaux, quinolones, rifampicine...). Dans notre questionnaire nous n'avons pas posé de question sur la connaissance de ces interactions qui auraient pu évaluer si elles étaient connues et prise en compte.

Les nombreuses références de CA commercialisées à ce jour se différencient aussi par le dosage en mélatonine qu'elles apportent par unité de prise : 0,5mg ; 1mg ; 1,9mg. Les formes à libération modifiée ou prolongée se démarquent aussi par une portion à libération immédiate et une autre portion à libération modifiée.

Le dosage conseillé n'est pas toujours en adéquation avec son indication. La majorité des participants indiquent conseiller pour le retard à l'endormissement ou le jet-lag des solutions dosées à 1mg avant de conseiller des formes dosées à 1,9mg ou à 0,5mg par unité de prise.

Or, une partie des participants (46%) conseillent des formes dosées à 1,9mg pour les réveils nocturnes alors que la mélatonine commercialisée dans ces produits ne bénéficie d'aucune allégation pour cette indication. Par ailleurs, lors de prise multiples la dose ingérée journalière peut rapidement dépasser les 2 mg (dose maximale recommandé par jour par l'ANSES) notamment avec des spécialités dosées à 1,9mg. Par ailleurs, les formes à libération prolongée pourraient ne pas être adaptées à toutes les populations.⁶⁶ De nombreux études ou essais ont été réalisés sur des doses de mélatonine allant de 0,5 à 10mg chez les sujets âgés. Les doses allant de 1mg à 6mg semblent avoir une efficacité. Toutefois, il y a une absence de consensus dans la littérature sur la dose optimale de mélatonine⁶⁷.

De plus, quelle est la pertinence d'un écart de seulement 0,1mg entre CA et spécialités sur ordonnance liste II ?

Les formes galéniques peuvent aussi avoir une incidence sur les risques de surdosage et d'intoxication. Les laboratoires qui commercialisent ces produits privilégient ces dernières années de nouvelles formes galéniques moins traditionnelles mais pour lesquelles le public y associe une prise plus ludique et moins contraignante⁶⁸ à l'image des sprays buccaux, des tisanes et des gommes à mâcher plus communément appelées « gummies ». Si ces formes peuvent apporter une meilleure adhérence et une meilleure observance aux patients, elles s'éloignent aussi du cadre médical au risque d'être banalisées⁶⁹. Les résultats extraits de l'étude réalisée indiquent que les pharmaciens placent les comprimés devant les sprays buccaux puis les gélules en termes de risque de contribuer à un surdosage tandis que les étudiants et les préparateurs placent respectivement en premier les sprays buccaux et les gummies, et inversement, puis les tisanes. La divergence entre les pharmaciens et les autres participants peut s'expliquer aussi par la mauvaise compréhension de la question, les comprimés restant la forme galénique la plus représentée parmi les références proposées et vendues, et donc plus à risque de contribuer à un surdosage. Il aurait peut-être été judicieux de compléter la question en précisant d'évaluer la forme galénique la plus à risque sans tenir compte du volume de vente.

La prise de mélatonine expose aussi les personnes les utilisant à un risque de survenue d'effets indésirables. La moitié des professionnels interrogés ont connaissance de quelques effets indésirables généraux pouvant survenir tels que les maux de tête, céphalées, migraines ou encore la somnolence et le risque d'une vigilance diminuée. D'autres effets indésirables sont un peu moins connus par les répondants (nausées, diarrhée, anxiété, troubles de l'humeur, confusion, désorientation...).

Le suivi des agences sanitaires par le biais de leurs dispositifs de vigilance (pharmacovigilance et nutrivigilance) permet, grâce aux déclarations faites par les patients et par les professionnels, d'évaluer régulièrement la balance bénéfique/risque de l'utilisation de cette substance et de prendre, si besoin, les mesures nécessaires pour garantir la sécurité d'usage de ces produits. Toutefois, il n'est pas nécessairement évident pour les professionnels d'identifier ces effets indésirables puisqu'ils sont pour la plupart très généraux et n'évoquent donc pas toujours un lien évident avec la mélatonine.

Enfin, la dernière partie de cette étude a permis de recueillir l'avis des professionnels ayant complété le questionnaire sur l'aspect réglementaire des compléments alimentaires à base de mélatonine. Cet aspect est abordé en trois points. Tout d'abord, les professionnels doivent se prononcer sur le risque de surdosage consécutif à l'impact de la publicité et du marketing déployé par les fabricants envers les consommateurs : plus de 80% pensent que la publicité et le marketing peuvent avoir une incidence sur le risque de surdosage. Les CA concernés peuvent parfois être très largement mis en avant notamment à la télévision et sur internet et le statut de « complément alimentaire », qui n'évoque donc pas un médicament, peut aussi véhiculer une image rassurante et être faussement perçu comme sûr et sans risque par les patients. Leur disponibilité en libre-accès et leur présence sur les sites de e-commerce ou dans des magasins sans rapport avec la santé peuvent aussi contribuer à maintenir et amplifier cette fausse image de « produit sans risque »⁷⁰.

Ensuite, les professionnels ont été invités à l'introspection et à l'autocritique puisque le second point de cette étude leur demande si l'influence de la publicité et du marketing diffusé par les fabricants peut exercer une influence sur eux-mêmes et les amener à conseiller davantage de CA à base de mélatonine. Près de 75% ont indiqué que ces procédés peuvent induire une influence sur leurs conseils. Les professionnels, sont comme les patients, tout autant exposés aux publicités qui sont diffusées sur de nombreux supports. Les laboratoires peuvent aussi intervenir directement en officine pour proposer des « formations » sur leurs produits et donc influencent par ce biais les professionnels. En revanche, les officinaux ne perdent heureusement pas leurs esprits critiques envers tous ces produits et dispensent un conseil adapté au comptoir qui est indéniablement nécessaire afin de s'assurer du bon usage de ces CA.

Pour finir, le dernier point aborde l'avis des professionnels à propos de la législation et de la réglementation qui encadre la commercialisation des compléments alimentaires à indication thérapeutique en France. Globalement, les professionnels portent un regard critique sur la régulation des compléments alimentaires à indication thérapeutique vendus en pharmacie (la moitié estimant qu'ils sont insuffisants à ce jour). De fait, la réévaluation de la réglementation en vigueur est souhaitée par les professionnels ayant répondu à cette étude.

CONCLUSION

Pour conclure, les compléments alimentaires à base de mélatonine constituent une solution pour les patients qui présentent des troubles du sommeil. Leur utilisation peut être utile à condition de réserver son usage aux strictes indications et allégations associées à la mélatonine commercialisée sous forme de CA. Le haut profil de tolérance de la mélatonine lui apporte une image rassurante qui, toutefois, doit être encadrée par les professionnels de santé au risque de voir un mésusage ou des abus s'installer dans les pratiques des patients. Les officinaux qui conseillent et vendent ces produits ne doivent pas banaliser leurs consommations et doivent veiller au bon usage à chaque délivrance : rappel des indications et de la bonne utilisation du produit, signalement des potentiels effets indésirables et prise en compte de situations pouvant être à risque. Une évolution de la législation et de la réglementation qui encadre la commercialisation des compléments alimentaires à indications thérapeutiques serait certainement souhaitable dans l'avenir, afin de garantir la sécurité de leurs consommateurs : dosage autorisé en libre-accès, statut de « complément alimentaire » ou de « médicament », ajout ou non à la liste des substances listées, vente en ligne ou hors du circuit pharmaceutique. Leur bonne utilisation repose intégralement sur le conseil du Pharmacien ce qui ne peut être constamment assuré, d'autant plus que les compléments alimentaires n'entrent pas dans le monopole pharmaceutique et peuvent donc être retrouvés en vente dans diverses grandes enseignes n'ayant parfois aucun rapport avec la santé, et assurément sans conseil d'un professionnel.

A ce jour, les autorités de santé – *ANSM, ANSES* - assurent la veille sanitaire et sont vigilantes quant aux déclarations d'effets indésirables, notamment par le dispositif de nutrivi-gilance. La *DGCCRF* s'est aussi impliquée dans la vigilance accordée à ces produits. Ces institutions rappellent par ailleurs la nécessité de privilégier des formes qui n'associent pas la mélatonine à d'autres composants telles que des plantes de façon à limiter le risque d'interactions, notamment si le patient suit déjà un traitement médicamenteux chronique. Aussi, les professionnels de santé ne doivent pas minimiser les risques résultant de l'utilisation de ces CA et doivent signaler aux autorités compétentes les effets indésirables pouvant être consécutifs à leur prise.

L'étude réalisée, malgré ses limites, montre que les professionnels ont de bonnes connaissances sur l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine. Les allégations sont bien connues dans l'ensemble, bien que près de la moitié d'entre eux pense à tort que les réveils nocturnes en fassent parti. Les principaux effets indésirables sont plutôt bien connus. Toutefois, les situations pouvant être à risque sont globalement méconnues. En revanche, les participants ont manifesté une interrogation à propos des nouvelles formes galéniques qui se sont démocratisées et largement multipliées ces dernières années. Ces dernières pourraient être associées à un risque plus important de surdosage et d'intoxication. De fait, les autorités compétentes auront peut-être à se prononcer et formuler un avis dans les années à venir à propos de leurs utilisations et de leur commercialisation.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Marché mondial des compléments alimentaires (2014) ¹⁰	9
Figure 2 : Marché européen du complément alimentaire (données 2015) ¹¹	10
Figure 3 : Encadrement de la mélatonine dans l'Union Européenne ¹⁶	12
Figure 4 : Chiffres du marché 2023 des compléments alimentaires présentés par Synadiet/IQVIA ...	14
Figure 5 : Structure de la mélatonine	15
Figure 6 : Schéma de biosynthèse de la mélatonine ²³	16
Figure 7 : Illustration du rythme circadien et des processus biologiques chez l'Homme ³²	18
Figure 8 : Synthèse circadienne de la mélatonine.....	19
Figure 9 : Évolution de la concentration de mélatonine naturelle et de synthèse	20
Figure 10 : Évolution de la concentration en mélatonine de jour et de nuit selon l'âge ³⁴	20
Figure 11 : Métabolisme de la mélatonine.....	22
Figure 12 : Perception des Français de leur état de santé d'après l'Observatoire 2023 du Synadiet..	25
Figure 13 : Offre pour récupérer gratuitement en ligne un échantillon de complément alimentaire à base de mélatonine par le biais d'un site internet de bons d'achats et de réductions.....	27
Figure 14 : Publicité pour une offre commerciale publiée par une pharmacie sur le réseau social Facebook	27
Figure 15 : Publicité d'un laboratoire pharmaceutique publiée sur le réseau social Instagram	28
Figure 16 : Capture d'écran du site d'un laboratoire commercialisant des gummies à base de mélatonine avec la description "Les délicieuses Gummies"	29
Figure 17 : Dessin expliquant le principe du lavage gastrique ⁵¹	36
Figure 18 : Diagramme circulaire représentant la catégorie socio-professionnelle des participants à l'étude	43
Figure 19 : Diagramme circulaire représentant la tranche d'âge à laquelle appartient les participants à l'étude.....	43
Figure 20 : Diagramme circulaire représentant la région dans laquelle les participants à l'étude exercent.....	44
Figure 21 : Diagramme circulaire représentant la typologie de la pharmacie d'officine dans laquelle exercent les participants à l'étude	45
Figure 22 : Diagramme en bâton indiquant combien de spécialités de CA sont référencées dans les pharmacies des participants à l'étude	46
Figure 23 : Diagramme circulaire présentant l'avis des participants à propos de l'évolution des ventes de compléments alimentaires à base de mélatonine.....	47

Figure 24 : Diagramme en barre présentant les formes galéniques référencées dans les pharmacies des participants.....	47
Figure 25 : Diagramme en bâton classant les différentes catégories de population de la plus à la moins demandeur de CA à base de mélatonine au comptoir, selon l'expérience professionnelle des participants à l'étude.....	48
Figure 26 : Diagramme en disque présentant comment les professionnels délivrent les CA contenant de la mélatonine.....	49
Figure 27 : Diagramme en disque représentant quelles solutions sont conseillées par les professionnels lorsqu'un patient décrit des insomnies et un endormissement tardif.....	50
Figure 28 : Diagramme en barre représentant les différentes allégations de la mélatonine contenue dans les CA.....	51
Figure 29 : Diagramme en bâton représentant les différentes indications de la mélatonine contenue dans les CA, selon la catégorie socio-professionnelle des participants à l'étude.....	51
Figure 30 : Diagramme en bâton représentant les différentes populations ciblées par les CA contenant de la mélatonine, selon les participants à l'étude.....	52
Figure 31 : Quels professionnels conseillent la mélatonine aux enfants ?.....	53
Figure 32 : Diagramme en bâton représentant les posologies possibles pour chaque indication.....	54
Figure 33 : Diagramme en bâton représentant les différents effets indésirables potentiels relatifs à l'utilisation de la mélatonine, selon la catégorie socio-professionnelle des participants à l'étude.....	57
Figure 34 : Diagramme en bâton représentant les différentes populations à risque selon les participants à l'étude.....	58
Figure 35 : Diagramme en bâton représentant les formes galéniques à risque selon les différentes catégories socio-professionnelles des participants à l'étude.....	59
Figure 36 : Diagramme en bâton classant les réponses des participants à l'étude à propos de l'influence de la publicité et du marketing sur les patients.....	60
Figure 37 : Diagramme en bâton classant les réponses des participants à l'étude à propos de l'influence de la publicité et du marketing sur les professionnels de santé.....	61
Figure 38 : Diagramme en bâton classant les réponses des participants à l'étude à propos du contrôle et de la régulation des CA à base de mélatonine en France.....	62

BIBLIOGRAPHIE

1. COCONEL : Note de synthèse n°9 vague n°11 [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: https://www.ined.fr/fichier/rte/General/ACTUALITE%3%89S/Covid19/COCONEL-note-synthese-vague-11_ined.pdf
2. OpinionWay. Baromètre annuel sur la perception des compléments annuels [Internet]. 2020 [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: https://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/20200619_enquete_opinionway_pour_synadiet.pdf
3. Capital.fr [Internet]. 2019 [cité 22 mars 2024]. Compléments alimentaires: un marché qui pèse près de 2 milliards d'euros. Disponible sur: <https://www.capital.fr/entreprises-marches/complements-alimentaires-un-marche-qui-pese-pres-de-2-milliards-deuros-1332143>
4. Mélatonine : intoxications parfois graves chez les enfants [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://prescrire.org/fr/3/31/66130/0/NewsDetails.aspx>
5. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juin 10, 2002. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj/fra>
6. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
7. e-cancer.fr - Définition nutriment : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/N/nutriment> [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/N/nutriment>
8. Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 1852/2001 de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 25, 2015. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj/fra>

9. Pileje industrie. Les clés de succès du marché des compléments alimentaires français - [Internet]. 2020 [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://pileje-industrie.fr/les-cles-de-succes-du-marche-des-complements-alimentaires-francais/>
10. Synadiet. 1er observatoire des compléments alimentaires Synadiet [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.synadiet.org/app/uploads/2022/07/Observatoire-2017.pdf>
11. 1er observatoire des compléments alimentaires Synadiet mars 2017 : <https://www.synadiet.org/app/uploads/2022/07/Observatoire-2017.pdf> [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.synadiet.org/app/uploads/2022/07/Observatoire-2017.pdf>
12. Fondation Jean-Jaurès. Fondation Jean-Jaurès. 2022 [cité 3 mars 2023]. Grosse fatigue et épidémie de flemme : quand une partie des Français a mis les pouces. Disponible sur: <https://www.jean-jaures.org/publication/grosse-fatigue-et-epidemie-de-flemme-quand-une-partie-des-francais-a-mis-les-pouces/>
13. QAPA. Les français sont-ils en manque de sommeil ? ? [Internet]. QAPA News. 2021 [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.qapa.fr/news/les-francais-sont-ils-en-manque-de-sommeil-%f0%9f%98%b4/>
14. QAPA L. Les Français dorment de plus en plus mal : 55 % en 2018, 61 % en 2020 et 72 % en 2022 ! [Internet]. QAPA News. 2022 [cité 11 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.qapa.fr/news/les-francais-dorment-de-plus-en-plus-mal-55-en-2018-61-en-2020-et-72-en-2022/>
15. AMELI. Les compléments alimentaires [Internet]. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/effets-secondaires-et-interactions-lies-aux-medicaments/complements-alimentaires>
16. Compléments alimentaires : libre circulation en Europe [Internet]. Synadiet. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.synadiet.org/nos-enjeux/libre-circulation-complements-alimentaires/>
17. SRAE [Internet]. 2022 [cité 23 oct 2023]. Allégations nutritionnelles : définition et réglementation. Disponible sur: <https://www.sraenutrition.fr/blog/allegations-nutritionnelles-definition-et-reglementation/>
18. Règlement (UE) no 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. 25 mai 2012 [cité 26 juill 2024]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF>
19. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
 20. Les Français et les compléments alimentaires 03/2019 OpinionWay [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.opinion-way.com/en/opinion-political-surveys/published-surveys/opinionway-pour-le-synadiet-les-francais-et-les-complements-alimentaires-mars-2019/viewdocument/2070.html>
 21. Synadiet. Chiffres du marché 2023 des compléments alimentaires [Internet]. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.synadiet.org/app/uploads/2024/05/Chiffres-du-marche-2023-complements-alimentaires-1.pdf>
 22. PubChem. Melatonin [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896>
 23. ResearchGate [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Biosynthesis pathway of melatonin in plants. The enzymes of the steps... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Biosynthesis-pathway-of-melatonin-in-plants-The-enzymes-of-the-steps-are-TDC-tryptophan_fig1_340466526
 24. VIDAL [Internet]. [cité 10 août 2022]. Mélatonine - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/melatonine.html>
 25. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MFP. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2016;87(10):1127-32.
 26. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int J Mol Sci*. 22 avr 2013;14(4):8638-83.
 27. La mélatonine en médecine anti-âge, plus que l'hormone du sommeil [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.afme.org/anti-age-gp/la-melatonine/>

28. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour la mélatonine (Circadin) pour le traitement de l'insomnie ? [Internet]. 2009 [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf

29. ANSES. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2018 [cité 7 août 2022]. L'Anses recommande à certaines populations d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-recommande-%C3%A0-certaines-populations-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-consommation-de-compl%C3%A9ments>

30. Vecchierini MF, Kilic-Huck U, Quera-Salva MA. La mélatonine (MEL) et son utilisation dans les pathologies neurologiques et l'insomnie : recommandations de la Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine du Sommeil*. 1 juin 2021;18(2):70-89.

31. Rythme circadien (mai 2024). In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rythme_circadien&oldid=210458454

32. Ines Benjelloun. Illustration du rythme circadien (Wikipédia) [Internet]. 2022 [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:L%27activit%C3%A9_du_rythme_circadien_au_cours_du_cycle_jour-nuit._.webp?uselang=fr

33. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Troubles du rythme circadien - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-sommeil/troubles-du-rythme-circadien>

34. Bubenik GA, Konturek SJ. MELATONIN AND AGING: PROSPECTS FOR HUMAN TREATMENT.

35. Harris Interactive. Rapport baromètre consommation des compléments alimentaires [Internet]. 2022 [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: https://www.synadinet.org/app/uploads/2022/04/202111060_harris_interactive_rapport_barometre_conso_cpai_2022_v2.pdf

36. Bonillo G, Synadinet. Baromètre 2023 de la consommation des compléments alimentaires en France [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.synadinet.org/app/uploads/2023/04/Observatoire-2023.pdf>

37. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. La déclaration des effets indésirables [Internet]. 2024 [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
38. Légifrance. Article R5121-152 - Code de la santé publique [Internet]. 2013 [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982
39. ANSES. Avis de l'Anses - Saisine n° 2016-SA-0209. 2018 [cité 7 août 2022]. Avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine (02/2018). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
40. EMA. Agence Européenne du Médicament. 2024 [cité 29 sept 2024]. EMA : RCP du CIRCADIN. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/circadin-epar-product-information_fr.pdf
41. EMA. Agence Européenne du Médicament. 2024 [cité 29 sept 2024]. EMA : RCP du SLENYTO. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_fr.pdf
42. Tuft C, Matar E, Menczel Schrire Z, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Current Insights into the Risks of Using Melatonin as a Treatment for Sleep Disorders in Older Adults. *Clin Interv Aging*. 12 janv 2023;18:49-59.
43. Menczel Schrire Z, Phillips CL, Chapman JL, Duffy SL, Wong G, D'Rozario AL, et al. Safety of higher doses of melatonin in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res*. mars 2022;72(2):e12782.
44. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 15 juill 2024]. Monographie : CIRCADIN 2 mg cp LP. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/circadin-2-mg-cp-lp-83685.html>
45. CHU de Limoges. Fiche examen - Dosage de la mélatonine (plasma) [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: https://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/fiche_examen_utilisateur.php?id_catalogue=5656
46. Eurofins Biomnis [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Mélatonine (urine) - Eurofins Biomnis. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/MELAU/#>

47. CHRU Besançon : protocole patient pour le dosage de la mélatonine urinaire 06/2024 (https://www.chu-besancon.fr/fileadmin/user_upload/MEDIATHEQUE/Offres_de_soins/services/explo_sommeil/P_rotocol_patient_melatonine_urinaire.pdf) [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/fileadmin/user_upload/MEDIATHEQUE/Offres_de_soins/services/explo_sommeil/P_rotocol_patient_melatonine_urinaire.pdf
48. Eurofins Biomnis [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Mélatonine (plasma) - Eurofins Biomnis. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/MELAS/>
49. ANSM. ANSM. 2024 [cité 29 sept 2024]. ANSM : RCP de l'Anexate. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61773474&typedoc=R&ref=R0345141.htm>
50. Lavage gastrique [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/TRAITEMT/LAVAGAST.HTM>
51. Depositphotos [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Lavage gastrique avec un tube gastrique. Disponible sur: <https://depositphotos.com/fr/vector/gastric-lavage-with-a-gastric-tube-308084950.html>
52. resopharma. lepharmacien.fr. 2024 [cité 24 juill 2024]. La répartition démo-géographique des pharmacies d'officine (consulté le 24/07/2024). Disponible sur: <http://www.lepharmacien.fr/blog-pharmacien/article/la-repartition-demo-geographique-des-pharmacies-d-officine>
53. ONISEP : fiche métier préparateur en pharmacie (consultée le 20/07/2024) [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.onisep.fr/ressources/univers-metier/metiers/preparateur-preparatrice-en-pharmacie>
54. SPF. Epidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-l-insomnie-en-france-etat-des-lieux>
55. Quels sont les troubles du sommeil chez l'enfant ? [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-sommeil-enfant/types-troubles-sommeil>

56. CHU Sainte-Justine de Montréal (Quebec, Canada). Hygiène du sommeil pour l'enfant de 2 à 12 ans [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: https://www.chusj.org/getmedia/397ecfe0-4a1e-4b7a-b32c-65896a728c55/depliant_F-592_Hygiene-du-sommeil-2-a-12-ans.pdf.aspx?ext=.pdf
57. Haute Autorité de Santé. HAS - Note méthodologie et de synthèse documentaire : Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires [Internet]. 2015 [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf
58. VIDAL [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14959-prevalence-de-la-polymedication-chez-les-personnes-agees-en-france-enquete-de-l-irdes.html>
59. Laville M, Rognant N. Le vieillissement rénal : une fragilité prévisible et en partie évitable. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. avr 2014;198(4-5):673-88.
60. pourquoidocteur.fr. www.pourquidocteur.fr. 2022 [cité 7 août 2022]. Les intoxications à la mélatonine ont explosé chez les enfants. Disponible sur: <https://www.pourquidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/39595-Les-intoxications-melatonine-explose-enfants>
61. Korsia-Meffre S. VIDAL. [cité 7 août 2022]. Mélatonine : non sans danger, notamment chez les enfants. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29656-melatonine-non-sans-danger-notamment-chez-les-enfants.html>
62. Haute Autorité de Santé. Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées [Internet]. 2012 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/question-reponses_benzos.pdf
63. CRAT L. Mélatonine – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11642/>
64. CRAT L. Mélatonine – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11643/>

65. ANSES. Avis de l'Anses relatif à un cas de crises convulsives associées à la consommation du complément alimentaire Novanuit® Triple action [Internet]. 2021 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2020SA0123.pdf>
66. Vural EMS, van Munster BC, de Rooij SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging*. juin 2014;31(6):441-51.
67. M P, Sa L, Sm P, Dr F. Optimal Melatonin Dose in Older Adults: A Clinical Review of the Literature. *The Senior care pharmacist* [Internet]. 7 janv 2019 [cité 11 oct 2024];34(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383052/>
68. Nouvelle L. Enquête galénique : Des innovations timides dans les formes sèches. 2 févr 2018 [cité 24 juill 2024]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/enquete-galenique-des-innovations-timides-dans-les-formes-seches.N1463597>
69. RMC Conso [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Les gummies, compléments alimentaires sous forme de bonbons, « au mieux inutiles, au pire dangereux ». Disponible sur: https://rmc.bfmtv.com/conso/alimentation/les-gummies-complements-alimentaires-sous-forme-de-bonbons-au-mieux-inutiles-au-pire-dangereux_AV-202404040588.html
70. UFC-Que Choisir. Compléments alimentaires pour sportifs - L'Anses alerte après 2 décès [Internet]. 2024 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-complements-alimentaires-pour-sportifs-l-anses-alerte-apres-2-deces-n128986/>

ANNEXE : Questionnaire de thèse

QUESTIONNAIRE DE THÈSE

Bonjour à tous,

Étudiant en 6ème année de Pharmacie (filiale officine) à la faculté d'Amiens, j'ai choisi pour ma thèse d'exercice de m'intéresser à «**L'automédication par compléments alimentaires à base de mélatonine : importance de la vigilance et de l'information au patient par le pharmacien d'officine pour éviter les surdosages**».

L'objectif de ce questionnaire est d'étudier comment les professionnels délivrent les compléments alimentaires contenant de la mélatonine au comptoir.

Ce questionnaire s'adresse aux pharmaciens, aux préparateurs et aux étudiants en pharmacie.

Le questionnaire est anonyme et les données collectées le sont uniquement à but universitaire.

Merci de ne répondre qu'une seule fois par personne à celui-ci. Le temps de réponse est estimé à 5 minutes.

A l'issue du questionnaire, vous pourrez, si vous le souhaitez, me transmettre votre adresse mail afin de recevoir une copie de cette thèse.

Je vous remercie par avance pour votre participation.

Paul-Marie VERET

* Indique une question obligatoire

Passer à la section 1 (*Avant de commencer...*). Passer à la section 2 (*Avant de commencer...*).

Avant de commencer...

Seuls les professionnels pouvant se trouver au comptoir et ayant le droit de délivrer des compléments alimentaires contenant de la mélatonine peuvent répondre au questionnaire.

En poursuivant le questionnaire, vous certifiez être un professionnel autorisé à délivrer des compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

Passer à la question 1

PARTIE 1. Profil des participants

Seuls les professionnels pouvant se trouver au comptoir et ayant le droit de délivrer des compléments alimentaires contenant de la mélatonine peuvent répondre au questionnaire.

1. Vous êtes : *

Une seule réponse possible.

- Pharmacien
 Étudiant-Pharmacien
 Préparateur/Préparatrice
 Autre : _____

2. Vous êtes situé dans la tranche d'âge : *

Une seule réponse possible.

- 18-25 ans
 25-40 ans
 40-55 ans
 55 ans et plus

3. Vous vous trouvez en : *

Une seule réponse possible.

- Auvergne-Rhône Alpes
 Bourgogne-Franche-Comté
 Bretagne
 Centre-Val de Loire
 Corse
 Grand-Est
 Hauts-de-France
 Ile-de-France
 Normandie
 Nouvelle-Aquitaine
 Occitanie
 DROM-COM (outre-mer)
 Pays de la Loire
 Provence-Alpes-Côte d'Azur

4. Vous exercez dans une officine : *

Une seule réponse possible.

- de quartier
 de galerie marchande
 de campagne

Passer à la question 5

PARTIE 2. Marché des compléments alimentaires à base de mélatonine

5. Combien avez-vous de spécialités référencées ? *

Une seule réponse possible.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 10 et plus

6. Selon vous, quelle tendance suivent les ventes de ces spécialités ? *

Une seule réponse possible.

- En progression (les ventes tendent à augmenter d'année en année)
- En régression (les ventes tendent à diminuer d'année en année)
- Stable (les ventes tendent à être stable d'année en année)

7. Quelles formes galéniques avez-vous référencé ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Les comprimés
- Les gélules
- Les sprays
- Les gummies/gommes
- Les gouttes buvables
- Les tisanes
- Les films sublinguaux
- Autre : _____

8. D'après votre expérience, quel est le profil le plus demandeur au comptoir ? *
Classez les réponses dans l'ordre du plus demandeur au moins demandeur.

Une seule réponse possible par ligne.

	1 (le + demandeur)	2	3	4 (le - demandeur)
Jeunes enfants (<12 ans)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Adolescents (>12ans)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Adultes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Personnes âgées (>70 ans)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. Lorsqu'un patient vous décrit des insomnies et un endormissement tardif, vous *
conseillez principalement :

Une seule réponse possible.

- Des compléments alimentaires contenant notamment de la mélatonine
- Des compléments alimentaires à base de plantes
- Des tisanes
- Des huiles essentielles
- De la doxylamine
- De l'homéopathie
- Autre : _____

10. Lorsque vous êtes amené à délivrer un complément alimentaire contenant de la mélatonine, cela est principalement consécutif à une demande directe du patient ou à un conseil apporté au comptoir ? *

Une seule réponse possible.

- Sur conseil apporté au comptoir
- Demande directe du patient

Passer à la question 11

PARTIE 3. Connaissance de la mélatonine

11. Quelles sont les indications des compléments alimentaires contenant de la mélatonine ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Retard à l'endormissement
- Réveils nocturnes
- Effets du décalage horaire (jet-lag)
- Temps de sommeil insuffisant
- Autre : _____

12. Les compléments alimentaires contenant de la mélatonine peuvent être délivrés : *

Plusieurs réponses possibles.

- aux enfants de moins de 12 ans
- aux enfants de plus de 12 ans
- aux adultes
- aux femmes enceintes
- aux femmes allaitantes
- aux personnes traitées par antidépresseur/anxiolytique/hypnotique
- aux personnes souffrant de maladies immunodépressives
- aux personnes épileptiques
- aux personnes asthmatiques

13. Quelle posologie pour quelle indication ? Cochez les posologies correspondant * aux indications.

Plusieurs réponses possibles.

	0,5mg	1mg	1,9mg	Plus de 1,9mg	Pas d'indication
Retard à l'endormissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réveils nocturnes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jet-lag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Passer à la question 14

PARTIE 4. Surdosage, intoxication et population à risque

14. Quels sont les effets indésirables de la mélatonine ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Maux de tête, céphalées, migraines
- Nausées
- Diarrhées
- Anxiété
- Tremblements
- Tension artérielle basse
- Désorientation, confusion
- Irritabilité
- Crampes d'estomac
- Somnolence, vigilance diminuée
- Vomissements
- Vertiges
- Cauchemars
- Troubles de l'humeur
- Éruptions cutanées

15. Selon vous, quelles sont les populations les plus à risque d'avoir une intoxication à la mélatonine ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Jeunes enfants
- Adolescents
- Adultes
- Personnes âgées

16. Selon vous, quelles sont les formes galéniques les plus à risque de contribuer à un surdosage à la mélatonine ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Les comprimés
- Les gélules
- Les sprays
- Les gummies/gommes
- Les tisanes

17. Pensez-vous que la publicité et le marketing liés aux compléments alimentaires contenant de la mélatonine peuvent contribuer aux surdosages par le patient ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

18. Pensez-vous que la publicité et le marketing liés aux compléments alimentaires contenant de la mélatonine peuvent influencer les professionnels et les amener à délivrer davantage de mélatonine ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne se prononce pas

19. De manière générale, pensez-vous que les compléments alimentaires à indication thérapeutique vendus en pharmacie sont assez contrôlés et régulés en France ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne se prononce pas

Passer à la question 20

C'est terminé !

Merci beaucoup d'avoir accordé un peu de temps à mon questionnaire de thèse.

Pensez à bien cliquer sur «Envoyer» ci-dessous pour valider vos réponses !

Si vous le souhaitez, vous pouvez me transmettre votre adresse mail pour recevoir une copie de ma thèse une fois celle-ci publiée et soutenue.

20. Votre adresse mail :

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

**L'automédication par compléments alimentaires à base de mélatonine :
importance de la vigilance et de l'information au patient par le pharmacien
d'officine pour éviter les surdosages**

**THÈSE D'EXERCICE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 24/10/2024, par Monsieur Paul-Marie VERET

Université de Picardie Jules Verne
Unité de Formation et de Recherche de Pharmacie d'Amiens

Mots clés : compléments alimentaires ; mélatonine ; consommation ; troubles du sommeil ; surdosages ; intoxications ; effets indésirables ; conseils ; pharmacie ; pharmaciens

Résumé : L'accentuation des troubles du sommeil et la dégradation de sa qualité sont devenus les principales causes de consommation de médicaments et de compléments alimentaires afin d'en réduire l'impact sur la qualité de vie. Leur place dans la société n'a cessé de s'intensifier ces dernières années, avec une multiplication des solutions proposées dans les pharmacies d'officines. Pourtant, l'usage des compléments alimentaires à base de mélatonine n'est pas anodin : des populations et des situations à risques ont été mises en évidence. L'étude présentée dans ce travail montre que les professionnels de l'officine (pharmaciens, préparateurs et étudiants) ont une bonne connaissance de ces produits. Toutefois, certaines situations à risques sont parfois méconnues. La vigilance et l'information aux patients lors du conseil est donc indispensable pour garantir une utilisation sécurisée des compléments alimentaires à base de mélatonine.

Membres du jury :

Président : Docteur Etienne BROCHOT, Pharmacien, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Directrice : Docteur Valérie GRAS-CHAMPEL, Pharmacien-Praticien Hospitalier

Membre extérieur : Docteur Jean-Jacques SARMIENTO, Pharmacien