

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 7 février 2025

Par

Brouard Claire

**Place de la mélatonine et des agonistes mélatoninergiques dans les
stratégies thérapeutiques et prise en charge à l'officine**

Thèse dirigée par Nicolas PICARD

Examineurs :

Mme Catherine Fagnère, Professeur des Universités

M. Nicolas Picard, Professeur des Universités

M. Charles Viau, Docteur en Pharmacie

Présidente

Jury

Jury





Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 7 février 2025

Par

Brouard Claire

**Place de la mélatonine et des agonistes mélatoninergiques dans les
stratégies thérapeutiques et prise en charge à l'officine**

Thèse dirigée par Nicolas PICARD

Examineurs :

Mme Catherine Fagnère, Professeur des Universités

M. Nicolas Picard, Professeur des Universités

M. Charles Viau, Docteur en Pharmacie

Présidente

Jury

Jury



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire

Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Physiologie et pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie et pharmacologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Physiologie et pharmacologie

Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VEDRENNE Nicolas	Toxicologie
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
--------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy	Chimie analytique et bromatologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Professeur émérite

M. DESMOULIÈRE Alexis (à partir du 05/10/2024)	Physiologie et pharmacologie
--	------------------------------

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans cette dernière étape qui clôture mes études de pharmacie.

Mme Catherine FAGNÈRE, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de soutenance de thèse et d'avoir consacré une partie de votre temps à la lecture de mon travail. Je vous remercie également pour tous les enseignements que vous nous avez transmis avec passion au cours de nos différentes années d'études, ainsi que pour votre bienveillance et votre dévouement sans faille envers les étudiants. J'ai commencé mon oral de deuxième année avec vous et je suis ravie de clôturer ces belles années à vos côtés.

M. Nicolas PICARD, mon directeur de thèse, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour votre accompagnement tout au long de mon travail de rédaction (qui, on le sait, a duré longtemps !). Malgré mes doutes et mes interrogations, vous avez toujours su m'aiguiller et m'encourager. Je tiens également à vous remercier pour l'ensemble de vos enseignements, que vous savez rendre interactifs et intéressants, et pour votre capacité à transmettre vos connaissances.

M. Charles VIAU, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Cela m'a paru comme une évidence, dans la continuité de mon stage de sixième année. Il faut dire qu'en plus, j'ai fait exprès de mettre du temps à rédiger ma thèse pour être dans les temps réglementaires (c'est faux !). Grâce à toi, j'ai énormément appris lors de mon stage et développé l'assurance qui me manquait au comptoir. Merci de m'avoir toujours partagé tes connaissances et différentes expériences, avec un regard bienveillant et une bonne humeur. Tu m'as permis de grandir professionnellement, que ce soit par la vision du métier que tu m'as transmise, par la manière d'appréhender mon travail ou par tous tes précieux conseils. Je te remercie d'être encore présent aujourd'hui lorsque j'ai besoin de conseils, que ce soit sur le plan professionnel ou personnel.

À l'ensemble des équipes officinales avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler,

Je tiens tout d'abord à remercier **M. Simon TARNAUD**, mon maître de stage, que j'aurais aimé avoir dans mon jury, et qui, je le sais, aurait également souhaité être présent. Je suis désolée que cela n'ait pas pu se faire. Depuis le début de mon parcours professionnel, tu m'as accompagnée et épaulée, et je te suis reconnaissante de la confiance que tu m'as toujours accordée. J'ai conscience de la chance que j'ai eue de pouvoir apprendre et évoluer au sein de ta pharmacie. Je te remercie pour ton professionnalisme et ta pédagogie. Ta vision du métier, jamais sans démesure, donne foi en l'avenir ! Tu m'as ouvert les yeux sur l'importance des nouvelles missions du pharmacien (on se souviendra tous de cette « soirée tests » !). Je te remercie également d'être encore présent aujourd'hui pour me conseiller dans la suite de mon projet professionnel.

Je tiens également à remercier toutes les équipes officinales auprès desquelles j'ai eu l'occasion d'effectuer mes stages et de travailler, pour m'avoir tant appris. Je vous remercie pour vos accueils toujours chaleureux, vos partages d'expériences et votre bienveillance. Le savoir et les conseils que vous m'avez tous prodigués me seront toujours très utiles dans l'exercice de mon métier.

À mes amis,

Ceux de longue date et perdus en chemin. Je remercie tous ceux qui m'ont poussée, après le bac, à poursuivre cette voie, ceux qui ont été là pendant ces deux années de concours pour me soutenir, pour nos longues révisions à la BU et nos innombrables discussions à rêver de nos avenir. Malgré des chemins différents aujourd'hui, c'est aussi grâce à vous que j'en suis là. Alors, merci d'avoir fait partie de ma vie.

À **Mathilde, Marie et Antoine**. Il y a ces personnes qui sont faites juste pour un moment de notre vie, et il y a les autres. Et je crois qu'aujourd'hui, je peux dire de vous, que vous êtes la famille que je me suis choisie. Pour toutes les aventures, toujours plus folles et inattendues les unes que les autres, et pour tous les plus beaux souvenirs que nous avons créés ensemble depuis tant d'années, je vous dis merci. Oui, merci pour nos fous rires, nos regards complices sans même avoir besoin de dire quoi que ce soit, nos secrets que nous garderons toujours bien précieusement, nos longues discussions, d'une plus ou moins grande importance selon les sujets, à des heures plus ou moins appropriées, et tant d'autres choses encore que nous partageons. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous, et soyez-en sûr, la réciproque est vraie.

À **Mélo, Tetelle, Valentin et Edouard**, mes confrères de promo, que j'ai rencontrés dès mon entrée en deuxième année et avec qui nous ne nous sommes plus jamais quittés. Voilà, nous y sommes ! C'est vrai que ça n'a pas toujours été facile, et on peut le dire, on en a chié parfois, mais ça en valait la peine. Je garde la tête remplie de bons souvenirs et c'est avec le sourire aux lèvres que je repense à tous nos repas, un peu trop copieux parfois, nos révisions, nos soirées bien arrosées, nos Père-Noël secrets, nos galas et nos WEI, et tous les autres moments qu'on a pu partager ensemble. Vous avez été mon meilleur moyen de décompression durant ces cinq années. Alors, un grand merci pour tous ces bons souvenirs, et pour tous ceux que j'espère partager de nouveau avec vous. Sans vous, ces années étudiantes n'auraient jamais été si belles.

À **mes amis de la Corpo**, Anaëlle, Sarah-Laure, Loïc, et tous les autres, je vous remercie pour cette belle année associative qui a rythmé mon quotidien. Merci pour tous ces événements que nous avons réussis à organiser ensemble, et pour les souvenirs qu'ils nous ont laissés. Un petit mot spécial à Mélo, qui m'a suivie dans cette aventure et que je remercie pour ça. Celle-ci nous a plus rapprochées et je suis très contente de cette amitié que nous avons pu renforcer cette année-là.

À **la promotion Fleming**, merci pour toutes ces années partagées sur les bancs de la fac et pour les bons moments, les galas, les soirées... J'espère que l'on se recroisera.

À **mes amis du Sud**, ou plutôt ceux de Clément à l'origine, mais qui m'ont toujours accueillie comme telle. Ça a été un peu plus facile pour moi de quitter mon Limoges en sachant qu'on ne serait pas seuls dans cette nouvelle région. Merci pour les soirées trop arrosées, les après-midis jeux de société, les superbes feux d'artifice et pour le reste. À quand nos prochaines vacances ?

À ma famille,

À **mes parents**, un simple merci ne suffirait pas. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, depuis que je suis petite et encore maintenant. Je n'aurais jamais réussi tout ce que j'ai entrepris sans vous. Vous m'avez toujours soutenue et encouragée à votre manière. Je

sais que vous êtes fiers de moi et je vous en remercie. Un merci particulier à maman pour le temps qu'elle a accordé à nos études et à la relecture de ce travail. Je ne vous le dis pas souvent, mais je vous aime.

À **ma grande sœur, Gaëlle**, qui a toujours veillé sur moi. Ton parcours m'a donnée envie de marcher dans tes pas. Ta présence à mes côtés, que ce soit pour célébrer mes succès ou pour m'aider à surmonter les obstacles, a rendu ces années d'études plus faciles. Je te remercie pour le temps que tu m'as consacré pour mes révisions, tu as toujours été là pour me motiver et me rappeler de ne jamais abandonner. Elle est loin, l'époque de nos querelles où l'on se tirait les cheveux. Merci pour cette complicité qui nous lie aujourd'hui. Tu es une sœur sur qui on peut compter à tout moment, alors merci pour cela.

À **mes grands-parents, mamie Gilou et papi Roger**, qui ont toujours tout fait pour nous et qui ont toujours cru en moi. Merci de votre soutien sans faille depuis ma tendre enfance. Je sais, mamie, que tu es fière de moi et je t'en remercie. Et toi, mon papi parti trop tôt, je sais à quel point tu étais heureux quand j'ai commencé ces études et combien tu as toujours cru en nous. Tu n'es plus là pour que je te serre dans mes bras, mais je sais que tu veilles sur nous.

Aux **autres membres de ma famille**, grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour les moments partagés, vos mots réconfortants et votre soutien. La vie, parfois, nous rappelle à quel point la famille est importante. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous et ça, c'est le plus cher à mes yeux.

À **ma belle-famille**, pour m'avoir accueillie à bras ouverts au sein de votre famille et m'y avoir aussi bien acceptée. Un merci particulier à Christian, qui est toujours là pour nous aider et qui nous a permis de faire de chez lui notre chez-nous ; pour cela je vous en suis très reconnaissante.

Et enfin, à toi, Clément, mon partenaire de vie.

Ce sont ces études qui nous ont fait nous rencontrer et, tout au long de celles-ci, tu as été pour moi un soutien sans faille. Merci d'avoir cru en moi, même lorsque je doutais. Tu m'as donné la confiance nécessaire pour persévérer et en arriver là où j'en suis aujourd'hui. Ton amour et ton soutien ont été les piliers de ma réussite. Merci également de faire partie de ma vie, d'une façon que personne d'autre n'a jamais su faire. Tu es toujours là pour moi, même dans les plus petits gestes, que ce soit en m'écoutant vider mon sac, en me donnant des conseils, ou juste en étant présent. Merci pour tous nos moments de vie. Merci tout simplement pour la personne que tu es. Je sais qu'il y a tout un monde qui nous attend, et je suis impatiente de le découvrir à tes côtés. Je t'aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

Ac : adénylate-cyclase

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARNm : acide ribonucléique messager

ASMR : amélioration du service médical rendu

CRE : cAMP-response elements

CREB : cAMP-response element binding

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EMA : agence européenne du médicament

EMG : électromyogramme

EOG : électro-oculogramme

GC : guanylate cyclase

GMPc : guanosine monophosphate cyclique

HAS : haute autorité de santé

HIOMT : hydroxy-indole-O-méthyltransférase

ICSD-3 : classification internationale des troubles du sommeil, 3^{ème} version

IMAO A : inhibiteur de la monoamine oxydase de type A

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

ISI : index de sévérité de l'insomnie

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LI : libération immédiate

LP : libérateur prolongée

NAT : N-acétyltransférase

P-CREB : CREB-protein

PKA : protéine kinase A

PLC : phospholipase C
QR2 : quinone réductase II
RTU : recommandation temporaire d'utilisation
SLL : sommeil lent léger
SLP : sommeil lent profond
SMR : service médical rendu
SNC : système nerveux central
SP : sommeil paradoxal
TDH : trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TRCVS : troubles du rythme circadien veille-sommeil
TSA : troubles du spectre de l'autisme
TST : temps de sommeil total
TED-ns : trouble envahissant du développement – non spécifié
VGCC : canaux calciques voltage-dépendant

Table des matières

Introduction.....	19
I. La mélatonine.....	20
I.1. Origine et structure.....	20
I.2. Synthèse et sécrétion.....	21
I.2.1. Lieu de synthèse.....	21
I.2.2. Biosynthèse.....	22
I.2.3. Profil plasmatique.....	23
I.2.3.1. Cycle de la mélatonine sur 24H.....	23
I.2.3.2. Variations saisonnières.....	24
I.3. Catabolisme et élimination.....	25
I.4. Récepteurs mélatoninergiques.....	26
I.4.1. Récepteurs à haute affinité : MT1 et MT2.....	26
I.4.1.1. Localisation.....	26
I.4.1.2. Structure.....	27
I.4.1.3. Signalisation.....	27
I.4.1.4. Rôle physiologique des récepteurs MT1 et MT2.....	29
I.4.1.5. Régulation.....	29
I.4.1.5.1. Régulation homologue.....	29
I.4.1.5.2. Régulation hétérologue.....	29
I.4.2. Récepteurs à basse affinité : MT3.....	30
I.4.3. Récepteurs nucléaires.....	31
II. Rôle de la mélatonine dans la régulation du sommeil et son implication dans divers troubles psychiatriques.....	32
II.1. Cycle du sommeil et lien avec la mélatonine.....	32
II.1.1. Définition du sommeil.....	32
II.1.2. Physiologie du sommeil.....	32
II.1.2.1. Architecture du sommeil.....	32
II.1.2.1.1. Phase d'éveil.....	34
II.1.2.1.2. Sommeil lent.....	34
II.1.2.1.3. Sommeil paradoxal.....	35
II.1.2.2. Régulation des états de veille et de sommeil.....	35
II.1.2.2.1. Processus circadien.....	35
II.1.2.2.2. Processus homéostatique.....	38
II.1.2.3. Facteurs influençant la sécrétion de la mélatonine et modifiant le cycle du sommeil.....	38

II.1.2.3.1. Les variations physiologiques	38
II.1.2.3.1.1. L'âge	38
II.1.2.3.1.2. Le sexe	39
II.1.2.3.1.3. Le gène horloge.....	41
II.1.2.3.2. Le contexte socio-environnemental	42
II.1.2.3.3. L'alimentation	43
II.1.2.3.4. Les pathologies	45
II.1.2.3.5. Les médicaments et substances psychoactives.....	47
II.2. Les différents troubles du sommeil et l'utilité de la mélatonine dans leur traitement	50
II.2.1. Les troubles de l'insomnie.....	51
II.2.1.1. Définition	51
II.2.1.2. Les différentes formes d'insomnie et leurs classifications	52
II.2.1.3. Épidémiologie en France	53
II.2.2. Les troubles du rythme circadien	54
II.2.2.1. Définition	54
II.2.2.2. Les différentes formes	54
II.2.3. Rôle de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil.....	55
III. Traitements à base de mélatonine et d'agonistes mélatoninergiques.....	58
III.1. La mélatonine : commercialisation et réglementation en vigueur.....	58
III.1.1. Prise de mélatonine exogène : pharmacocinétique et biodisponibilité	58
III.1.2. Statut réglementaire de la mélatonine	59
III.1.3. Médicaments sur ordonnance.....	60
III.1.3.1. Circadin®.....	61
III.1.3.1.1. Indications et prise en charge	61
III.1.3.1.2. Efficacité du Circadin®	62
III.1.3.2. Slenyto®.....	63
III.1.3.2.1. Indications et prise en charge	63
III.1.3.2.2. Efficacité du Slenyto®	65
III.1.4. Préparations magistrales	65
III.1.5. Compléments alimentaires sans ordonnance	66
III.2. Les agonistes mélatoninergiques.....	67
III.2.1. L'agomélatine	67
III.2.1.1. Origine et structure.....	67
III.2.1.2. Propriétés pharmacocinétiques	68
III.2.1.3. Récepteurs et profil pharmacologique.....	68
III.2.1.3.1. Propriété agoniste mélatoninergique	69

III.2.1.3.2. Propriété antagoniste sérotoninergique.....	69
III.2.1.4. Réglementation en vigueur.....	69
III.2.1.5. Efficacité du Valdoxan®.....	72
III.2.2. Le ramelteon et le tasimelteon.....	74
III.2.2.1. Origine et structure.....	74
III.2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	75
III.2.2.3. Récepteurs et profil pharmacologique.....	75
III.2.2.4. Réglementation en vigueur.....	75
IV. Accompagnement du pharmacien d'officine lors de la délivrance de mélatonine ou d'agoniste mélatoninergique.....	77
Conclusion.....	82
Références bibliographiques.....	83
Annexes.....	92
Serment De Galien.....	104

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique de la mélatonine	20
Figure 2 : Localisation de la glande pinéale sur des coupes sagittales médianes du cerveau	22
Figure 3 : Étapes de la biosynthèse de la mélatonine.....	23
Figure 4 : Sécrétion de la mélatonine au cours d'une journée	24
Figure 5 : Intensité du pic nocturne de mélatonine selon les mois de l'année	24
Figure 6 : Catabolisme hépatique et cérébral de la mélatonine.....	25
Figure 7 : Structure des récepteurs de type MT1 et MT2 de la mélatonine.....	27
Figure 8 : Voies de signalisation couplées aux récepteurs de la mélatonine de type MT1 et MT2.....	28
Figure 9 : Position des électrodes lors d'un enregistrement polysomnographique	33
Figure 10 : Évolution de la durée des différents stades du sommeil au cours de la nuit	34
Figure 11 : Représentation schématique de la trajectoire parcourue par l'information lumineuse jusqu'à la glande pinéale	36
Figure 12 : Représentation schématique de la biosynthèse de la mélatonine et de son contrôle	37
Figure 13 : Taux plasmatique nocturne de mélatonine en fonction de l'âge	39
Figure 14 : Corrélation entre la période de variation de la température corporelle et celle de production de la mélatonine	40
Figure 15 : Histogrammes des périodes circadiennes chez les hommes et les femmes.....	40
Figure 16 : Mécanisme moléculaire de l'oscillateur circadien	42
Figure 17 : Effets de la prise d'un gramme de tryptophane sur la sécrétion de mélatonine .	44
Figure 18 : Variation circadienne des taux de mélatonine chez 3 types de sujets : témoins, déprimés et guéris.....	46
Figure 19 : Analyse du rythme circadien de la mélatonine chez des patients schizophrènes sans médicaments (<i>courbe en pointillés</i>), avec prises de neuroleptiques (<i>courbe avec tirets</i>) et chez des sujets sains (<i>courbe pleine</i>).....	46
Figure 20 : Évolution des taux de mélatonine en fonction du moment de la journée après administration de propranolol.....	48
Figure 21 : Répartition des principaux troubles du sommeil	51
Figure 22 : Principales comorbidités retrouvées dans les différents TRCVS intrinsèques ...	55
Figure 23 : Mélatonine, un chronobiotique : impact de l'administration de mélatonine exogène sur la sécrétion endogène de mélatonine.....	56
Figure 24 : Diagrammes illustrant les bénéfices de la mélatonine dans les cas de décalage horaire.....	57

Figure 25 : Comparaison des cinétiques plasmatiques lors de la prise de mélatonine à libération immédiate ou à libération prolongée (Circadin®)	58
Figure 26 : Structures de l'agomélatine et de la mélatonine	68
Figure 27 : Calendrier des différents dosages des transaminases à effectuer	71
Figure 28 : Arbre décisionnel relatif à la conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique	71
Figure 29 : Graphique en forêts de plots de la méta-analyse en réseau de tous les essais pour l'efficacité et l'acceptabilité	73
Figure 30 : Structures du ramelteon, du tasimelteon et de la mélatonine.....	74

Table des tableaux

Tableau 1 : Différents facteurs et leurs influences sur la sécrétion de mélatonine.....	49
Tableau 2 : Critères pris en compte dans l'index de sévérité de l'insomnie (ISI)	53
Tableau 3 : Prise de mélatonine exogène selon les types de TRCVS.....	56
Tableau 4 : Inscription du médicament générique du Circadin® sur le répertoire des médicaments génériques	62
Tableau 5 : Mélatonine : règles de prescription et de prise en charge	66
Tableau 6 : Extrait de la liste des allégations de santé autorisées, publiée au journal officiel de l'Union européenne	66
Tableau 7 : Taux plasmatiques en ASAT et ALAT	70
Tableau 8 : Inscription du médicament générique du Valdoxan® sur le répertoire des médicaments génériques	72

Introduction

Le sommeil est une fonction physiologique indispensable à notre bonne qualité de vie, à laquelle nous consacrons environ un tiers de notre temps. Il intervient dans la plupart des mécanismes de régulation des fonctions vitales et joue ainsi un rôle crucial dans le fonctionnement de notre organisme. De ce fait, les troubles du sommeil peuvent entraîner des conséquences importantes sur notre bien-être, notre santé, notre vie sociale et/ou professionnelle et constituent à ce titre, un problème de santé publique important et grandissant. En effet, de nos jours, entre le contexte postpandémique qui a favorisé l'augmentation du stress et de l'anxiété, et nos rythmes de vie imposés par des obligations professionnelles et sociétales, le sommeil est souvent négligé et réduit ou décalé par rapport à notre temps de sommeil optimal. Il s'en suit des pathologies liées à un manque de sommeil de plus en plus répandues. (1)

D'après l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), une personne sur trois est concernée par un trouble du sommeil, à un moment ou à un autre au cours de sa vie. C'est pourquoi, la demande de conseils par les patients pour traiter les troubles du sommeil est devenue un phénomène quotidien dans la pratique officinale. Le pharmacien, de par son accessibilité et sa proximité, occupe une place privilégiée pour répondre aux questionnements de ces patients. (2)

La mélatonine, couramment qualifiée d'« hormone du sommeil », du fait de son rôle clé dans la régulation de l'horloge biologique et les mécanismes du sommeil, ressort comme une réponse intéressante dans la prise en charge des différents symptômes observés. Depuis sa découverte dans les années 1950, elle attise la curiosité de la communauté scientifique, et l'intérêt qui lui est porté, est grandissant. Présente en France dans deux médicaments, on la retrouve également depuis quelques années dans de nombreux compléments alimentaires disponibles en vente libre. Son absence de dépendance et d'accoutumance, mise en avant dans la promotion des compléments alimentaires, et son côté naturel, en font un produit d'intérêt. Parallèlement, la recherche s'est tournée vers les agonistes mélatoninergiques, molécules synthétiques mimant les effets de la mélatonine, dans le but d'optimiser les traitements et d'élargir leurs indications thérapeutiques.

Cette thèse a pour objectif d'étudier de manière approfondie la mélatonine, de sa synthèse endogène à son utilisation en tant que substance thérapeutique, ainsi que l'émergence des agonistes mélatoninergiques comme nouvelle classe thérapeutique.

Après un état des lieux des connaissances actuelles sur la mélatonine endogène, nous nous intéresserons aux rôles qu'elle peut avoir dans la régulation du sommeil et à son utilité dans le traitement de différents troubles du sommeil. Nous étudierons ensuite la législation française et les différentes spécialités disponibles contenant de la mélatonine, ainsi que les recherches menées sur les agonistes mélatoninergiques. Pour finir, nous verrons que face à l'essor des compléments alimentaires à base de mélatonine, il est primordial que les professionnels de santé puissent garantir des conseils de qualité aux patients. C'est dans cette optique que j'ai élaboré des fiches pratiques détaillées pour leur fournir des informations fiables sur lesquelles s'appuyer lors de la dispensation de médicaments ou de compléments alimentaires à base de mélatonine.

I. La mélatonine

I.1. Origine et structure

La **mélatonine**, aussi appelée **N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine** ou **N-[2-(5-méthoxy-1H-indol-3-yl)éthyl]athanamide**, est une hormone synthétisée et sécrétée par notre corps humain et plus précisément par la glande pinéale.

C'est en 1958 que la mélatonine fut isolée et identifiée pour la première fois par le dermatologue Aaron Bunsen Lerner qui étudiait à ce moment-là le vitiligo, une maladie induisant une dépigmentation de la peau, et qui recherchait l'hormone dont la sécrétion semblait être responsable de cet éclaircissement de peau. Il mit au point la synthèse de la N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine qu'il appela « mélatonine » : « *méla-* » car cette molécule était sensée éclaircir les cellules qui produisent le pigment de la mélanine et « *-tonine* » du fait de sa structure proche de celle de la sérotonine. En 1960, il l'administrera à forte dose à des patients atteints de dermatoses, pensant obtenir une modification de leur pigmentation de peau. Contre toute attente, il remarqua que ces patients avaient simplement ressenti une forte somnolence. Depuis cette découverte fortuite, des recherches plus approfondies ont été menées sur les fonctions de la mélatonine dans le corps humain. On sait maintenant que cette hormone agit comme messenger chimique, régulant divers processus biologiques comme notamment le cycle veille-sommeil, ainsi que la régulation de la température corporelle, la fonction immunitaire ou encore la protection contre le stress oxydatif. (3–5)

La mélatonine, dont la formule chimique brute est $C_{13}H_{16}N_2O_2$, dérive d'un autre neurotransmetteur, la sérotonine, qui dérive lui-même du L-tryptophane, un acide aminé essentiel. Sa structure chimique est constituée d'un **noyau indole** (composé d'un **cycle benzénique** et d'un **cycle pyrrole** accolés) sur lequel sont greffés un **groupement acétyle** sur la fonction amine de la chaîne latérale et un **groupement méthoxy**.

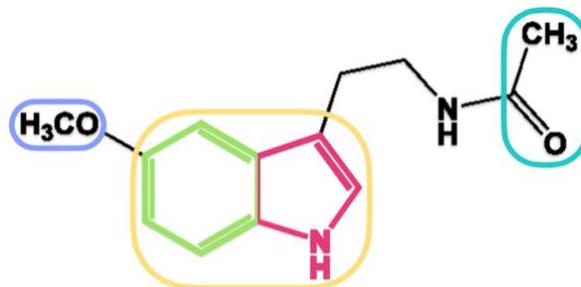


Figure 1 : Structure chimique de la mélatonine

A pH physiologique, la mélatonine présente une structure **neutre** et **lipophile**. Les propriétés lipophiles sont dues à la présence d'un cycle aromatique, son noyau indole. En effet, un cycle aromatique possède une structure électronique délocalisée puisqu'il a une répartition homogène de la charge électronique dans son cycle : cela le rend donc apolaire. Les molécules apolaires sont hydrophobes puisqu'elles ne présentent pas de sites capables de former des liaisons hydrogènes avec des molécules polaires (exemple : l'eau). En revanche, elles interagissent facilement avec d'autres molécules apolaires d'où leur solubilité en milieux lipidiques.

La neutralité de la mélatonine est due quant à elle à l'absence de groupements ionisables au sein de sa structure chimique. En effet, la mélatonine ne possède principalement que deux groupes fonctionnels susceptibles d'être ionisés :

- le groupement amine (NH_2) sur la chaîne latérale qui est généralement non protoné à pH physiologique et ne porte donc pas de charge positive,
- le noyau indole dont le doublet non-liant de l'azote est délocalisé sur tout le cycle aromatique ce qui le rend moins disponible pour former une nouvelle liaison : l'azote a donc peu tendance à perdre ce doublet pour former une liaison avec un proton et conserve ainsi sa neutralité.

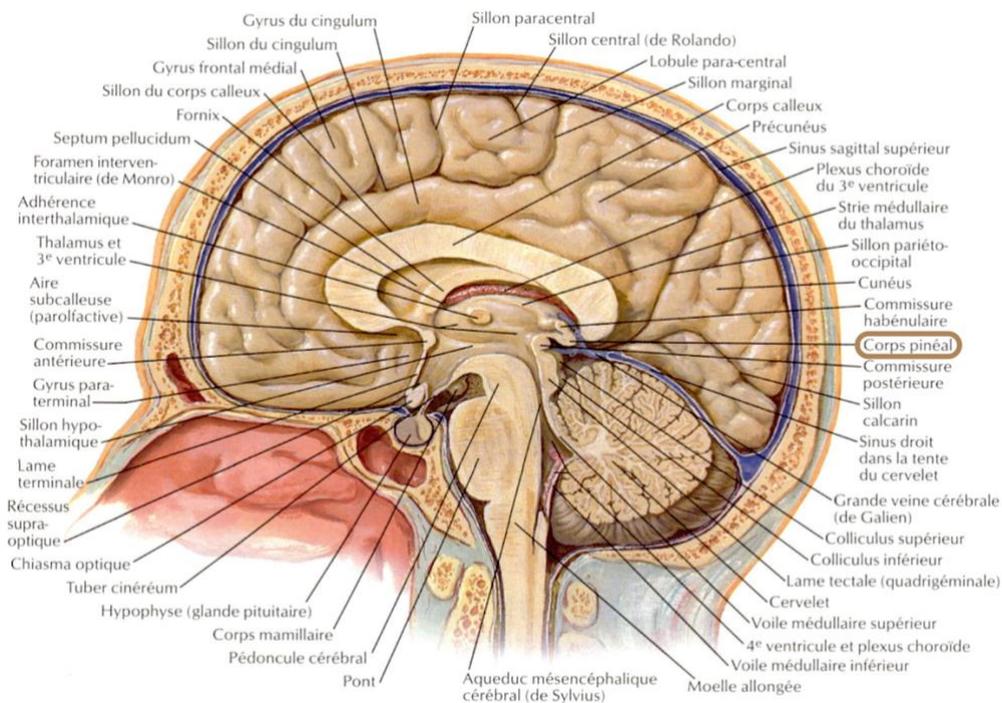
Ainsi, à pH physiologique, ni le groupe amine ni le groupe indolique de la mélatonine ne portent de charge électrique nette : la molécule est donc globalement neutre. (6)

Ces deux propriétés permettent à la mélatonine d'exercer ses fonctions biologiques de manière efficace. Elles lui permettent de diffuser facilement à travers les membranes cellulaires (essentiellement lipidiques et peu chargées) des différentes parties du corps pour atteindre ses sites d'action, et notamment à travers la barrière hémato-encéphalique. Elles facilitent ainsi son interaction avec les récepteurs.

I.2. Synthèse et sécrétion

I.2.1. Lieu de synthèse

La mélatonine est une hormone naturellement synthétisée et sécrétée par la **glande pinéale**. Cette glande, également connue sous le nom **épiphyse**, est une glande endocrine qui tient son appellation du mot latin « *pinéa* » signifiant « pin », en référence à sa forme conique similaire à celle d'un pin. Sa taille est variable pouvant aller de 6 à 8 mm de longueur, 4 à 5 mm de largeur et 2 à 3 mm d'épaisseur. Elle se localise dans le cerveau en position médiane de l'épithalamus, au niveau du diencephale et plus précisément au-dessus de l'aqueduc de Sylvius, canal étroit qui relie le troisième ventricule au quatrième ventricule. (7)



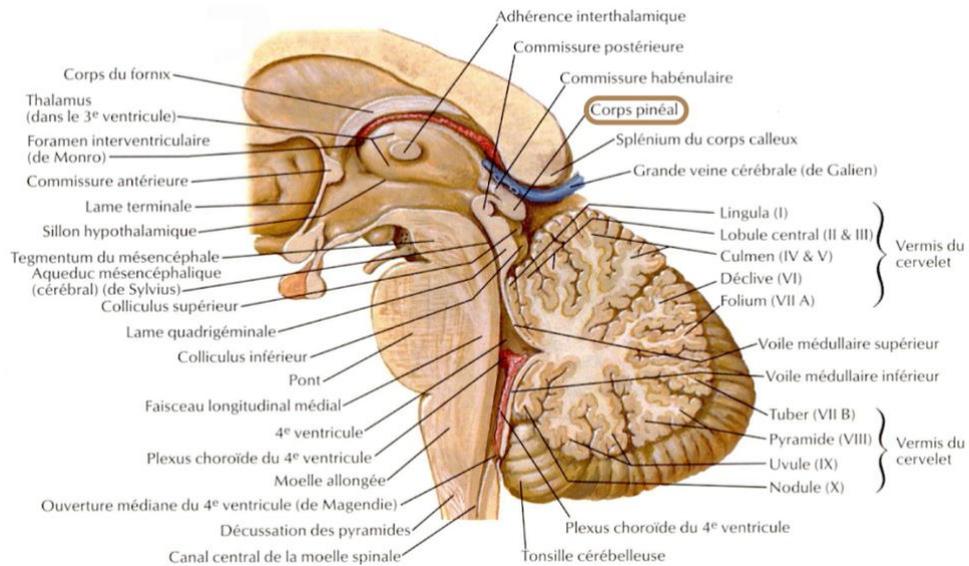


Figure 2 : Localisation de la glande pinéale sur des coupes sagittales médianes du cerveau
 Source : Atlas Netter d'anatomie humaine (8)

La glande pinéale est constituée d'une capsule fibreuse riche en fibres nerveuses et vaisseaux, qui permet de la diviser en plusieurs lobules séparés. Au sein de son parenchyme, on distingue deux types de cellules :

- les **pinéalocytes** qui sont des neurones regroupés en amas et en cordons ramifiés et dont le cytoplasme contient des granulations qui renferment des molécules de sérotonine utilisées pour produire la mélatonine,
- les **cellules gliales** qui sont des cellules de soutien de forme allongée et qui trouvent leur place entre les prolongements des pinéalocytes et les vaisseaux sanguins. (7)

Bien que principalement synthétisée par l'épiphyse, la mélatonine peut également être produite par d'autres organes et tissus tels que la rétine, le tractus gastro-intestinal, la peau, les plaquettes ou la moelle osseuse. Néanmoins, la mélatonine produite dans ces lieux extra-pinéaux ne semble pas jouer de rôle d'un point de vue endocrinien. (9)

1.2.2. Biosynthèse

La synthèse de la mélatonine se compose de différentes étapes successives impliquant plusieurs enzymes. Elle débute à partir d'un acide aminé précurseur : le **L-tryptophane**. Cet acide aminé va être converti en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) grâce à l'action d'une tryptophane-hydroxylase qui va permettre une hydroxylation en position 5. Puis, ce 5-HTP va subir une décarboxylation par l'action de la 5-HTP-décarboxylase ce qui aboutira à la production de la **sérotonine** (aussi connue sous l'appellation 5-hydroxytryptamine), un neurotransmetteur essentiel à l'organisme. La sérotonine va ensuite subir deux réactions enzymatiques :

- une N-acétylation par la N-acétyltransférase (NAT) qui donnera la formation de la N-acétylsérotonine,
- puis, une méthylation sur le groupe 5-hydroxy de la N-acétylsérotonine grâce à l'action de l'hydroxy-indole-O-méthyltransférase (HIOMT).

Ces différentes étapes amènent à la formation de la mélatonine. (10,11)

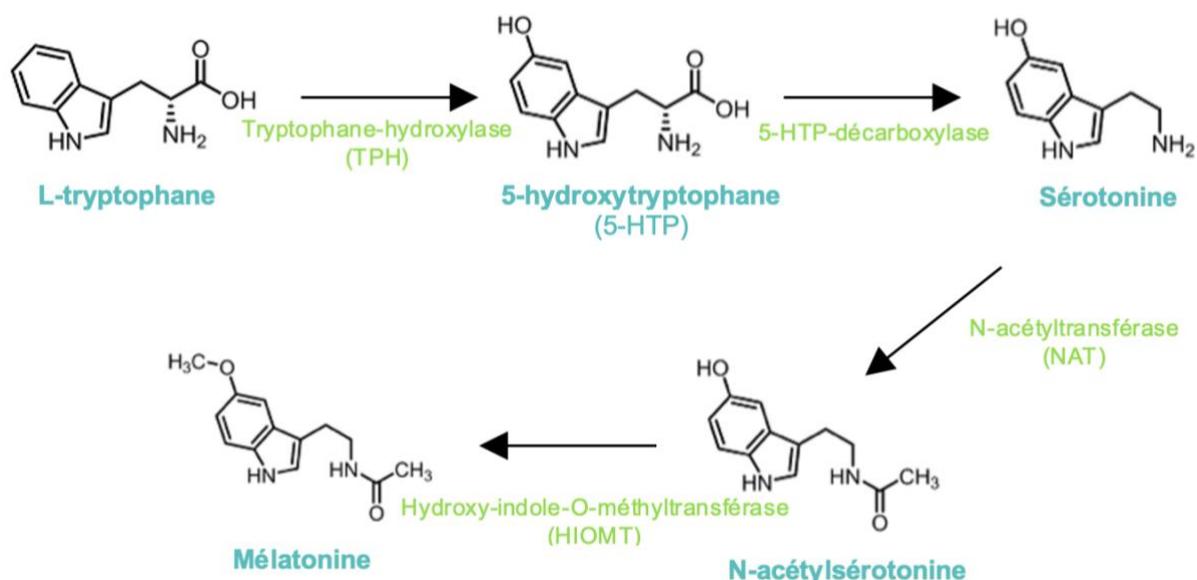


Figure 3 : Étapes de la biosynthèse de la mélatonine
Source : Nutrixeal info (10)

I.2.3. Profil plasmatique

Une fois synthétisée, la mélatonine est aussitôt libérée par les pinéaloctes dans la circulation sanguine puisque son stockage n'est pas possible au sein de l'épiphyse. Elle se lie alors à des protéines plasmatiques telles que l'albumine, qui lui permettent d'atteindre ses cibles périphériques. L'hormone gagne également par diffusion passive d'autres liquides biologiques tels que la salive, les liquides séminal, cérébrospinal et amniotique, la bile, le lait maternel et le sang placentaire, la chambre antérieure de l'œil, etc. (12)

Les taux plasmatiques en mélatonine reflètent donc directement l'activité de la glande pinéale. On a ainsi pu constater qu'il existait des variations du taux de mélatonine de façon journalière et annuelle. (11)

I.2.3.1. Cycle de la mélatonine sur 24H

Chez l'Homme, l'éveil et le sommeil se produisent de façon cyclique sur une période de 24 heures. Ce phénomène est dû à un rythme biologique dit « **circadien** » (du latin « *circa diem* » = environ un jour) qui comme son nom l'indique possède une période d'environ 24 heures pendant laquelle il présente un maximum et un minimum. (13)

Cette rythmique est due à la NAT qui est l'enzyme limitante dans la synthèse de la mélatonine. En effet, son activité présente des variations dépendantes du rythme lumière-obscure : elle a une activité 100 fois plus importante la nuit par rapport à la journée, ce qui explique l'importante sécrétion nocturne de mélatonine.

La figure 4 ci-dessous représente la courbe de variation du taux de mélatonine au cours d'une journée. On peut observer qu'en journée, les taux de mélatonine sont très faibles (< 10 pg/mL) voire quasiment indétectables. C'est à partir de 22-23 heures que la mélatonine commence à être sécrétée dans l'organisme. Sa sécrétion persiste pendant environ 10 heures, avec tout d'abord une forte augmentation de sa libération aboutissant à un plateau aux

alentours de 3 à 4 heures du matin, puis à un pic à 5 heures. Pendant cette période, les concentrations nocturnes avoisinent les 60 à 70 pg/mL. Ensuite, le taux diminue rapidement pour regagner son niveau basal diurne, incitant alors l'éveil. (13)

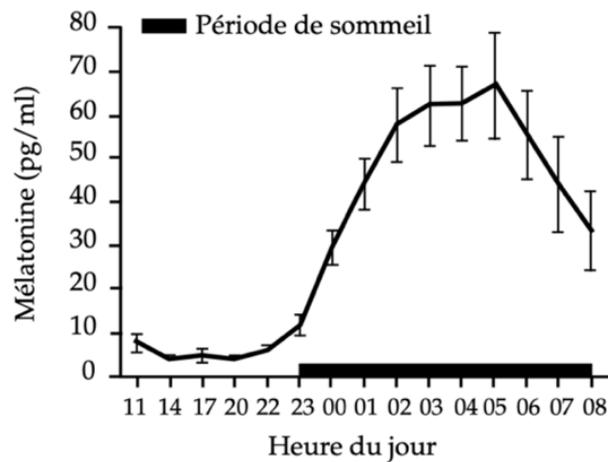


Figure 4 : Sécrétion de la mélatonine au cours d'une journée
Source : INSERM (13)

I.2.3.2. Variations saisonnières

La sécrétion de mélatonine connaît également des variations saisonnières. D'après la figure 5 ci-dessous, on constate que l'intensité du pic du taux plasmatique de mélatonine augmente jusqu'à mi-juin, c'est-à-dire parallèlement à l'allongement des jours, pour atteindre un taux nocturne d'environ 300 pg/mL. Courant les mois de juillet, août et septembre, le taux plasmatique reste élevé produisant un effet plateau sur la courbe. Puis, à partir de cette période de l'année, il diminue pour revenir à un taux nocturne moyen d'environ 150 pg/mL en hiver. (14)

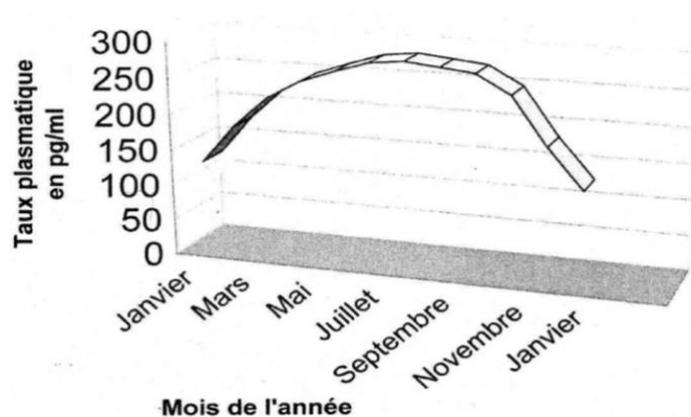


Figure 5 : Intensité du pic nocturne de mélatonine selon les mois de l'année
Source : « Mélatonine et DHEA », Gard P. (14)

Ces différentes variations proviennent des fluctuations d'exposition à la lumière au cours des saisons. En effet, plus l'exposition à la lumière est intense, plus la sécrétion de mélatonine est inhibée durant la journée, favorisant une sécrétion exacerbée pendant la nuit. Ce rôle déterminant de la lumière est développé dans la partie II.1.2.2.1.

I.3. Catabolisme et élimination

Dans la circulation sanguine, la mélatonine possède une demi-vie courte, d'en moyenne 45 minutes, en raison d'un catabolisme rapide. Celui-ci a lieu à 80-90% au niveau du foie. La mélatonine subit une hydroxylation dans les hépatocytes formant ainsi la 6-hydroxymélatonine grâce à des enzymes à cytochrome P450 et principalement à l'isoforme CYP1A2. Cet isoforme métabolise aussi de nombreux médicaments ou substances naturelles, ce qui peut donc modifier la biodisponibilité de la mélatonine. La 6-hydroxymélatonine, dépourvue d'activité biologique, subit ensuite une sulfoconjugaison via l'acide sulfurique ou une glucuroconjugaison via l'acide glucuronique. Toujours au niveau hépatique, la mélatonine peut également subir une désacétylation pour former la 5-méthoxytryptamine, puis la monoamine-oxydase A permet la désamination oxydative de cette-dernière en acide 5-méthoxyindole-acétique. Par la suite, ce composé peut être métabolisé par une aldéhyde-déshydrogénase en 5-méthoxyindoleacétate, ou par une alcool- déshydrogénase en 5-méthoxytryptophol.

Les 10 à 20% restants du catabolisme se font au niveau cérébral par oxydation. Le noyau pyrrole de la mélatonine s'ouvre pour former la N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine qui subit ensuite l'action de la formamidase, entraînant alors l'apparition de la N-acétyl-5-méthoxykynurénamine. (11,15)

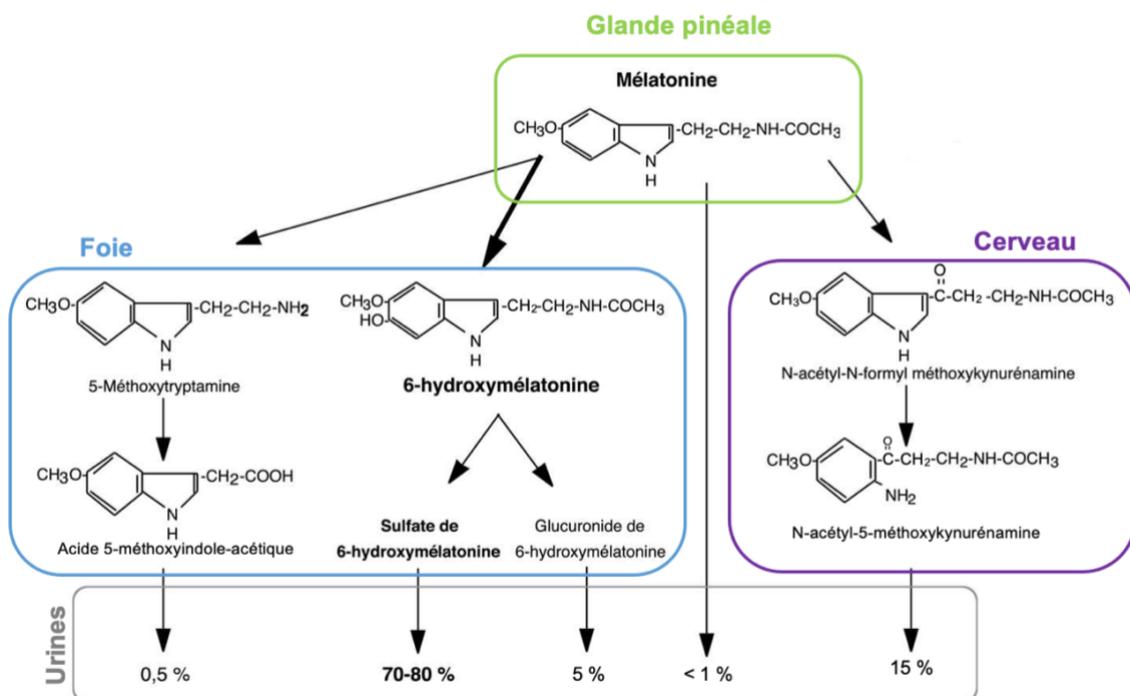


Figure 6 : Catabolisme hépatique et cérébral de la mélatonine
Source : Académie nationale de médecine (11)

L'élimination de la mélatonine se fait environ à 70% dans les urines et 20% dans les fèces en 24 heures. La voie d'élimination principale aboutit à la formation de divers métabolites présents dans les urines. Parmi eux on retrouve la 6-hydroxymélatonine sous forme de sulfate et de glucuronide ainsi que les kynurénamines. D'autres formes d'élimination urinaires sont représentées par la mélatonine elle-même et l'acide 5-méthoxyindole-acétique. Le 6-sulfatoxymélatonine est le métabolite urinaire principal (70 à 80%) : lorsqu'il est dosé dans les premières urines du matin, il se révèle être un bon indicateur de la sécrétion nocturne de mélatonine. (14)

I.4. Récepteurs mélatoninergiques

Comme toute hormone, la mélatonine exerce ses différentes actions en interagissant avec des récepteurs et des sites de liaisons spécifiques. Depuis de nombreuses années, les chercheurs étudient la localisation, l'identification et les caractérisations des sites cibles de la mélatonine. En 1984, Vakkuri montra que la mélatonine pouvait être facilement radiomarquée grâce à une simple réaction d'iodation conduisant à la 2-[125I]-iodomélatonine, sans modifier ses capacités de liaisons aux sites ni son activité, permettant ainsi la découverte et la localisation des sites de liaison de la mélatonine dans différents organismes et tissus. Cette découverte marqua un tournant dans la recherche des récepteurs mélatoninergiques. Deux groupes de sites pharmacologiquement distincts sur lesquels se fixe la mélatonine ont ainsi pu être mis en évidence : le groupe ML1 pour lequel la mélatonine a une haute affinité et le groupe ML2, de basse affinité. De ces deux groupes, on distingue trois types de récepteurs mélatoninergiques : les récepteurs MT1 et MT2 qui appartiennent au groupe ML1 et les récepteurs MT3 appartenant au groupe ML2. Puis, en 1994, des recherches avancent l'hypothèse de l'existence de récepteurs nucléaires de deux types : ROR et RZR. (16–19)

Des études plus récentes ont également montré le développement de ligands fluorescents au niveau des récepteurs de la mélatonine ainsi que la synthèse de composés de mélatonine en cages activables par la lumière. Ces études ont également fait avancer les connaissances pharmacologiques des récepteurs à la mélatonine. (20)

I.4.1. Récepteurs à haute affinité : MT1 et MT2

I.4.1.1. Localisation

Les récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine se situent dans de nombreux tissus et sont très présents notamment dans le système nerveux central (SNC), où on les retrouve dans pratiquement toutes ses structures : (21,22)

- au niveau du cortex temporal et de l'hippocampe,
- au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et des noyaux paraventriculaires du thalamus,
- au niveau du cervelet,
- au niveau de la *pars tuberalis* de l'hypophyse.

On les retrouve également au niveau de tissus périphériques :

- les reins, le foie, les poumons, la vésicule biliaire,
- la glande thyroïde,
- le tractus gastro-intestinal,
- le système cardiovasculaire,
- certaines cellules immunitaires (lymphocytes, polynucléaire, neutrophiles),
- la rétine : au niveau des cellules amacrines, ganglionnaires et photoréceptrices,
- le système reproducteur : ovaires, testicules.

Cette très large répartition, tant au niveau central que périphérique, permet d'envisager différents rôles thérapeutiques de la mélatonine.

I.4.1.2. Structure

Les récepteurs MT1 et MT2 sont des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Ils sont constitués de sept domaines transmembranaires reliés entre eux par des boucles intracellulaires et extracellulaires, ce qui démontre bien leur appartenance à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs). Ils possèdent également d'autres caractéristiques communes avec les GPCRs : une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire, ainsi que certains acides aminés. Cependant, ils ont aussi leurs spécificités puisque ces récepteurs à la mélatonine présentent une séquence NRY en aval du troisième domaine transmembranaire qui remplace la séquence DRY (ou ERY) rencontrée dans les autres GPCRs. De plus, le motif NPXXY hautement conservé dans le septième domaine transmembranaire des autres GPCRs, est remplacé par un motif NAXXY dans tous les récepteurs de la mélatonine. Les récepteurs de la mélatonine contiennent également un ou deux sites de glycosylation au niveau de l'extrémité N-terminale et des sites potentiels de phosphorylation dans l'extrémité C-terminale, ce qui pourrait participer à la régulation de leurs fonctions.

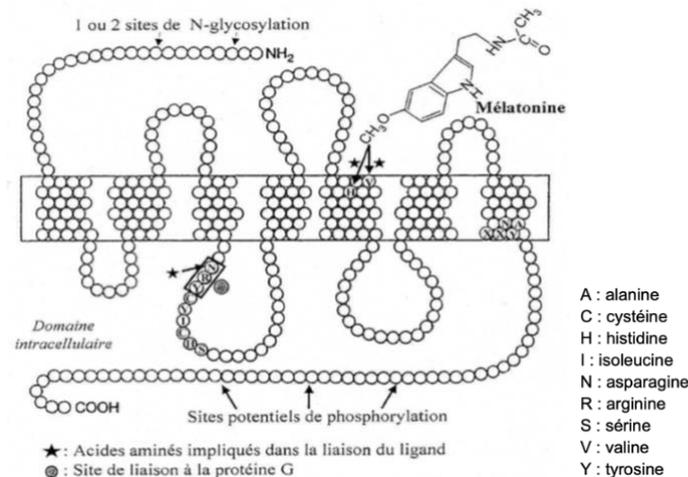


Figure 7 : Structure des récepteurs de type MT1 et MT2 de la mélatonine

Source : Société de biologie (21)

Chez l'Homme, les gènes des récepteurs MT1 et MT2 sont respectivement présents sur les chromosomes 4 et 11. (21,23)

I.4.1.3. Signalisation

Au niveau de la signalisation, nous pouvons voir sur la figure 8 que les récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 présentent des voies de signalisation communes faisant intervenir deux types de protéine G : Gi/o et Gq. (4,17,20)

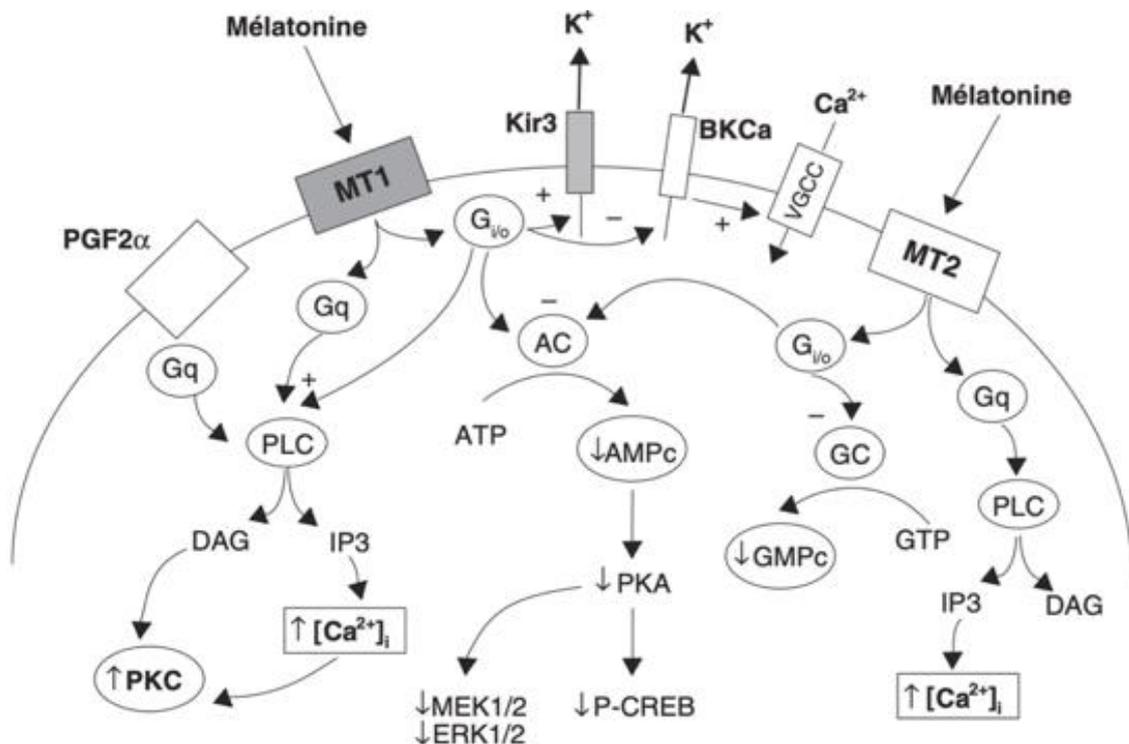
Dans la majorité des tissus, les récepteurs MT1 et MT2 sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase (Ac) par l'intermédiaire d'une protéine G inhibitrice (Gi/o). Cet effet inhibiteur conduit à une diminution de AMPc (adénosine monophosphate cyclique) intracellulaire puisque c'est l'Ac qui est responsable de l'accumulation de l'AMPc dans la cellule. Par conséquent, il se produit une baisse de l'activité de la protéine kinase A (PKA) dont l'activation dépend de l'AMPc et donc une diminution de la phosphorylation de la protéine se liant à l'élément de réponse génique de l'AMPc (CREB) et des protéines kinases MEK 1/2 et ERK1/2. La conséquence de cette cascade de signalisation est l'inhibition de l'expression de certains gènes précoces.

Une autre voie parallèle impliquant une protéine Gq, potentialise quant à elle la phospholipase C (PLC), entraînant une libération d'IP3 qui va se lier à la calmoduline, provoquant au final une hausse du calcium intracellulaire. Cette voie permet également la stimulation de la voie de signalisation de la protéine kinase C dépendante de l'activité de la phospholipase C, responsable du métabolisme des phosphoinositides membranaires.

Il existe cependant des différences entre les deux récepteurs. En effet, les récepteurs MT1 peuvent aussi stimuler les canaux potassiques Kir3 via la protéine Gi/o, ce qui provoque une inhibition de l'activité électrique spontanée des noyaux suprachiasmatiques. Ces récepteurs MT1 peuvent au contraire inhiber les canaux potassiques dépendant du calcium comme BKCa, entraînant une entrée de calcium via les canaux calciques voltage-dépendant (VGCC). Les récepteurs MT2, via la protéine Gi/o, inhibent quant à eux la guanylate cyclase (GC) ce qui provoque une inhibition de la voie de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et empêche donc l'augmentation des quantités de GMPc à l'intérieur de la cellule.

Tout ceci a pour effet final d'ouvrir les canaux calciques voltage dépendant, provoquant une entrée de calcium dans la cellule et donc une augmentation du taux de calcium intracellulaire. Cette augmentation a pour conséquence le déclenchement d'une multitude de processus cellulaires (comme la régulation de l'expression génétique, la modification de l'activité enzymatique, la libération de neurotransmetteurs, la synchronisation des horloges biologiques, etc.) qui contribuent aux effets physiologiques de la mélatonine. (24)

Ces différentes voies d'action sont schématisées dans la figure ci-dessous.



(+) = activation ; (-) = inhibition ; ATP = adénosine triphosphate ; BKCa = canaux potassiques activés par le calcium ; DAG = diacylglycérol ; ERK1/2 = « extracellulaire signal regulated protein kinase » (protéine kinase régulée par un signal extracellulaire) ; GTP = guanosine triphosphate ; IP3 = inositol triphosphate ; Kir3 = canal potassique de type Kir3 ; MAPK= : protéine kinase activée par les facteurs mitogènes ; MEK ½ = protéine kinase dépendante de facteurs mitogènes et activant les MAP kinases ; P-CREB = forme phosphorylée de la protéine se liant au site CRE (élément de réponse de l'AMPc) ; PGF2α = prostaglandine de type F2α ; PKC = protéine kinase dépendante du calcium et/ou du DAG

Figure 8 : Voies de signalisation couplées aux récepteurs de la mélatonine de type MT1 et MT2

Source : Thèse « Mélatonine et associations », Cazeaud C. (4)

I.4.1.4. Rôle physiologique des récepteurs MT1 et MT2

Grâce aux avancées de la recherche sur les récepteurs de la mélatonine, leurs localisation, structure et signalisation sont de mieux en mieux connues et décrites. *A contrario*, la compréhension des fonctions biologiques associées à chacun des deux sous-types de récepteurs est quant à elle très limitée. Il semblerait que les récepteurs MT1 et MT2 soient impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil : les récepteurs MT1 inhiberaient l'effet alerte de l'horloge circadienne et affaibliraient l'éveil alors que les récepteurs MT2 seraient impliqués dans le rythme circadien et modifieraient les phases du sommeil. Cette compréhension est notamment freinée à cause de l'absence de ligands hautement sélectifs, c'est-à-dire actifs principalement sur l'un des deux récepteurs. (21)

I.4.1.5. Régulation

La régulation de la densité des récepteurs mélatoninergiques a fait l'objet de nombreuses études. Cette régulation est importante dans la transmission des signaux hormonaux et des événements biochimiques consécutifs.

En dehors de la modulation du nombre de récepteurs de la mélatonine par synthèse et dégradation, il existe différents mécanismes qui vont réguler la réponse physiologique tels que la concentration en mélatonine, le stade de développement, le rythme circadien ou encore les stéroïdes. Tous ces mécanismes ont été classés selon deux types de régulation : la régulation homologue et la régulation hétérologue. (21)

I.4.1.5.1. Régulation homologue

La régulation des récepteurs MT1 et MT2 présente, tout comme la mélatonine elle-même, un rythme circadien mais qui est inversement corrélé aux taux plasmatiques de mélatonine ; c'est-à-dire que le nombre de récepteurs présents est inversement proportionnel aux concentrations de mélatonine dans le sang : quantité élevée le jour et faible la nuit.

Chez le rat, si on élimine la mélatonine endogène par l'abolition du rythme de synthèse de la mélatonine à la suite d'une exposition à une lumière constante pendant 72 heures ou par pinéalectomie, on observe une augmentation de la densité des récepteurs de la mélatonine au sein du noyau suprachiasmatique et de la *pars tuberalis*, sans changement dans leur affinité. Ce phénomène est réversible lorsque l'on administre 50 milligrammes de mélatonine en sous-cutanée. Cela signifie que la variation du nombre de sites au cours de la journée est due à la variation du taux de la mélatonine et non à un rythme endogène d'expression des récepteurs. La mélatonine module donc elle-même l'expression de ses propres récepteurs, par un mécanisme de désensibilisation homologue induite par la stimulation prolongée du récepteur par son ligand. (21)

I.4.1.5.2. Régulation hétérologue

D'autres facteurs peuvent influencer la densité des récepteurs de la mélatonine tels que :

- la lumière : différentes expériences réalisées chez des animaux (rats et hamsters), après ablation de l'épiphyse, ont mis en évidence que l'exposition à des épisodes

lumineux pendant la nuit provoquait une augmentation du nombre de récepteurs de la mélatonine au niveau du noyau suprachiasmatique et de la *pars tuberalis*.

- la photopériode : lorsque les jours de l'année sont courts, comme en hiver, on observe une diminution de la quantité des récepteurs de la mélatonine dans la *pars tuberalis*. C'est l'allongement de la durée de sécrétion nocturne de la mélatonine qui entraînerait une réduction de la synthèse des récepteurs.
- les hormones sexuelles : lorsque l'on implante de la testostérone à un rat cela induit une diminution de la densité des récepteurs de la mélatonine. Ce même phénomène est observé en présence d'œstrogènes au niveau des ovaires du rat.
- la dimérisation des récepteurs : in vitro, les récepteurs de la mélatonine peuvent former des dimères (majoritairement des homodimères MT1 ainsi que des hétérodimères MT1/MT2, et minoritairement des homodimères MT2). Ces complexes se forment tôt après la synthèse protéique, et sont stables durant la vie des récepteurs. Cependant, l'existence de cette dimérisation des récepteurs in vivo n'a pas encore été mise en évidence. De même les récepteurs MT1 pourraient former des hétérodimères avec un récepteur appelé GPR50, dont le rôle est à ce jour inconnu, mais il a été démontré que des mutations de celui-ci provoqueraient des pathologies métaboliques et psychiatriques, comme la dépression. On sait que la mélatonine ne peut pas se lier sur ce récepteur, et que le GPR50 n'a aucune action sur le récepteur MT2 ainsi que sur les hétérodimères MT1/MT2. En revanche, la liaison du GPR50 avec le récepteur MT1 entraîne une diminution de l'affinité du récepteur pour la mélatonine. (21)

1.4.2. Récepteurs à basse affinité : MT3

Un troisième récepteur nommé MT3 a aussi été mis en évidence. Contrairement aux deux autres récepteurs, il n'est pas couplé à une protéine G et se localise dans les noyaux cellulaires. Sa voie de signalisation passerait plutôt par une dégradation des phosphoinositides, qui sont des molécules clés dans la signalisation cellulaire, impliquées dans de nombreux processus cellulaires dont la prolifération, la survie cellulaire et la réponse au stress. Le rôle exacte du récepteur MT3 est encore méconnu mais il semblerait qu'il ne soit pas impliqué dans le processus veille-sommeil mais qu'il puisse induire des changements d'activité des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation des phosphoinositides.

Le récepteur MT3 a la particularité de lier la mélatonine avec un temps de demi-association beaucoup plus rapide (1-2 secondes) que les récepteurs MT1 ou MT2 (1-2 heures). Le temps de demi-association correspond à la durée pendant laquelle la concentration du complexe récepteur-ligand est réduite de moitié. L'interaction entre la mélatonine et le récepteur MT3 est donc beaucoup plus brève, ce qui signifie que le complexe formé se dissocie presque instantanément. Cet effet très rapide suggère que ce récepteur pourrait être impliqué dans des mécanismes d'action rapide tels que des réponses cellulaires immédiates. A l'inverse, l'interaction entre la mélatonine et les récepteurs MT1 et MT2 est beaucoup plus stable et durable ; ils seraient donc associés aux effets chroniques de la mélatonine comme la régulation du cycle veille-sommeil. Ainsi, la différence entre ces temps de demi-association permet de comprendre les rôles fonctionnels différents pour ces trois types de récepteurs.

Le récepteur MT3 présente également une affinité 100 fois plus faible pour la mélatonine par rapport à MT1 et MT2. Cela signifie, qu'à même concentration, la mélatonine a moins de chance d'activer le récepteur MT3.

Après avoir réalisé un séquençage de la protéine par spectrométrie de masse, des chercheurs du laboratoire de pharmacologie moléculaire et cellulaire de l'Institut de Recherches Servier ont pu constater que ce récepteur présente 95% d'homologie avec une enzyme de détoxification appelée quinone réductase II (QR2). Cette enzyme participe à la protection des cellules contre le stress oxydatif. Ce récepteur pourrait donc être responsable d'une action antioxydante de la mélatonine. (25,26)

1.4.3. Récepteurs nucléaires

En 1994, l'existence des sites de liaisons intracellulaires est mise en avant avec notamment la découverte des récepteurs nucléaires, localisés sur les membranes nucléaires d'hépatocytes, ainsi qu'au niveau de la rétine. Cependant, leur rôle physiologique reste encore mal connu. On suppose qu'ils interviendraient dans l'action immunomodulatrice de la mélatonine.

Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires orphelins RZR/ROR (retinoid Z receptor / retinoid acid receptor-related orphan receptor). Ils sont le produit de trois gènes différents :

- RZR/ROR α et ses variantes (ROR α 1, ROR α 2, ROR α 3, ROR α), présents de façon ubiquitaire dans tous les tissus et surtout au niveau des tissus périphériques, du foie, des muscles et dans les leucocytes sanguins,
- RZR/ROR β , exprimé dans le cerveau au niveau de la glande pinéale, du thalamus et de l'hypothalamus,
- RZR/ROR γ , localisé dans le thymus, les muscles squelettiques et en plus faible quantité dans le pancréas, la prostate, le cœur et le foie. (16,27)

Toutefois, depuis cette découverte majeure, de nombreux laboratoires dans le domaine des récepteurs nucléaires ont tenté de valider cette théorie mais sans succès. De plus, l'article initial a été finalement retiré mais reste encore très largement cité dans la bibliographie laissant planer le doute tant qu'à leur existence.

II. Rôle de la mélatonine dans la régulation du sommeil et son implication dans divers troubles psychiatriques

Le sommeil est une fonction physiologique vitale indispensable à notre bonne qualité de vie, à laquelle nous consacrons environ un tiers de notre temps. De ce fait, la présence de troubles du sommeil peut entraîner des conséquences importantes sur le bien-être, la santé, la vie sociale et/ou professionnelle. Elle peut même être à l'origine de troubles psychiatriques ou les exacerber. Réciproquement, les patients atteints de dépression, d'anxiété, de troubles bipolaires, de troubles du spectre autistique ou encore de schizophrénie, présentent fréquemment des troubles du sommeil. (1)

La régulation du cycle veille-sommeil est principalement orchestrée par la mélatonine, surnommée « **hormone du sommeil** ». C'est pourquoi, une sécrétion inadéquate ou mal synchronisée de la mélatonine peut être la cause de nombreux déséquilibres.

II.1. Cycle du sommeil et lien avec la mélatonine

II.1.1. Définition du sommeil

Le sommeil est un état physiologique périodique réversible qui sépare deux périodes d'éveil. Lors du sommeil, on retrouve une altération de l'état de conscience caractérisée par une immobilité corporelle avec adoption d'une posture stéréotypée (personne couchée, yeux fermés), une altération de la perception ainsi qu'une diminution du tonus musculaire. De plus, on retrouve un ralentissement du métabolisme de base, c'est-à-dire une diminution de la dépense énergétique, notamment lié à un ralentissement des fonctions végétatives (activités cardiaques et respiratoires). Le sommeil se distingue donc de l'état d'éveil par une diminution de l'activité motrice volontaire mais également par une réduction des réponses aux stimulus externes. Cependant, lorsqu'une personne se trouve en phase de sommeil, celle-ci garde une certaine sensibilité à des stimulus inhabituels, qu'ils soient insignifiants ou intenses, qui provoquent instantanément le réveil.

Le sommeil est nécessaire au bon fonctionnement de notre corps puisqu'il joue un rôle crucial dans la récupération physique et mentale, la croissance, la consolidation de la mémoire, la régulation du métabolisme et dans bien d'autres fonctions biologiques essentielles. (2,28)

II.1.2. Physiologie du sommeil

II.1.2.1. Architecture du sommeil

Le sommeil est composé d'une alternance de différentes phases régulées par de nombreux mécanismes cérébraux. Ces phases ont été mises en évidence grâce à la polysomnographie, principal outil d'évaluation de la structure du sommeil. Il s'agit d'un examen médical qui, au moyen d'électrodes placés sur le corps du patient lors de son sommeil, enregistre plusieurs variables physiologiques afin de montrer la succession des différentes phases et stades du sommeil. Pour cela, plusieurs mesures sont enregistrées en même temps :

- l'activité électrique des neurones superficiels du cortex, réalisée par un électroencéphalogramme (EEG),

- l'activité musculaire faite par électromyogramme (EMG) grâce à des électrodes placés au niveau du menton et des jambes,
- les mouvements des globes oculaires détectés par un électro-oculogramme (EOG),
- l'activité électrique du cœur, réalisée par électrocardiogramme (ECG).

De plus, cet examen permet de mesurer l'effort et le débit respiratoires qui servent à déterminer la présence et le type d'apnée du sommeil. Dans le premier cas, la mesure est réalisée grâce à des capteurs placés sur des sangles thoraco-abdominales ; dans le deuxième cas, une canule nasale mesure la pression nasale. La mesure de la saturation en oxygène du sang par oxymétrie transcutanée permet quant à elle d'évaluer les conséquences gazométriques des apnées. (29)

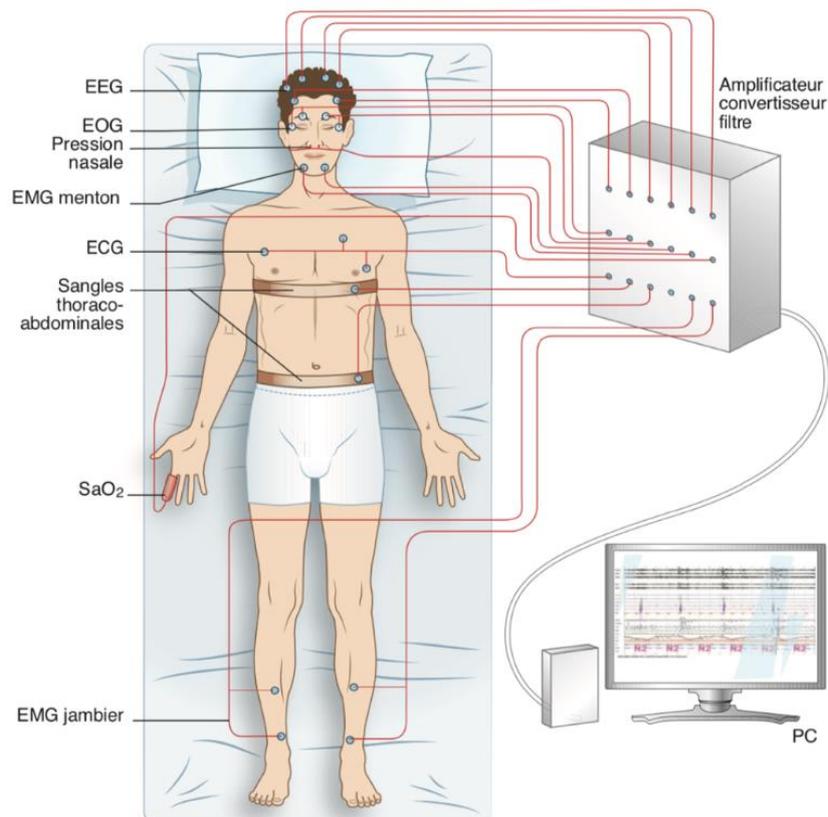


Figure 9 : Position des électrodes lors d'un enregistrement polysomnographique
Source : Thèse « Mélatonine et associations », Cazeaud C. (4)

La polysomnographie a permis de mettre en évidence cinq phases différentes qui constituent un cycle d'une durée moyenne de quatre-vingt-dix minutes. Chaque cycle se répète, plus ou moins à l'identique, quatre à six fois par nuit. En effet, les différentes phases de chaque cycle se succèdent toujours dans l'ordre suivant : la phase d'éveil, l'endormissement, le sommeil lent léger (SLL) puis profond (SLP) et le sommeil paradoxal (SP). (30)

Néanmoins les cycles ne sont pas tout à fait égaux les uns aux autres. Sur l'hypnogramme ci-dessous, une nuit de cinq cycles successifs est représentée. On constate qu'au fur et à mesure des cycles, les périodes du sommeil paradoxal et de sommeil lent léger augmentent alors que les phases de sommeil lent profond diminuent.

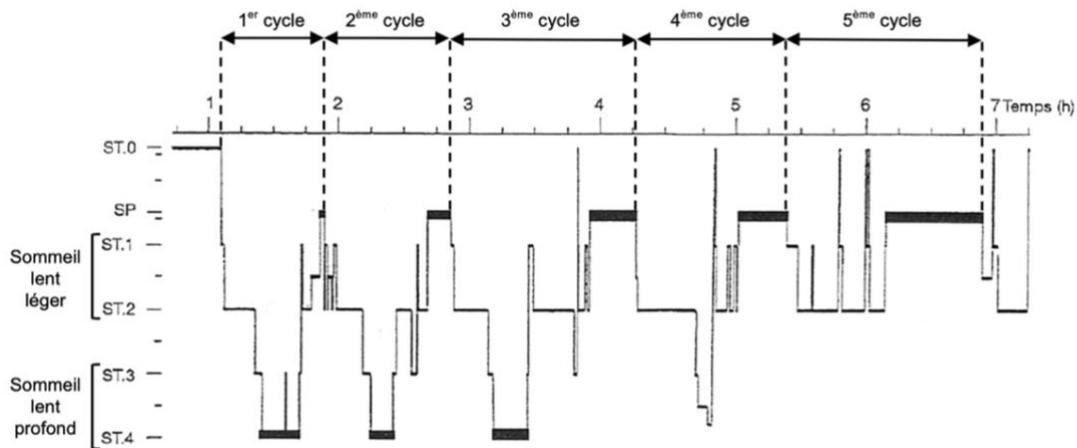


Figure 10 : Évolution de la durée des différents stades du sommeil au cours de la nuit
 Source : Cours « Physiologie du système nerveux : le sommeil » du professeur Desmoulière A.
 Faculté de pharmacie de Limoges, 2019.

II.1.2.1.1. Phase d'éveil

En phase d'éveil, l'individu est actif, conscient, capable de percevoir des stimulations extérieures et peut réagir. Cette phase est elle-même subdivisée en deux phases distinctes : la veille active et la veille calme. La veille active est un état de vigilance accrue caractérisé par une attention focalisée et une activité physique et/ou mentale soutenue. A l'inverse, la veille calme est un état de relaxation et de détente caractérisé par une attention diffuse et une activité physique et/ou mentale réduite. Celles-ci représentent donc deux états de conscience différents au sein de la phase d'éveil. Ces deux états sont tous les deux importants pour notre fonctionnement quotidien et notre bien-être. Il est essentiel de savoir passer de l'un à l'autre en fonction des situations et de nos besoins. (31)

II.1.2.1.2. Sommeil lent

Le sommeil lent succède à la phase d'éveil et à l'endormissement. Lors de cette phase, le sommeil devient de plus en plus profond avec une diminution de la fréquence des ondes cérébrales et une augmentation de leur amplitude. Ainsi, on considère que ce sommeil se divise en deux : le sommeil lent léger et le sommeil lent profond, eux-mêmes subdivisés encore en deux stades. Le **stade 1** (SL1) est le premier stade. Lors de celui-ci, la personne commence à se détendre mais garde une température corporelle, une respiration et une pression artérielle identiques à celles durant la phase d'éveil. Néanmoins, si un stimulus extérieur apparaît, l'éveil se fait immédiatement. C'est à ce stade que des hallucinations hypnagogiques peuvent survenir : ce sont des images sensorielles animées qui peuvent être accompagnées de mouvements brusques et soudains. Lors du **stade 2** (SL2), le réveil, à la suite de la survenue d'une stimulation extérieure, est plus difficile. Le tonus musculaire est bas mais toujours actif. Au **stade 3** (SL3), les signes vitaux diminuent, les muscles squelettiques ne sont plus contractés. En dernier apparaît le **stade 4** (SL4). Lors de celui-ci, le sommeil est le plus profond et les muscles squelettiques sont totalement décontractés. En présence de stimulation, le réveil est difficile. C'est dans ce stade que la récupération physique a principalement lieu.

Le sommeil lent léger correspond aux stades SL1 et SL2 alors que le sommeil lent profond aux stades SL3 et SL4. (31)

II.1.2.1.3. Sommeil paradoxal

Dans un dernier temps apparaît le sommeil paradoxal. Lors de celui-ci, l'EEG change d'allure : il ressemble à celui d'un état de vigilance alors que c'est pourtant une phase où nous sommes profondément endormis. L'activité cérébrale est rapide et désynchronisée. Ce sommeil permet ainsi de laisser place aux rêves. Il se caractérise également par une atonie globale de l'organisme épargnant néanmoins les muscles du diaphragme et les muscles oculomoteurs qui laissent place à des mouvements oculaires rapides. Ainsi, les mouvements imaginés pendant les rêves ne peuvent être effectués pendant que nous dormons. (31)

II.1.2.2. Régulation des états de veille et de sommeil

La mélatonine joue un rôle crucial dans la transition entre la phase d'éveil et celle du sommeil car elle permet de synchroniser notre corps aux cycles lumière/obscurité, facilitant ainsi l'endormissement et contribuant à un sommeil réparateur. En effet, principalement synthétisée par la glande pinéale en réponse à l'obscurité, elle agit comme un puissant signal chronobiologique indiquant à notre organisme qu'il est temps de dormir.

L'alternance de la phase d'éveil et des différentes phases du sommeil vues précédemment est possible grâce à deux processus : le processus circadien et le processus homéostatique. (32,33)

II.1.2.2.1. Processus circadien

Le processus circadien (aussi appelé processus C) est responsable à la fois de l'aspect rythmique du cycle veille/sommeil et de la sécrétion de mélatonine. C'est donc dans le cadre de ce processus qu'intervient la mélatonine comme hormone responsable du sommeil.

Ce processus repose sur le contrôle de l'horloge biologique interne qui prend son origine au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Cette horloge interne possède deux propriétés fondamentales :

- son activité suit une **rythmicité endogène** proche de 24 heures. C'est pour cela que la sécrétion de mélatonine suit un rythme qualifié de « **circadien** » ou encore de « **nyctéméral** » (désignant un cycle biologique comprenant l'alternance d'un jour et d'une nuit, soit de 24 heures).
- des **synchronisateurs externes** permettent de la remettre à l'heure ; le principal étant la **lumière**. En effet, la production de mélatonine est influencée par la luminosité de l'environnement, augmentant pendant l'obscurité et diminuant en présence de lumière.

L'action de la lumière repose sur un ensemble de réactions en chaîne faisant intervenir l'**axe rétino-hypothalamo-hypophysaire**, tel que schématisé figure 11.

Les photorécepteurs localisés dans les cellules de la couche nucléaire externe de la rétine, contiennent un pigment sensible à la lumière, la **mélanopsine**, qui possède un spectre d'absorption de la lumière autour de 480 nm (correspondant à la lumière bleue). Lorsqu'ils perçoivent la lumière, ils la convertissent en impulsions électriques transmises directement aux noyaux suprachiasmatiques par l'intermédiaire du nerf optique et du système rétinohypothalamique. (4)

Les noyaux suprachiasmatiques sont ensuite reliés à la glande pinéale par l'intermédiaire de neurones appartenant au système nerveux sympathique. Ces neurones passent d'abord par la colonne grise intermédiolatérale de la moelle épinière, puis le signal est transmis à des neurones préganglionnaires jusqu'aux ganglions cervicaux supérieurs, puis à des neurones postganglionnaires qui se projettent jusque dans la glande pinéale.

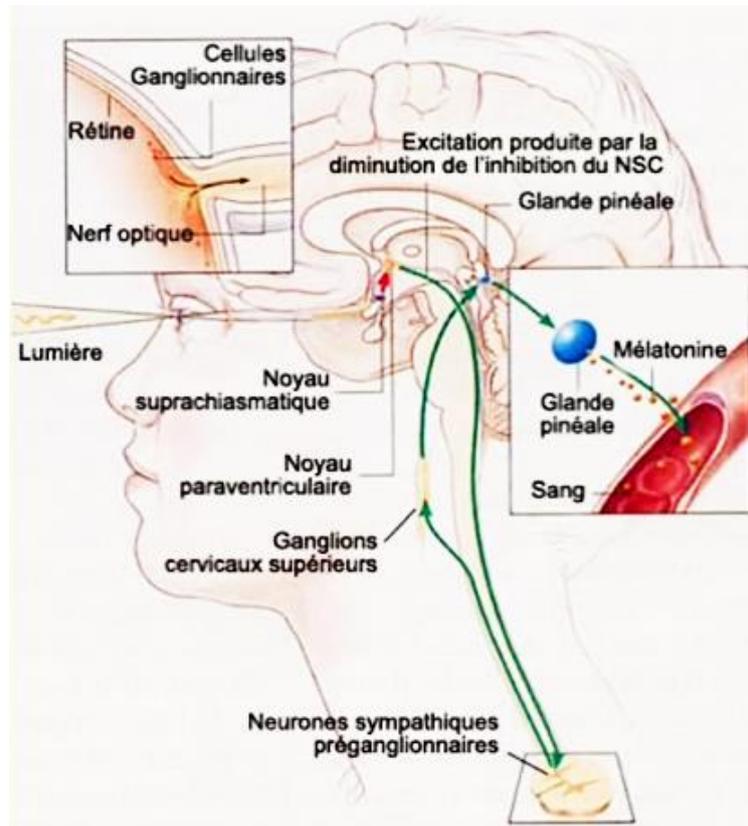


Figure 11 : Représentation schématique de la trajectoire parcourue par l'information lumineuse jusqu'à la glande pinéale

Source : Le cerveau à tous les niveaux (34)

Durant la journée, la lumière perçue est donc transmise aux noyaux suprachiasmatiques qui ont pour rôle d'inhiber le noyau paraventriculaire (*cette inhibition est représentée par la flèche rouge sur la figure 11*). A l'inverse, pendant la nuit, du fait de l'absence de lumière, les noyaux suprachiasmatiques sont moins actifs, ce qui engendre donc une diminution de l'inhibition du noyau paraventriculaire et permet alors l'excitabilité des neurones préganglionnaires puis cervicaux supérieurs qui projettent finalement sur la glande pinéale (*ce trajet exciteur est représenté en vert sur le schéma*).

La **noradrénaline** (ou norépinéphrine) est le neurotransmetteur principal régulant l'activité de la glande pinéale. Pendant la période d'obscurité, elle est libérée par les neurones préganglionnaires tout juste excités et va stimuler les récepteurs β_1 -adrénergiques présents sur les pinéalocytes, entraînant l'activation d'une cascade de seconds messagers faisant intervenir l'adénylate cyclase et son produit l'AMP cyclique (AMPc). L'augmentation rapide et importante du taux d'AMPc ainsi obtenue, active une protéine kinase AMPc dépendante (PKA), qui phosphoryle à partir d'une molécule d'ATP le facteur de transcription CREB (cAMP-response element binding) en P-CREB (CREB-protein). Celui-ci va ensuite activer certains

gènes en se liant aux sites cAMP-response elements (CRE) de l'ADN, comme notamment les gènes *aa-nat* et *hiomt* codant respectivement les enzymes NAT et HIOMT. Cela conduit à une augmentation de l'expression des gènes codant pour la NAT et l'HIOMT, et donc *in fine*, à l'augmentation du nombre de ces enzymes qui mène de fait à la synthèse de mélatonine.

Simultanément, la noradrénaline active de façon moins importante les récepteurs α_1 -adrénergiques couplés à une protéine G_s . Cette dernière va activer une phospholipase C (PLC) entraînant par la voie des phosphoinositols une augmentation des taux de calcium intracellulaire. Ces taux élevés de calcium potentialisent alors les stimulations β_1 -adrénergiques entraînant une élévation des taux d'AMPc intracellulaire. Par conséquent, l'AMPc provoque là encore une augmentation de l'expression de la NAT et de l'HIOMT. Ces deux voix agissent donc de concert.

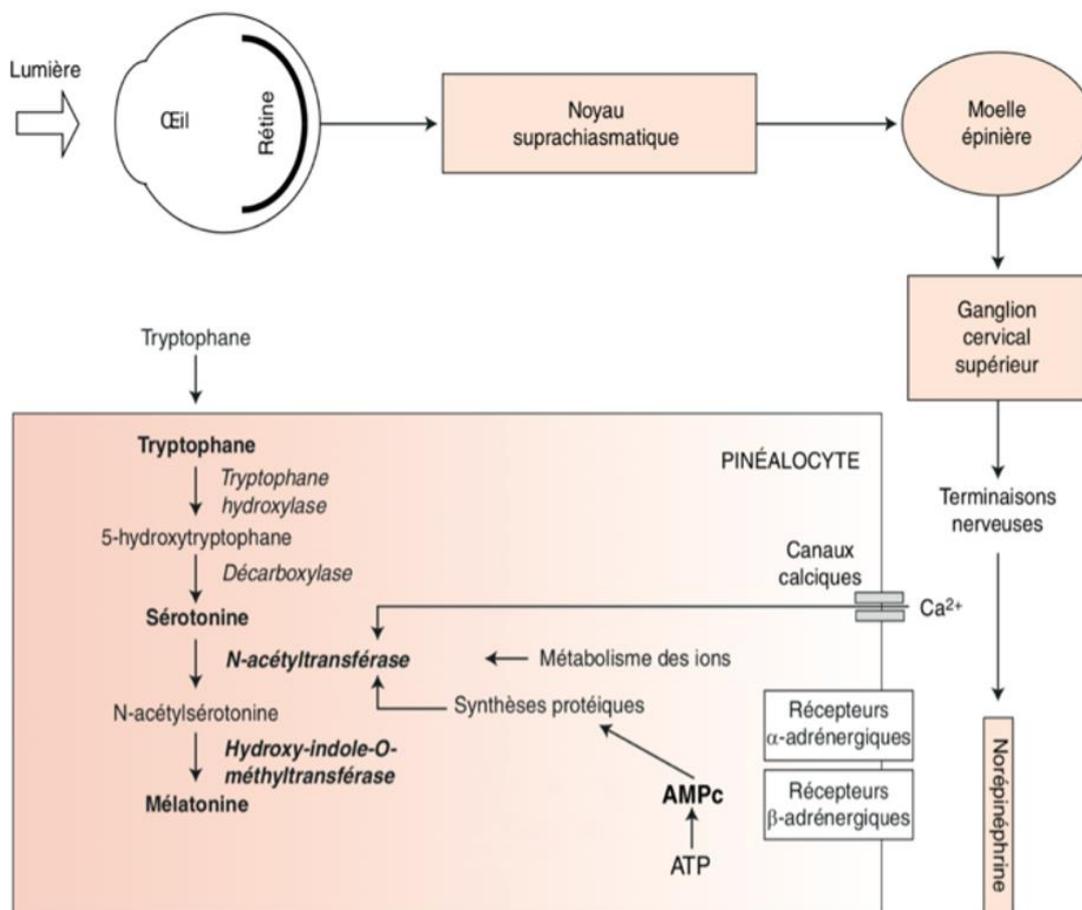


Figure 12 : Représentation schématique de la biosynthèse de la mélatonine et de son contrôle
 Source : Article « Mélatonine et vieillissement », Touitou Y. (35)

Comme nous venons de le voir, il n'y a qu'une connexion inhibitrice dans ce circuit (celle des noyaux suprachiasmatiques au noyau paraventriculaire) : il nous est donc aisé de comprendre comment les informations concernant les rythmes lumière-obscurité imposés par notre environnement imposent la même rythmicité à la synthèse et à la sécrétion de mélatonine. Ainsi, elle peut être facilement décalée et/ou altérée par notre mode de vie et en particulier par la lumière bleue produite par les écrans. En effet, l'exposition à une lumière de faible intensité comme celle générée par un écran d'ordinateur ou de télévision va décaler la sécrétion de mélatonine en soirée, activant ainsi la vigilance et retardant l'endormissement.

II.1.2.2. Processus homéostatique

Le processus homéostatique (aussi appelé processus S) est le second processus impliqué dans l'alternance des phases veille/sommeil. Il reflète l'accumulation au cours de la période d'éveil d'un besoin de sommeil. Ce dernier augmente pendant la journée et disparaît après une nuit de sommeil. Il dépend de notre temps de veille, c'est-à-dire que plus on reste éveillé, plus on a besoin de dormir. Ce processus a été décrit pour la première fois en 1982 par A. Borbely, un professeur de pharmacologie. (33)

Ce processus s'explique par une accumulation au cours de la phase d'éveil d'une substance nommée **adénosine**, qui est un produit de dégradation du métabolisme énergétique des cellules du cerveau. Lors de son accumulation et lorsque son taux devient suffisamment élevé, cette substance inhibe les structures de l'éveil puisqu'elle inhibe les neurones cholinergiques entraînant ainsi une diminution de l'activité neuronale. Son taux rediminue ensuite au cours du sommeil pour atteindre un seuil bas au moment du réveil. (2)

II.1.2.3. Facteurs influençant la sécrétion de la mélatonine et modifiant le cycle du sommeil

Il existe d'importantes variations interindividuelles des taux plasmatiques de mélatonine, qu'elles soient physiologiques et/ou pathologiques. De plus, malgré une structure du sommeil apparemment semblable d'un individu à l'autre, il existe des disparités entre les individus en ce qui concerne les besoins de sommeil (différence de 2 à 3 heures) ou les typologies (petits et gros dormeurs). De même, certains individus, désignés comme étant du « soir », se couchent tard et se lèvent tard, alors que d'autres, considérés comme du « matin », se couchent et se lèvent tôt. Ces hétérogénéités s'expliquent par le fait que l'horloge biologique est propre à chaque individu. Cependant, on retrouve quand même plusieurs facteurs influençant la synthèse de mélatonine, qu'ils s'agissent de paramètres propres à la physiologie de l'individu (âge, sexe, santé mentale) ou bien de variables externes environnementales (habitudes alimentaires, hygiène de vie, consommations diverses de médicaments ou de produits psychoactifs).

II.1.2.3.1. Les variations physiologiques

II.1.2.3.1.1. L'âge

La biosynthèse de mélatonine varie tout au long de la vie, avec une nette diminution en fonction de l'âge.

Pendant la grossesse, la mélatonine traverse librement la barrière placentaire pour passer dans le placenta : le fœtus est alors exposé aux variations circadiennes de la sécrétion maternelle. Puis, la mélatonine maternelle se retrouve dans le lait, permettant la synchronisation de l'horloge interne du nouveau-né pendant l'allaitement. En effet, la production de mélatonine est faible jusqu'à l'âge de trois mois : ce n'est qu'après maturation que le système de production s'installe pour augmenter progressivement et atteindre son maximum vers 3 à 5 ans, pouvant alors atteindre des concentrations plasmatiques d'environ 200 pg/mL. Très élevées chez l'enfant, les sécrétions vont par la suite chuter à la puberté, ce qui entraîne des changements dans le rythme circadien et dans la régulation de la mélatonine. La production va ensuite se stabiliser à l'âge adulte, avec des taux généralement compris

entre 100 et 130 pg/mL, avant de devenir irrégulière et de décroître en vieillissant. Ainsi, vers 60 ans, la production de mélatonine diminue de moitié par rapport à celle produite à 20 ans. (30,36,37)

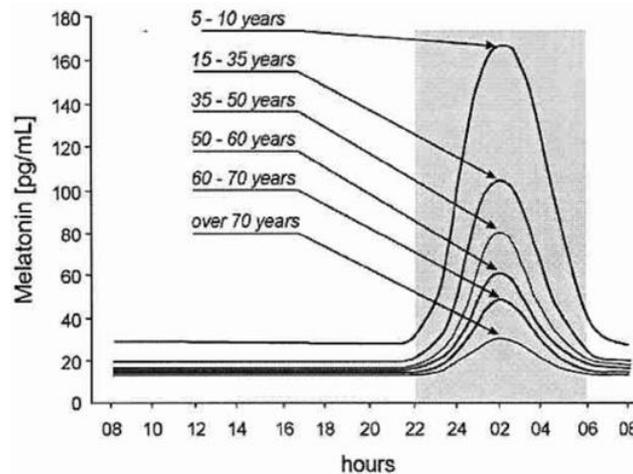


Figure 13 : Taux plasmatique nocturne de mélatonine en fonction de l'âge
Source : Article ScienceDirect® (36)

Cette diminution de sécrétion nocturne de mélatonine avec l'âge peut provenir de diverses raisons :

- une perte de la photosensibilité rétinienne perturbant l'absorption de l'information lumineuse ou une dégénérescence neuronale au niveau des noyaux suprachiasmatiques, ce qui aboutirait à une altération des signaux adrénrgiques rythmiques transmis à l'épiphyse.
- des changements dans la structure et la fonction de la glande pinéale. En effet, plus on vieillit et plus la glande pinéale se détériore, présentant petit à petit un ralentissement de son métabolisme cellulaire. De plus, elle subit fréquemment des phénomènes de calcification mettant en péril la capacité synthétique de la mélatonine, puisqu'elle a le taux de calcification le plus élevé parmi tous les organes et tissus du corps humain. Cette calcification est due à des dépôts notamment de calcium mais dont la composition exacte est encore inconnue.
- une dégénérescence des pinéalocytes avec une diminution du nombre et/ou de la sensibilité des récepteurs β_1 -adrénrgiques dans leur membrane, mais également des modifications structurales altérant la forme des noyaux, une diminution du nombre de certains organites, une augmentation de la quantité de tissu conjonctif et du nombre de lysosomes.
- une diminution de l'activité de la NAT qui est, pour rappel, l'enzyme clé de la production de mélatonine. (38,39)

Tous ces processus expliquent les modifications dans le rythme circadien des personnes âgées et donc les nombreux troubles du sommeil qui y sont associés.

II.1.2.3.1.2. Le sexe

En 2011, des chercheurs d'un laboratoire américain (Harvard Med School, Boston, USA) en collaboration avec Claude Gronfier, chercheur à l'INSERM, mettent en évidence un cycle

biologique circadien plus court chez les femmes que chez les hommes. Pour en arriver à cette conclusion, ces chercheurs ont analysé des estimations précises de la période circadienne intrinsèque recueillies auprès de 157 individus (52 femmes et 105 hommes, âgés de 18 à 74 ans) dans le cadre d'un protocole d'hospitalisation d'un mois environ. (40)

Ils ont ainsi prouvé que la période de variation de la température corporelle était corrélée à celle de la mélatonine. La figure 14 ci-dessous permet une visualisation claire de cette relation entre ces deux processus biologiques. En effet, l'axe des abscisses de ce graphique représente la période de la mélatonine en heures, c'est-à-dire la durée d'un cycle complet de production de la mélatonine. L'axe des ordonnées quant à lui, révèle le temps nécessaire entre deux pics de température. Chaque point représente les données pour un individu de l'étude. On constate que les points sont relativement alignés sur une diagonale ascendante, ce qui prouve bien le lien étroit entre la période de production de la mélatonine et celle de variation de la température corporelle.

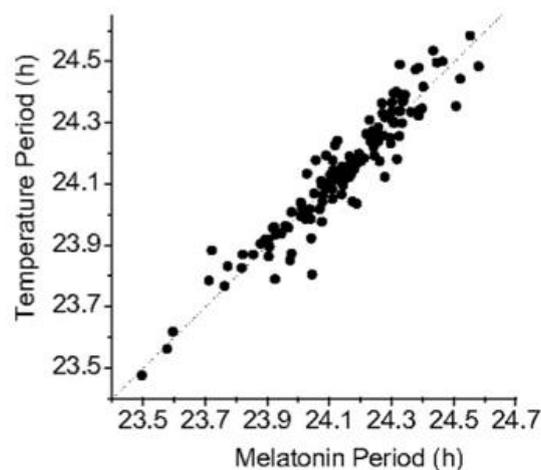


Figure 14 : Corrélation entre la période de variation de la température corporelle et celle de production de la mélatonine
Source : Article scientifique (40)

De cette manière, ils ont pu évaluer les périodes circadiennes des hommes et des femmes à partir de leur température corporelle. Les deux histogrammes de la figure 15 présentent une forme similaire avec une distribution centrée autour de 24 heures. Cependant, ils mettent en évidence un léger décalage entre les deux sexes. En effet, la période circadienne des femmes (*à droite*) est plus courte que celle des hommes (*à gauche*). L'étude montre que la durée du cycle chez les femmes est d'en moyenne 6 minutes plus courte que celui des hommes, et celles-ci ont 2,5 fois plus de risque d'avoir un rythme circadien inférieur à 24 heures.

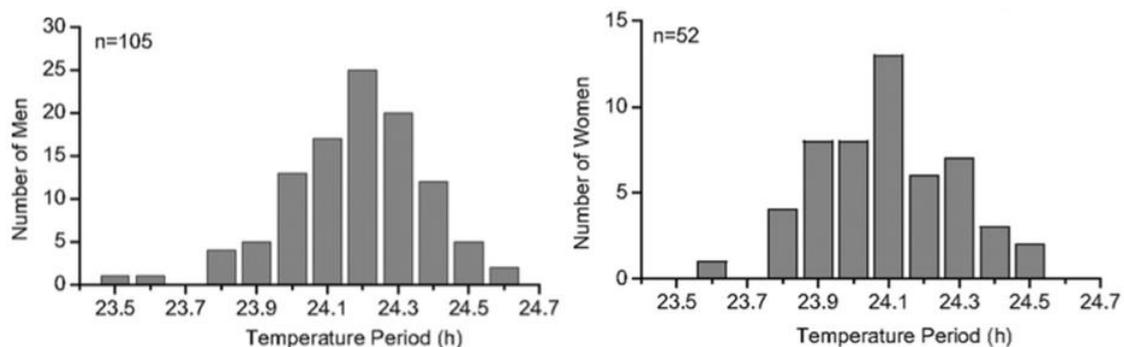


Figure 15 : Histogrammes des périodes circadiennes chez les hommes et les femmes
Source : Article scientifique (40)

Pour une femme, le fait d'avoir un rythme circadien inférieur à 24 heures signifie que la journée définie par son horloge biologique se termine avant que les 24 heures d'une journée ne se soient réellement écoulées. Cela entraîne donc un décalage qui nécessite un réajustement de leur horloge biologique tous les jours. Si ce réajustement ne s'effectuait pas comme il le fallait, l'horloge des femmes prendrait alors de l'avance chaque jour ce qui leur donnerait envie de se coucher et de se lever un peu plus tôt que la veille. Tout ceci donne lieu à deux conséquences :

- les femmes ont tendance à se réveiller plus tôt que les hommes et à afficher une plus grande préférence pour les activités du matin que les hommes,
- les femmes se couchent plus tard que ce que recommande leur horloge biologique. Cette désynchronisation entre l'heure biologique et l'heure réelle du coucher entraîne une diminution de la durée du sommeil et des difficultés à s'endormir. Cela pourrait expliquer pourquoi l'insomnie a une prévalence plus élevée chez les femmes. En effet, d'après l'article « l'insomnie de l'adulte : définition et facteurs favorisants » de l'Assurance Maladie, elles seraient deux fois plus nombreuses que les hommes à déclarer des symptômes d'insomnie chronique, et ce quel que soit leur âge. (41)

II.1.2.3.1.3. Le gène horloge

La sécrétion de mélatonine est également due à une composante génétique. En effet, l'activité rythmique endogène de cette hormone est le fruit d'une dizaine de « gènes horloge », parmi lesquels on retrouve notamment les gènes *Per*, *Cry*, *Rory* et *Rre-Erba*. Ce sont donc ces gènes horloge qui, via une synthèse de protéines et de boucles d'autorégulation positive et négative sur la machinerie cellulaire, imposent un rythme à l'horloge biologique proche de 24 heures.

La transcription de ces gènes horloge débute lorsqu'une région précise de leurs séquences d'ADN, appelée « E-box element » en anglais, reçoit la visite de deux protéines : CLOCK et BMAL1, liées l'une à l'autre, formant ainsi un hétérodimère. Leur fixation sur le « E-box element » des gènes permet donc leur transcription en ARN messager (ARNm). Contrairement à l'ADN, l'ARNm peut sortir du noyau par les pores nucléaires et se rendre dans le cytoplasme où il est traduit en protéine par les ribosomes. La protéine PER, résultat de la traduction de l'ARNm du gène *Per*, se dégrade rapidement à moins qu'elle ne forme, elle aussi un complexe. Ce complexe peut être constitué de protéines PER seules ou bien de protéines PER et de protéines CRY. Lorsque ces complexes s'accumulent jusqu'à une concentration critique, ils pénètrent dans le noyau de la cellule pour interagir avec les hétérodimères BMAL1-CLOCK de manière à les rendre inactifs. Les complexes PER-PER et PER-CRY inhibent donc leur propre transcription. Au bout d'un certain temps, les complexes de protéines PER et CRY se dégradent, levant ainsi l'inhibition des hétérodimères et permettant la reprise de la transcription. Environ 24 heures se sont alors écoulées depuis le début du processus. (42,43)

De plus, il existe une boucle de régulation additionnelle dans laquelle la protéine REV-ERB α inhibe, et la protéine ROR γ active, la transcription du gène *Bmal1* servant à la synthèse de la protéine BMAL1.

SIRT1 est une protéine désacétylase dépendante du NAD⁺ qui est nécessaire pour la transcription circadienne de plusieurs gènes de l'horloge biologique. Cette protéine se lie également aux complexes CLOCK-BMAL1 et favorise la désacétylation et la dégradation des complexes PER-PER et PER-CRY. (44)

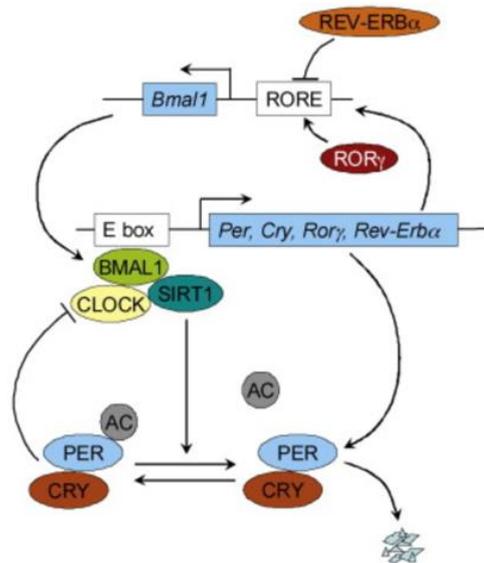


Figure 16 : Mécanisme moléculaire de l'oscillateur circadien
 Source : Article ScienceDirect® (45)

L'importance clinique de ces gènes a été clairement mise en évidence au cours des dernières années. On sait maintenant que des polymorphismes ou des mutations sur notamment le gène *Per*, permettent d'expliquer la variabilité de rythmes entre les individus. Des études ont montré que : (45)

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

La variabilité de l'expression des gènes horloge est donc responsable d'une hétérogénéité interindividuelle au niveau des cycles circadiens des individus.

II.1.2.3.2. Le contexte socio-environnemental

Des facteurs externes sociaux tels que l'environnement ou les habitudes et rythmes de vie jouent un rôle clef dans le rythme veille-sommeil. En effet, ils impactent directement l'horloge biologique en ajustant les heures de travail et de repas, les activités physiques et intellectuelles. Ces modes de vie peuvent entraîner des troubles, voire une désynchronisation des rythmes circadiens.

Si on prend l'exemple des travailleurs ayant des horaires de nuit ou décalés (travaux posté¹ et/ou de nuit), on les estime à plus de 6 millions de personnes en France, ce qui représentent environ 20% à 25% des professionnels. (46)

¹ Est un mode d'organisation du temps de travail qui consiste à faire alterner plusieurs équipes les unes après les autres sur le même poste de travail permettant ainsi d'assurer une couverture continue sur une activité précise.

Le rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) intitulé « Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit » publié en juin 2016, conclue que :

*« Sur le plan physiologique, lors d'un travail de nuit, il se produit une désynchronisation entre les rythmes circadiens calés sur un horaire de jour et le nouveau cycle activité-repos/veille-sommeil imposé par le travail de nuit. Cette désynchronisation est aussi favorisée par des conditions environnementales peu propices au sommeil : lumière du jour pendant le repos, température plus élevée qu'habituellement la nuit, niveau de bruit plus élevé dans la journée, rythme social et obligations familiales. Tous ces facteurs d'environnement physiques et sociologiques contribuent à perturber les rythmes biologiques et le sommeil. Les difficultés de sommeil rapportées par les travailleurs de nuit portent tant sur la **qualité** que sur la **quantité** de sommeil. » (47)*

Cette conclusion a été renforcée par une étude menée en 2017 sur des infirmiers qui a comparé l'architecture du sommeil nocturne lorsqu'ils travaillent le jour à l'architecture du sommeil diurne lorsqu'ils travaillent la nuit. Ainsi, il a été retenu que la période de sommeil totale est plus courte lorsque les infirmiers dorment le jour. De plus, le sommeil lent profond initialement au début du cycle du sommeil, et le sommeil paradoxal normalement à la fin du cycle, s'inversent. Tout cela provoque *in fine* une dette de sommeil chez ce type de travailleurs. (48)

II.1.2.3.3. L'alimentation

Nous avons détaillé précédemment la synthèse endogène de la mélatonine, mais elle a également une synthèse exogène puisqu'on la retrouve dans le règne végétal, où elle est alors appelée phytomélatonine.

De nombreux aliments contiennent à l'état naturel de la mélatonine tels que les noix, les amandes, l'avoine, le maïs, le riz, le gingembre, les tomates, la banane, la cerise, etc. Ainsi, lorsqu'on en consomme, ils sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de mélatonine. (49)

Par ailleurs, certains nutriments présents dans l'alimentation peuvent servir de précurseurs à la production de mélatonine. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la mélatonine dérive du tryptophane qui est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire que l'organisme est incapable d'en synthétiser et qui par conséquent doit être apporté par l'alimentation. Le tryptophane provient essentiellement de la digestion des protéines apportées par l'alimentation. On en trouve notamment dans la viande (poulet, dinde, bœuf ...), le poisson (thon, saumon, morue ...) et les œufs mais aussi dans un certain nombre de légumineuses (lentilles, haricots, pois chiches ...). Le chocolat, les noix, les bananes, le riz et pâtes complets sont également à l'origine de la synthèse du tryptophane. La teneur en tryptophane des protéines alimentaires est en moyenne de 10 mg/g de protéines. Les besoins nutritionnels quotidiens en tryptophane sont assez faibles : on les estime à 5 mg/kg/jour. Néanmoins, dans le but d'améliorer l'humeur ou le sommeil, certains choisissent d'en consommer beaucoup plus, jusqu'à 4 à 5 g/jour (60 à 70 mg/kg). (50)

En effet, différentes études ont montré que l'augmentation des apports en tryptophane accroît la sécrétion de mélatonine, comme le montre la figure 17 ci-dessous. Le graphique représente l'évolution du taux plasmatique de mélatonine en fonction des heures de la journée

et compare deux groupes distincts : le premier ayant reçu un apport en tryptophane (*courbe pleine*) et le deuxième ayant eu un placebo (*courbe en pointillés*). La comparaison des deux courbes met en évidence que lors de la supplémentation en tryptophane, le taux de mélatonine augmente progressivement à partir de 13 heures, pour atteindre un pic vers 17 heures, puis rediminue. L'augmentation est quant à elle moins marquée et plus tardive dans le groupe placebo. Le tryptophane permet donc d'accélérer et d'amplifier la production naturelle de mélatonine.

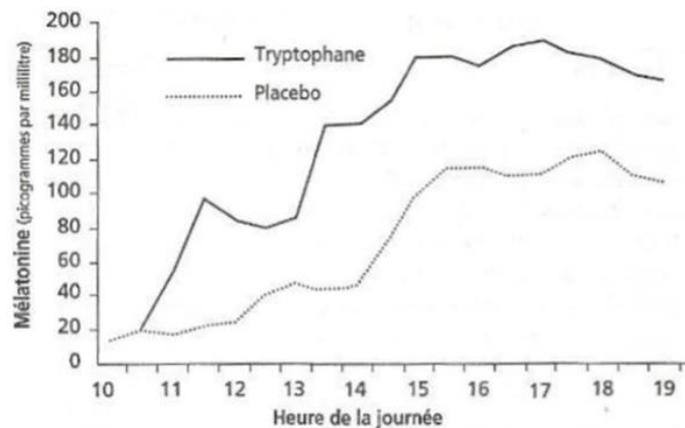


Figure 17 : Effets de la prise d'un gramme de tryptophane sur la sécrétion de mélatonine
Source : « Mélatonine: faux miracle ou vraie révolution », Russel J. Reiter et Jo Robinson (49)

A l'inverse, certains aliments ont un effet négatif sur la production de mélatonine. Parmi-eux on retrouve les aliments riches en tyrosine qui favorisent la synthèse de dopamine au détriment de la sérotonine, puisque la tyrosine est un acide aminé précurseur de la dopamine. En effet, la tyrosine et le tryptophane utilisent les mêmes enzymes pour traverser la barrière hémato-encéphalique pour être convertis en leurs neurotransmetteurs respectifs. Ainsi, un excès de tyrosine limiterait la disponibilité des enzymes pour le tryptophane et *in fine* réduirait la production de mélatonine. De plus, la dopamine est un neurotransmetteur qui stimule l'activité cérébrale et rend par conséquent plus difficile l'endormissement. Parmi les aliments riches en tyrosine, on retrouve la viande et le poisson, les œufs, les avocats, les champignons, les haricots verts, les pommes de terre, les betteraves, les asperges, les concombres ou encore les noix. (51)

Certains aliments sont également inducteurs puissants de l'isoforme 1A2 du cytochrome P450, tels que le chou et le brocoli, induisant une diminution de la concentration en mélatonine. (52)

D'autre part, une consommation inadaptée de certains aliments peut également perturber la synthèse de mélatonine. Si on prend l'exemple du fructose qui est un sucre provenant principalement des fruits que l'on retrouve également dans l'alimentation industrielle, souvent sous la forme de « sirop de glucose-fructose » ; lors de sa digestion, le tryptophane se lie à lui. Lorsque le fructose est présent en trop grande quantité, la portion excédentaire n'est pas absorbée mais est éliminée, ce qui entraîne une élimination importante de tryptophane et par conséquent, une diminution de la production de mélatonine. (53)

En définitive, bien que l'alimentation puisse influencer la production de mélatonine, son impact reste indirect. Une alimentation équilibrée peut contribuer à soutenir une production optimale de mélatonine et à favoriser un sommeil de qualité. Malgré cela, si on veut essayer de limiter les impacts que peut avoir l'alimentation sur la production de mélatonine, on peut

conseiller de consommer des aliments riches en tyrosine en début de journée afin de favoriser l'éveil durant cette période, et, au contraire, préconiser des aliments riches en tryptophane le soir. Cette balance entre apports en tyrosine et en tryptophane en fonction des moments de la journée, constitue un des fondements de la chrono-nutrition.

II.1.2.3.4. Les pathologies

Certaines pathologies, notamment neurodéveloppementales et/ou psychiatriques, peuvent perturber le sommeil. Réciproquement, des dysfonctionnements du rythme circadien impactent également les troubles psychiatriques. Par exemple, l'insomnie chronique peut être un facteur de risque pour le développement de troubles anxieux, et à l'inverse, l'anxiété peut aggraver les troubles du sommeil.

Troubles neurodéveloppementaux :

- Le terme « **troubles du spectre de l'autisme** » (**TSA**) regroupe plusieurs affections liées au développement du cerveau : le trouble autistique, le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant du développement – non spécifié (TED-ns). Ces différents troubles affectent principalement la communication et les interactions sociales, ainsi que les comportements, les centres d'intérêts et les activités. Environ 50 à 80% des patients atteints de TSA souffrent de troubles du sommeil, ce qui aggrave souvent leurs symptômes comportementaux et cognitifs. Ces troubles du sommeil se présentent sous différentes formes : résistance au coucher, réveils nocturnes, insomnies ou parasomnies, problèmes au réveil le matin et somnolences diurnes. Ces troubles sont la conséquence de modifications développementales de l'architecture et du temps de sommeil. Des études en polysomnographie ont montré que toutes les phases du sommeil étaient impactées et tout particulièrement le sommeil paradoxal. Selon différentes hypothèses étiopathogéniques, il semblerait également que ces patients présentent une diminution de la sécrétion de la mélatonine et une augmentation de la sécrétion de sérotonine résultant d'atteintes enzymatiques. (54,55)
- Le **trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)** est défini par des symptômes d'inattention associés ou non à des symptômes d'hyperactivité motrice et d'impulsivité. Cette pathologie touche environ 7% de la population pédiatrique et 5% de la population générale. Les personnes ayant un TDAH présentent généralement une dysrégulation qui inclut souvent des troubles du sommeil. En effet, un retard de sécrétion de mélatonine est souvent rencontré, ce qui induit un syndrome de retard de phase. Il a également été démontré l'existence d'un polymorphisme des gènes horloge biologiques *Clock* et *Per1* chez ces patients. De plus, les médicaments utilisés pour traiter le TDAH peuvent accroître les problèmes de sommeil. (56)

Troubles psychiatriques :

- Le **trouble bipolaire** est une maladie psychique chronique responsable de dérèglements de l'humeur avec une alternance d'états d'exaltation (épisodes maniaques) et de dépression (épisodes dépressifs). Les patients atteints présentent des altérations de la sécrétion de la mélatonine avec un pic retardé de sécrétion, une diminution de l'amplitude et une sensibilité plus importante à la suppression par la lumière. (57)

- La **dépression** (ou trouble dépressif) est une maladie fréquente qui par ses troubles de l'humeur (tristesse, perte de plaisir), perturbe fortement la vie quotidienne. Lors d'une **dépression**, la sécrétion nocturne de mélatonine est altérée et est considérablement plus faible que chez un sujet sain. La figure 18 ci-dessous représente l'évolution du taux plasmatique de mélatonine sur 24 heures. On remarque une diminution considérable de l'amplitude entre le pic de sécrétion de mélatonine chez les sujets déprimés versus les sujets témoins. On observe également un décalage de phase puisque le pic de sécrétion apparaît plus tôt chez les sujets déprimés par rapport aux sujets témoins. Pour ce qui est des sujets déprimés guéris, on constate que les phases sont quasiment redevenues identiques à celle des sujets sains, mais l'amplitude reste quant à elle plus faible. (57,58)

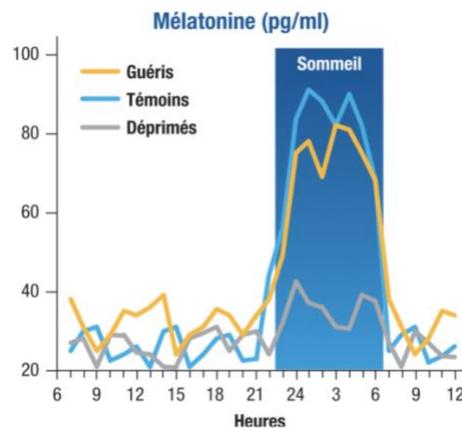


Figure 18 : Variation circadienne des taux de mélatonine chez 3 types de sujets : témoins, déprimés et guéris

Source : Article ScienceDirect® (58)

- La **schizophrénie** est une pathologie psychiatrique chronique qui se caractérise par une perception perturbée de la réalité, des manifestations productives comme des idées délirantes ou des hallucinations, et des manifestations passives comme un isolement social et relationnel. La figure 19 ci-dessous nous montre que les patients atteints de schizophrénie présentent un pic d'amplitude plus faible que les sujets sains et une avance de phase. Lorsqu'ils sont traités par les neuroleptiques, l'amplitude augmente mais reste moindre par rapport aux sujets sains, et le décalage de phase persiste. (59)

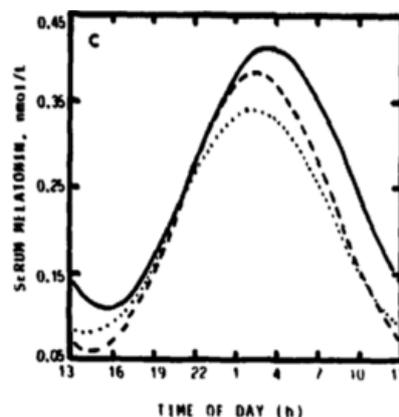


Figure 19 : Analyse du rythme circadien de la mélatonine chez des patients schizophrènes sans médicaments (*courbe en pointillés*), avec prises de neuroleptiques (*courbe avec tirets*) et chez des sujets sains (*courbe pleine*)

Source : Article ScienceDirect® (59)

Bien que ce ne soit pas une pathologie mais un handicap, les **personnes aveugles** présentent également une désynchronisation de la sécrétion de mélatonine avec l'environnement. Cette désynchronisation des rythmes biologiques est liée à l'absence de perception lumineuse. Des études ont recherché l'influence de la lumière comme synchroniseur des rythmes circadiens chez des sujets ne présentant aucune perception consciente de la lumière. Ces études ont conclu que même si certaines personnes continuent à être synchronisées sur un rythme de 24 heures, la majorité des sujets non-voyants montrent une diminution significative du temps de sommeil total et de l'efficacité du sommeil, ainsi qu'une augmentation de la latence d'endormissement et une diminution de la proportion de sommeil paradoxal. (60)

II.1.2.3.5. Les médicaments et substances psychoactives

La sécrétion de la mélatonine peut aussi être influencée par l'action de certains médicaments qui peuvent soit l'augmenter soit l'inhiber. Comme nous l'avons vu précédemment, la sécrétion est majoritairement déterminée par le contrôle adrénergique. Ainsi, tout médicament agissant sur ce système adrénergique est susceptible d'interagir avec la sécrétion de mélatonine.

Parmi les médicaments stimulant la production de mélatonine, on retrouve :

- les **antidépresseurs**, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type A (IMAO A), agissant sur les niveaux de sérotonine dans le cerveau. En effet, une fois libérée au niveau extracellulaire, la sérotonine est en partie recapturée et stockée par les terminaisons nerveuses présynaptiques. Les ISRS empêchent cette recapture et permettent ainsi à la sérotonine de rester plus longtemps dans l'espace synaptique, augmentant sa biodisponibilité. Les IMAO quant à eux, empêchent la dégradation de la noradrénaline et de la sérotonine, augmentant là encore, la concentration en sérotonine. Cette augmentation permet l'activation des récepteurs 5-HT₂ présents au niveau pinéal, potentialisant *in fine* la sécrétion de mélatonine induite par stimulation des récepteurs β_1 puisque ces récepteurs agissent en synergie. (61)
- la dopamine qui joue un rôle indirect dans l'inhibition de la synthèse de mélatonine, par l'intermédiaire des récepteurs D₄ localisés au niveau des cellules photoréceptrices de la rétine. L'activation des récepteurs D₄ par la dopamine permet l'activation des phosphodiésterases qui ont pour but de dégrader l'AMPc. Ainsi, la réduction de concentration en AMPc limite l'activité des enzymes essentielles à la production de mélatonine et en particulier la NAT, stoppant presque la production de mélatonine. *A contrario*, les **neuroleptiques** et **antagonistes dopaminergiques** provoquent une augmentation du taux de mélatonine au sein de l'épiphyse, principalement parce qu'ils bloquent les récepteurs dopaminergiques dans le cerveau. (62)

Quant à ceux qui vont plutôt avoir tendance à la diminuer, on retrouve :

- les **bêta-bloquants** : médicaments très largement prescrits pour traiter de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Ils agissent comme antagonistes des récepteurs β -adrénergiques qui sont non seulement présents au niveau du cœur mais aussi au niveau d'autres organes comme la glande pinéale. Plusieurs études ont prouvé que les β -bloquants diminuent la libération de mélatonine par inhibition spécifique des

récepteurs β 1-adrénergiques et que les effets sur la sécrétion de mélatonine sont dose-dépendants. La figure 20 ci-dessous montre que la prise de 50 mg de propranolol entraîne une disparition du pic de sécrétion nocturne de mélatonine. (63,64)

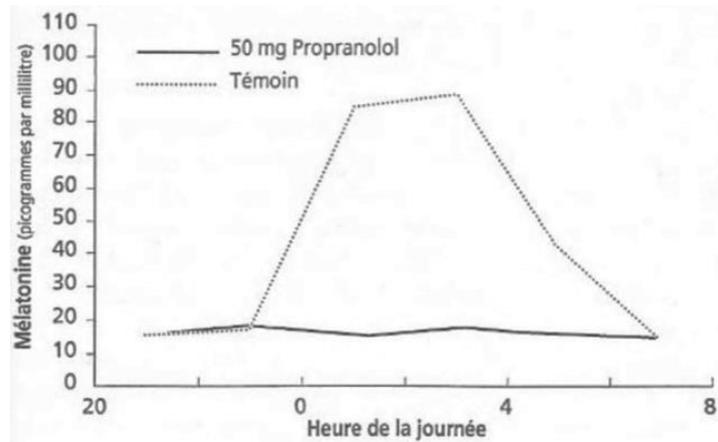


Figure 20 : Évolution des taux de mélatonine en fonction du moment de la journée après administration de propranolol

Source : Thèse « Mélatonine et troubles du sommeil : apports et limites d'une supplémentation exogène », Mestaniér S. (49)

- les **inhibiteurs calciques** utilisés également comme anti-hypertenseurs. En empêchant l'entrée de calcium dans certaines cellules et notamment au sein de pinéaloctes, ils induisent une diminution significative de l'activité de la NAT. Effectivement, sans un niveau suffisant de calcium intracellulaire, l'activité de la NAT est réduite, ce qui diminue la synthèse de mélatonine. (65)
- les **corticostéroïdes**, hormones stéroïdes ayant des propriétés anti-inflammatoires. Le cortisol est l'un des corticostéroïdes les plus importants et est souvent appelé « l'hormone du réveil » en raison de son pic de sécrétion qui se produit généralement le matin. Les corticoïdes de synthèse miment en partie l'effet du cortisol, favorisant l'état d'éveil et supprimant ainsi la sécrétion de mélatonine. (66,67)
- les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS), comme l'ibuprofène par exemple. Ils agissent principalement en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), responsables de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Les prostaglandines peuvent stimuler la production de mélatonine dans la glande pinéale. En inhibant la production de prostaglandines, les AINS peuvent réduire la stimulation de la glande pinéale, entraînant une diminution de la sécrétion de mélatonine. (68)

De plus, tous les médicaments ayant des effets inhibiteurs ou inducteurs, puissants ou modérés, sur l'isoforme 1A2 des cytochromes P450 sont susceptibles d'entraîner des modifications des taux de mélatonine. En effet, le cytochrome P450 1A2 est l'enzyme qui métabolise la mélatonine. De ce fait, selon que le médicament inhibe ou induit cette enzyme, la quantité de mélatonine peut augmenter ou diminuer. Par exemple, si le médicament l'inhibe, l'enzyme est alors ralentie, la mélatonine sera donc moins rapidement éliminée, ce qui a pour conséquence d'augmenter sa concentration ; et inversement avec un médicament inducteur. Parmi les inhibiteurs puissants, on peut citer la ciprofloxacine et la norfloxacine qui sont des antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, ainsi que la fluvoxamine qui est un ISRS. (52,69)

La consommation de substances peut également perturber le rythme circadien.

- Les substances telles que la **caféine** ou les **amphétamines** stimulent le système nerveux central et augmentent l'activité cérébrale.

Exemple de la caféine :

La caféine est une substance psychoactive largement consommée qui présente un effet antagoniste compétitif de l'adénosine. Habituellement, lorsque l'adénosine se lie à ses récepteurs, elle inhibe l'activité neuronale et induit la somnolence, ce qui favorise le sommeil. En se liant à ces récepteurs, la caféine empêche l'adénosine de s'y fixer et donc empêche l'effet inhibiteur de l'adénosine sur les neurones cholinergiques. Cela conduit à une augmentation de l'activité neuronale et contribue à l'état d'éveil et de vigilance. De plus, en bloquant les récepteurs de l'adénosine, qui normalement réduiraient la concentration d'AMPc, la caféine maintient des niveaux élevés d'AMPc. Cet effet contribue à l'excitabilité neuronale et au maintien de l'éveil. Pour démontrer cela, une étude américaine réalisée en 1996 a prouvé que les taux de mélatonine étaient significativement inférieurs chez des sujets ayant ingéré 200 mg de caféine (soit environ 3 expressos) par rapport à un groupe témoin d'individus ayant pris un placebo. (70)

- L'**alcool** agit en tant que dépresseur du système nerveux central, favorisant une relaxation et une somnolence, en augmentant l'inhibition neuronale. Cette inhibition s'explique en partie par une augmentation de l'activité du système GABAergique. De plus, l'alcool augmente temporairement les niveaux d'adénosine, favorisant un sentiment de somnolence. En parallèle, l'alcool inhibe directement l'activité de la glande pinéale, en interférant avec l'enzyme NAT, entraînant une réduction des niveaux de mélatonine, ce qui peut compromettre l'endormissement et la qualité du sommeil. Après son effet initial de somnolence, l'alcool entraîne donc un sommeil fragmenté, avec des réveils nocturnes fréquents. Des études ont montré que le sommeil profond et le sommeil paradoxal seraient perturbés au fil de la nuit. Une étude réalisée en 1993 a prouvé que l'ingestion d'un ou deux verres de vin à 19 heures chez des sujets volontaires provoquait chez eux une diminution d'environ 41% de la quantité de mélatonine plasmatique à minuit par rapport aux nuits où ils ne consomment pas d'alcool. (71,72)
- La consommation de **tabac** influe également la sécrétion de mélatonine puisque c'est un inducteur puissant de l'isoforme CYP1A2 du cytochrome P450, ce qui entraîne une baisse des taux de mélatonine circulante. (52)

Tableau récapitulatif :

Nous venons de voir dans cette partie que plusieurs facteurs internes ou externes peuvent influencer la production de mélatonine : certains vont l'inhiber (↓) tandis que d'autres vont la stimuler (↑). Voici un tableau récapitulatif des informations que nous venons de traiter.

Tableau 1 : Différents facteurs et leurs influences sur la sécrétion de mélatonine

Facteurs internes ou externes		Influence sur la sécrétion
Saison	Été	↑
	Hiver	↓
Lumière		↓

Contexte socio-environnemental		↑ ou ↓
Alimentation	Riche en mélatonine ou tryptophane	↑
	Riche en tyrosine ou fructose	↓
Pathologies	TSA	↓
	TDAH	Retard de sécrétion
	Trouble bipolaire	↓ et retard de sécrétion
	Dépression	↓ et avance de phase
	Schizophrénie	↓ et avance de phase
Médicaments et substances	ISRS et IMAO A	↑
	Neuroleptiques	↑
	Antagonistes dopaminergiques	↑
	β-bloquants	↓
	Inhibiteurs calciques	↓
	Corticostéroïdes	↓
	AINS	↓
	Inhibiteurs du CYP1A2	↑
	Inducteurs du CYP1A2	↓
	Caféine	↓
	Alcool	↓
	Tabac	↓

II.2. Les différents troubles du sommeil et l'utilité de la mélatonine dans leur traitement

Les troubles du sommeil constituent un important problème de santé, tant par leur fréquence que leurs répercussions humaines, sociales et économiques. Comme dit précédemment, d'après l'INSERM, une personne sur trois est concernée par un trouble du sommeil. Les troubles du sommeil sont divers. Ils ont été recensés dans la troisième édition de la Classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3), publiée en 2014. L'ICSD-3 est la classification de référence utilisée dans le monde entier pour diagnostiquer et classer les différents troubles du sommeil. Elle distingue six catégories principales :

- les insomnies,
- les troubles respiratoires au cours du sommeil tels que les apnées du sommeil,
- les hypersomnies d'origine centrale qui correspondent à des somnolences excessives pendant la journée avec des besoins de dormir plus que la normale,
- les troubles du rythme circadien du sommeil,
- les parasomnies, qui sont dues à des événements anormaux survenant pendant le sommeil (type somnambulisme, terreurs nocturnes, etc),
- et les troubles moteurs du sommeil comme le syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques nocturnes. (2,73)

Parmi ces six catégories, certaines sont plus fréquemment rencontrées que d'autres.

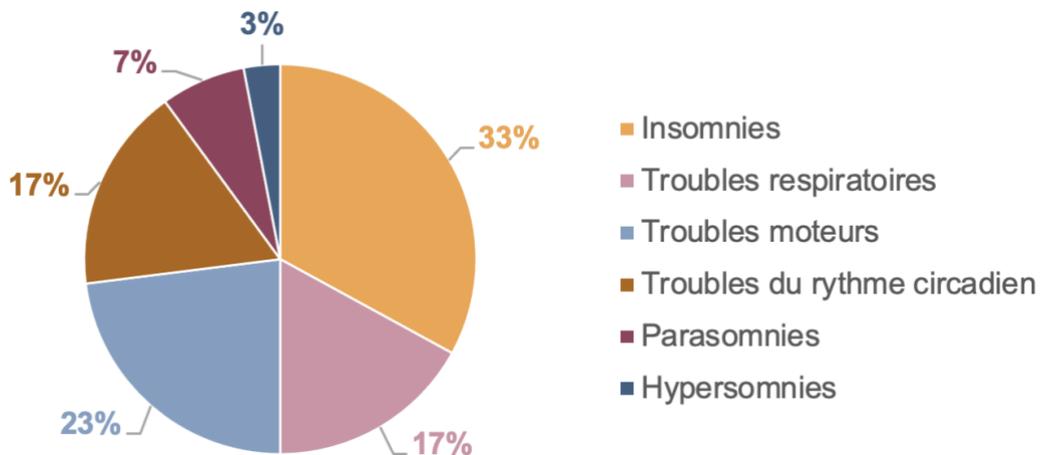


Figure 21 : Répartition des principaux troubles du sommeil
Source : Création à partir d'un article ScienceDirect® (74)

Dans ce travail, je me suis focalisée sur les insomnies et les troubles du rythme circadien du sommeil puisque ce sont les seules pathologies où la mélatonine peut avoir un intérêt thérapeutique. En effet, à l'heure actuelle, bien que de nombreux travaux de recherche soient en cours, aucun d'eux ne justifie l'indication d'un traitement par la mélatonine pour des pathologies autres que celles liées à la désynchronisation. (11)

II.2.1. Les troubles de l'insomnie

Parmi les différents troubles du sommeil cités ci-dessus, l'insomnie est le plus fréquent et représente un tiers des troubles. En constante augmentation, sa perception individuelle ou collective, est cependant subjective en raison d'un diagnostic complexe : il peut être établi en fonction de sa durée, de sa sévérité et de la présence ou non de comorbidités.

II.2.1.1. Définition

On parle d'insomnie lorsque la quantité et/ou la qualité de sommeil d'une personne est insuffisante alors que toutes les conditions environnementales sont pourtant favorables au sommeil. En pratique, les patients rapportent des difficultés à initier le sommeil, des réveils nocturnes avec des difficultés à retrouver le sommeil au cours de la nuit ou des réveils matinaux précoces avec incapacité de se rendormir. Ces difficultés ne sont pas mutuellement exclusives, c'est-à-dire qu'il est possible d'avoir des problèmes mixtes, d'initiation et de maintien du sommeil.

En plus des perturbations nocturnes, l'insomnie a également un retentissement dans la journée de la personne, avec plusieurs altérations du fonctionnement diurne telles que des somnolences, des difficultés de concentration et de mémoire, une détérioration de l'humeur (irritabilité, dysphorie) mais aussi des troubles de la vigilance qui ont des impacts importants sur la personne mais également sur son entourage (absence au travail, risque d'accident...). (75,76)

II.2.1.2. Les différentes formes d'insomnie et leurs classifications

Il existe plusieurs classifications pour caractériser les insomnies.

- L'insomnie peut être classifiée en fonction de sa durée dans le temps : **insomnie aiguë** ou **chronique**.

L'insomnie est dite **aiguë** lorsqu'elle dure d'une nuit à quelques semaines. Généralement elle est liée à un évènement ou un comportement perturbant comme du stress, une déprime, un repas copieux, une douleur physique ou encore une consommation d'excitants. Elle est généralement résolue avec la disparition du facteur déclenchant.

A l'inverse, elle est **chronique** lorsqu'elle survient au moins 3 nuits par semaine pendant 3 mois minimum. Plus complexe et variée, l'insomnie chronique peut être liée à des facteurs psychologiques (anxiété et/ou dépression), des troubles médicaux (douleurs chroniques) ou encore des habitudes de vie (consommation excessive et répétée de stimulants, horaires de sommeil irréguliers). Lorsqu'elle devient chronique, elle peut entraîner de nombreuses conséquences sur la santé physique et mentale de la personne. (77,78)

- L'insomnie peut également être classifiée selon la présence ou non de comorbidités : **insomnie primaire** ou **secondaire**. Cette distinction se base sur la cause réelle de l'insomnie.

L'insomnie **primaire** intervient sans présence de comorbidité, c'est-à-dire qu'elle est indépendante d'autres facteurs liés à l'état de santé du patient : elle est donc son principal problème. Les causes exactes ne sont pas toujours identifiées, mais elle peut être liée à des pensées ruminantes au moment du coucher, ou à des habitudes de sommeil inadéquates. Dans cette catégorie, on retrouve l'**insomnie psychophysiologique**, qui se caractérise par une association entre des pensées négatives liées au sommeil et des troubles physiques du sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives. Cette catégorie regroupe aussi l'**insomnie idiopathique** qui débute durant l'enfance et qui n'a pas de facteur causal identifié. On y retrouve également l'**insomnie paradoxale** qui a lieu lorsque les plaintes d'insomnie du patient coexistent avec des résultats normaux de ses enregistrements de sommeil. Cette insomnie est surtout observée chez les personnes âgées et dans les suites post-opératoires d'intervention ayant nécessité une anesthésie prolongée.

L'insomnie **secondaire** quant à elle, est causée par une pathologie, physique ou mentale. Elle est donc la conséquence d'une autre maladie : douleurs chroniques, maladies respiratoires (apnées du sommeil), maladies cardiaques, troubles hormonaux ou encore troubles psychiatriques. Dans ce dernier cas, l'insomnie secondaire peut être la cause d'un état dépressif, d'un trouble anxieux généralisé, d'attaques de paniques, de troubles compulsifs ou de troubles bipolaires. L'insomnie peut aussi être secondaire à la consommation de substances comme la caféine, l'alcool ou encore certains médicaments. (79)

- Les différentes insomnies peuvent aussi être classées selon le moment où surviennent les symptômes. On distingue alors :
 - l'**insomnie initiale** ou **d'endormissement**, due à des difficultés à initier le sommeil, malgré la fatigue et la longue période à tourner dans son lit avant de s'assoupir.

- l'**insomnie intermittente** ou **de maintien** qui résulte de difficultés à rester endormi, et se manifeste par des réveils nocturnes fréquents. Cette insomnie perturbe la continuité du sommeil et l'obtention d'un sommeil réparateur.
- l'**insomnie de fin de nuit** ou **matinale** avec des réveils plus tôt que souhaités et une incapacité à se rendormir. (80)

➤ Enfin, l'insomnie peut être caractérisée selon sa sévérité.

Pour cela, l'**index de sévérité de l'insomnie (ISI)** est souvent utilisé. Cet outil d'évaluation, simple et rapide, permet de mesurer la gravité d'un trouble du sommeil et de la qualifier de légère, modérée ou sévère. L'ISI se présente sous la forme d'un questionnaire composé de sept questions portant sur (**Annexe 1**) :

- les difficultés à s'endormir : durée nécessaire, réveils nocturnes fréquents,
- la qualité du sommeil : sensation de repos au réveil, difficultés à se rendormir après un réveil nocturne,
- l'impact sur la vie quotidienne : fatigue, difficultés de concentration, irritabilité, etc.

En répondant à ces questions, le patient attribue un score à chaque item, ce qui permet *in fine* de calculer un score total, compris entre 0 et 28. Ce score est ensuite interprété en fonction d'une grille de référence pour déterminer le niveau de sévérité de l'insomnie. Le stade de sévérité permet donc d'apprécier la fréquence hebdomadaire de l'insomnie ainsi que l'ampleur de son retentissement diurne. (81,82)

Tableau 2 : Critères pris en compte dans l'index de sévérité de l'insomnie (ISI)

Score total	Sévérité	Fréquence/semaine	Retentissement diurne
0 à 7	Absence d'insomnie		
8 à 14	Insomnie légère	1 nuit ou moins	Minime
15 à 21	Insomnie modérée	2 ou 3 nuits	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité
22 à 28	Insomnie sévère	4 nuits ou plus	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration, performances psychomotrices altérées

II.2.1.3. Épidémiologie en France

L'incidence annuelle de l'insomnie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas, est inconnue. Seules des données concernant sa prévalence (nombre total de cas) sont recensées dans la bibliographie. Ces données restent cependant subjectives et déclaratives, car elles reposent sur des questionnaires déclaratifs, sans réalisation d'actes techniques ou médicaux permettant de vérifier objectivement l'existence des troubles du sommeil. (83)

Néanmoins, en France, on considère qu'entre 15 et 20% de la population générale est concernée par une insomnie quelle qu'elle soit. Parmi eux, 9% souffrent d'une forme sévère. Les femmes sont plus concernées que les hommes avec un ratio femme/homme est de 1,6 pour l'insomnie légère à modérée, et de 1,9 pour l'insomnie sévère. Plusieurs études montrent que l'insomnie augmente avec l'âge : le vieillissement est en effet associé à une dégradation de la qualité du sommeil, aggravée par la sédentarité et la somnolence diurne. Ainsi, chez les personnes de plus de 65 ans, la prévalence de l'insomnie atteint jusqu'à 40%. (76,83,84)

L'insomnie est donc un réel problème de santé publique. Sa prévalence élevée souligne bien la nécessité de développer des stratégies de prévention et de prise en charge efficaces.

II.2.2. Les troubles du rythme circadien

Les troubles du rythme circadien représentent aussi une part importante des troubles du sommeil (17%).

II.2.2.1. Définition

Les troubles du rythme circadien veille-sommeil (TRCVS) surviennent lorsque l'horloge interne se désynchronise du cycle naturel de la lumière (jour) et de l'obscurité (nuit). En d'autres termes, ils se produisent lorsque le corps ne parvient plus à s'adapter aux rythmes imposés par l'environnement ; en résulte alors une désynchronisation des horaires de veille et de sommeil par rapport aux heures plus conventionnelles. (85)

II.2.2.2. Les différentes formes

Les TRCVS, chroniques ou ponctuels, peuvent donc résulter d'une perturbation de l'horloge endogène, on parle de **TRCVS intrinsèques**, ou d'un défaut d'alignement entre l'horloge endogène et l'environnement extérieur imposé, appelé alors **TRCVS extrinsèques**. (56)

Parmi les TRCVS intrinsèques, on distingue :

- le **syndrome de retard de phase**, qui est présent lorsqu'une personne ne trouve pas sommeil avant une heure avancée de la nuit,
- le **syndrome d'avance de phase**, qui à l'inverse, est là lorsqu'une personne rencontre des difficultés à rester éveillée au-delà de 19h,
- les **rythmes veille-sommeil irréguliers** ou **différents de 24 heures**.

Les TRCVS extrinsèques comprennent :

- la **désadaptation au travail en horaires décalés ou de nuit**,
- le **jetlag**, qui provoque des troubles épisodiques liés à un décalage horaire,
- le **syndrome hyper-nyctéméral**, qui est lié à une absence de synchronisation du rythme circadien endogène normal avec les donneurs de temps, appelés synchroniseurs (lumière, activité physique ou sociale). Ce syndrome touche notamment les personnes aveugles qui ne perçoivent pas l'alternance jour-nuit,
- d'autres TRCVS non spécifiés.

Les TRCVS, et notamment les TRCVS intrinsèques, sont fréquemment associés à des comorbidités dont les mieux décrites sont les troubles neurodéveloppementaux, psychiatriques et neurodégénératifs.

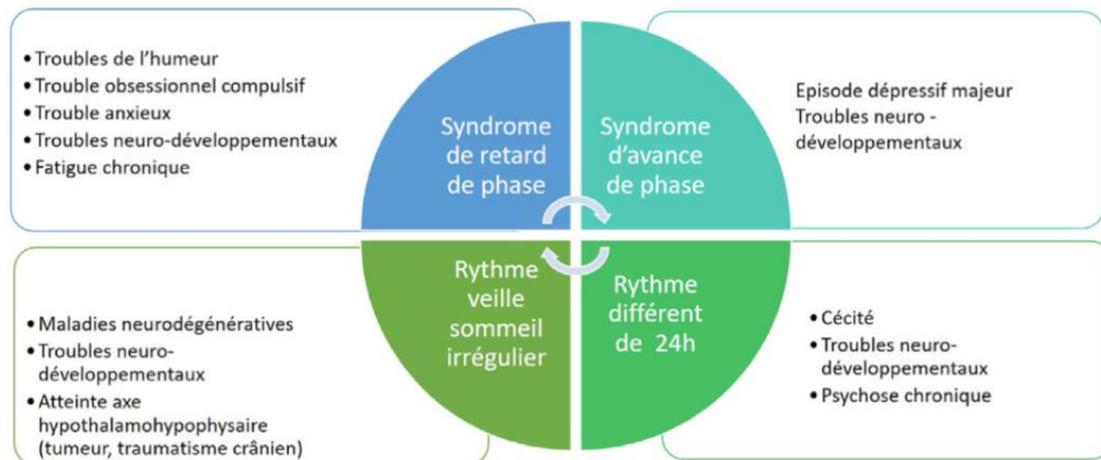


Figure 22 : Principales comorbidités retrouvées dans les différents TRCVS intrinsèques
 Source : Article ScienceDirect® (56)

II.2.3. Rôle de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil

Comme vu précédemment, la mélatonine joue un rôle de **synchroniseur endogène** en annonçant à l'organisme les variations annuelles des durées respectives d'éclairage (photophase) et d'obscurité (scotophase) au cours de 24 heures. C'est donc un donneur de temps pour les horloges circadiennes présentes dans la quasi-totalité des tissus cibles. Ainsi, l'organisme peut, après réception des informations, adapter les fonctions physiologiques impliquant un rythme circadien à l'environnement photique, pour optimiser leurs rôles et permettre à chaque fonction de s'exprimer temporellement de manière optimale, aboutissant, par exemple, à un sommeil consolidé (stable) de nuit et une veille de qualité de jour. Les phénomènes physiologiques présentant une cyclicité nyctémérale sont donc particulièrement concernés par l'effet synchroniseur de la mélatonine, parmi lesquels on retrouve principalement le sommeil, la température corporelle centrale, la sécrétion de mélatonine endogène et du cortisol. Ainsi, l'apport de mélatonine exogène aiderait à la synchronisation du rythme circadien. (15,86)

Apportée de manière exogène, la mélatonine a deux effets principaux : soporifique et chronobiotique.

Son effet **soporifique** est « **dose-dépendant** », c'est-à-dire qu'il apparaît lorsqu'une certaine dose est administrée (2 mg). A ce dosage, la mélatonine inhibe les systèmes d'éveil et permet l'induction du sommeil et la réduction du temps d'endormissement. Administrée à cette dose en plein après-midi, la mélatonine entraîne une « sensation de fatigue, un allongement du temps de réaction, une diminution de la latence d'endormissement ». (22,87)

Son effet **chronobiotique** apparaît quant à lui dès l'administration de faibles doses de mélatonine exogène (0,125 mg). Par définition, un chronobiotique est une substance chimique capable, soit de réentraîner les rythmes circadiens dissociés à court terme ou désynchronisés à long terme, soit de prévenir toute désorganisation de ces rythmes suite à une perturbation externe liée à l'environnement. La figure ci-dessous nous montre que cet effet est « **horaire-dépendant** » : lorsqu'elle est administrée en début de soirée, on observe une avance de phase (figure 23b) ; à l'inverse, une administration matinale entraîne un retard de phase la nuit suivante (figure 23c). Cette expérience démontre qu'il est possible de moduler la sécrétion de mélatonine endogène en l'avançant ou en la retardant. (15,87)

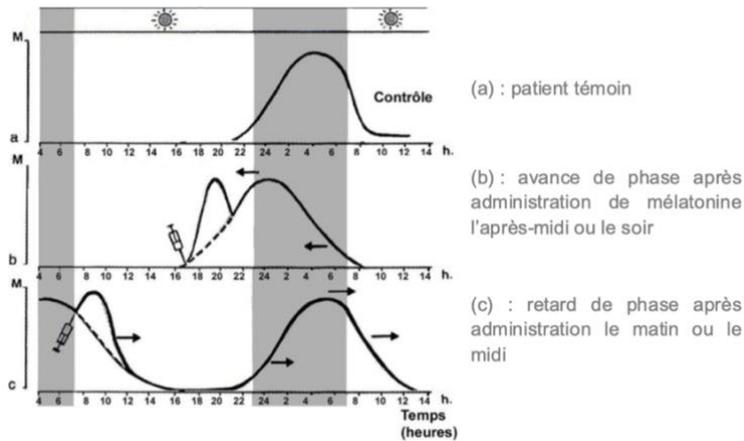


Figure 23 : Mélatonine, un chronobiotique : impact de l'administration de mélatonine exogène sur la sécrétion endogène de mélatonine
 Source : Article ScienceDirect® (15)

Le tableau ci-dessous présente les différents traitements recommandés en fonction des TRCVS présents.

Tableau 3 : Prise de mélatonine exogène selon les types de TRCVS

TRCVS intrinsèques :		TRCVS extrinsèques :	
Diagnostic	Mélatonine	Diagnostic	Mélatonine
Syndrome de retard de phase	<ul style="list-style-type: none"> Mélatonine à action rapide Prise: 2 heures avant le coucher Dosage usuel: 1-5 mg Durée: 4-6 semaines 	Troubles du rythme circadien liés au décalage horaire	<ul style="list-style-type: none"> Aide à l'adaptation de rythme Usage et dosage débattus
Syndrome d'avance de phase	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé (engendre de la somnolence diurne) 	Troubles du rythme circadien liés au travail posté ou de nuit	<ul style="list-style-type: none"> Aide à l'adaptation du rythme Usage et dosage débattus Absence d'indication de traitement médicamenteux sur le long terme
Rythme veille-sommeil irrégulier	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé 		
Rythme différent de 24 heures	<ul style="list-style-type: none"> Renforce l'action de la luminothérapie Dosage débattu 		

Source : Article d'une revue médicale suisse (88)

Cas particulier : les troubles du rythme circadien liés au décalage horaire

Les troubles du rythme circadien liés au décalage horaire, aussi appelés jetlag, sont très fréquents. Ils sont dus à un changement rapide de fuseaux horaires lors de déplacements intercontinentaux entraînant un décalage entre la phase circadienne endogène et l'environnement. Dans ce cas, le cycle circadien veille-sommeil est normal mais il y a discordance entre celui-ci et le rythme veille-sommeil exigé dans le nouveau fuseau horaire. Il a été montré que la prise de mélatonine exogène serait efficace chez 50% des personnes dans la resynchronisation des rythmes circadiens, à des doses de 1 à 5 mg, mais à condition que l'administration se fasse à un moment approprié. En effet, la mélatonine agirait pour accélérer l'adaptation du cycle veille-sommeil soit directement sur l'horloge interne, soit sur les rythmes de sa propre production. (89)

Les diagrammes ci-dessous illustrent le moment de prise de la mélatonine (par les flèches) pour accélérer l'ajustement aux vols sur huit fuseaux horaires Est et Ouest.

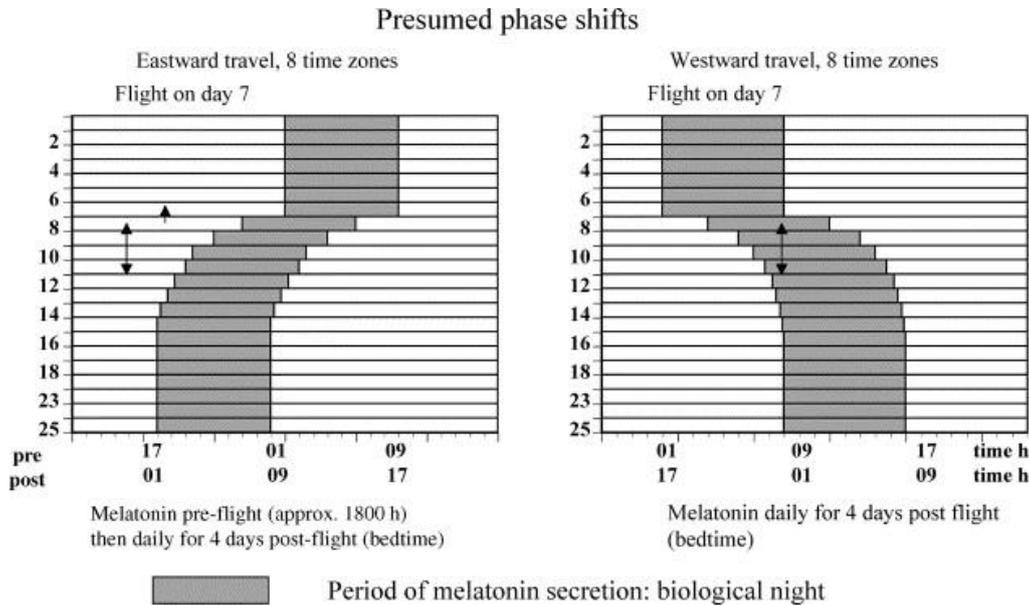


Figure 24 : Diagrammes illustrant les bénéfices de la mélatonine dans les cas de décalage horaire
Source : Article ScienceDirect® (89)

- Lors d'un voyage vers l'Est, on arrive à destination plus tôt qu'à l'heure locale à laquelle on aurait dû se coucher. Ainsi l'objectif est de favoriser une avance de phase. Pour cela, la mélatonine peut être prise le jour du départ vers 18 heures pour initier cette avance de phase, puis pendant 4 jours à l'heure du coucher dans le nouveau fuseau horaire pour renforcer les avancées de phase et les effets soporifiques.
- Lors d'un voyage vers l'Ouest, on arrive à destination plus tard qu'à l'heure locale à laquelle on aurait dû se coucher : on veut donc favoriser un retard de phase. Dans ce cas, la prémédication n'a pas d'intérêt. En revanche, la mélatonine peut être prise au moment du coucher dans le nouveau fuseau horaire, pour retarder la phase, et ce pendant les 4 jours suivant le vol.

III. Traitements à base de mélatonine et d'agonistes mélatoninergiques

Nous venons de voir dans les parties précédentes que l'apport de mélatonine exogène pouvait avoir un réel bénéfice dans de nombreuses situations, du fait de son rôle central dans la régulation des rythmes circadiens. Actuellement, plusieurs médicaments sont disponibles sur le marché français et les solutions thérapeutiques sont en plein essor avec notamment l'expansion des compléments alimentaires disponibles sans ordonnance. Parallèlement, la recherche s'est tournée vers les agonistes mélatoninergiques, molécules synthétiques mimant les effets de la mélatonine, dans le but d'optimiser les traitements et d'élargir leurs indications thérapeutiques.

III.1. La mélatonine : commercialisation et réglementation en vigueur

III.1.1. Prise de mélatonine exogène : pharmacocinétique et biodisponibilité

Les paramètres pharmacocinétiques et la biodisponibilité de la mélatonine administrée par voie orale varient d'un individu à l'autre. Ils dépendent de la dose et de la formulation pharmaceutique de la préparation orale administrée ainsi que de la prise concomitante d'aliments ou de médicaments, de l'heure d'administration et des caractéristiques individuelles. Cependant, il est admis, qu'administrée par voie orale, la mélatonine présente une biodisponibilité relativement faible, ce qui signifie qu'une partie importante de la dose ingérée est métabolisée avant même d'atteindre la circulation sanguine. Cela est principalement dû à un effet de premier passage hépatique important. (22)

Les profils plasmatiques de la mélatonine à libération immédiate (LI) et à libération prolongée (LP) reflètent une pharmacocinétique propre à chaque forme. La mélatonine à libération immédiate est métabolisée très rapidement (demi-vie de 45 min) avec une concentration plasmatique pouvant atteindre jusqu'à 3 000 pg/mL en fonction de la dose administrée, mais qui est nulle à l'heure physiologique du pic de sécrétion endogène. La forme à libération prolongée mime la sécrétion physiologique : les concentrations plasmatiques obtenues sont plus faibles, de l'ordre de 1 000 pg/mL, soit environ 10 fois la concentration physiologique. La figure 25 illustre ces deux cinétiques différentes. La forme sublinguale en revanche, augmente la concentration maximale en évitant le premier passage hépatique. (54,90)

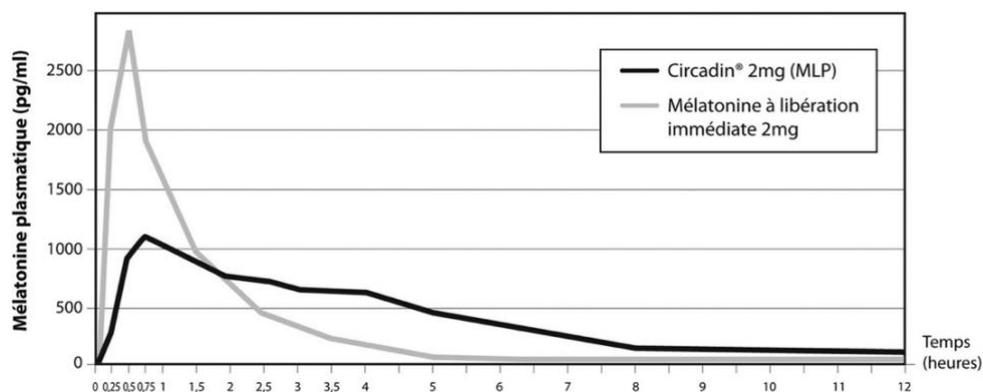


Figure 25 : Comparaison des cinétiques plasmatiques lors de la prise de mélatonine à libération immédiate ou à libération prolongée (Circadin®)

Source : Article ScienceDirect® (54)

Dans l'exemple du Circadin[®], médicament à libération prolongé que nous détaillerons dans une prochaine sous-partie, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) déclare que :

- « *l'absorption de la mélatonine ingérée est complète chez l'adulte mais peut être réduite d'environ 50% chez les personnes âgées* » ; ce qui prouve bien que les caractéristiques individuelles influencent la biodisponibilité.
- « *la cinétique de la mélatonine est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg* ». Cette phrase signifie que plus la dose administrée est importante, plus la quantité présente dans le corps est elle-aussi importante.
- « *la biodisponibilité est de l'ordre de 15%. Il se produit un important effet de premier passage hépatique avec un métabolisme estimé à 85%. Le Tmax (temps pour atteindre la concentration maximale Cmax) est obtenu 3 heures après le repas. Le taux d'absorption de la mélatonine, et la Cmax après administration orale de 2 mg de Circadin[®], sont affectés par la prise d'aliments* ». (91)

III.1.2. Statut réglementaire de la mélatonine

La mélatonine a certes été isolée par le Dr. Lerner en 1958, mais son utilisation dans le traitement des troubles du sommeil n'est que très récente. En effet, ce n'est qu'en **2007** que cette molécule est arrivée en France, après l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), sous le nom de spécialité **Circadin[®]**. (92)

En 2009, le ministère de la santé décide d'inscrire la mélatonine sur la liste I des substances vénéneuses, avec la publication d'un arrêté ministériel. C'est le Code de la santé publique qui permet de classer les spécialités pharmaceutiques destinées à l'usage humain sur liste I, liste II ou comme stupéfiants. Le fait de classer des spécialités pharmaceutiques sur ces listes, oblige la présentation d'une prescription médicale pour pouvoir s'en procurer. La vente directe de spécialités listées est donc impossible. Ces deux listes comprennent :

- certaines substances classées dangereuses pour la santé,
- les médicaments ou tous autres produits ou substances susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé,
- les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale,
- tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects. (93)

La différence entre les deux listes réside sur le fait que la liste I regroupe des spécialités pharmaceutiques plus dangereuses pour la santé que celles de la liste II.

Cette décision a fait l'objet d'un recours devant le Conseil d'État, déposé par la société anglaise Natural Distribution, qui commercialisait jusque-là la mélatonine sous forme de compléments alimentaires. En effet, l'inscription de la mélatonine sur liste I des substances vénéneuses empêchait dès lors cette société de commercialiser ses produits en France. En considérant uniquement la dangerosité du produit et sans aborder la question du statut juridique de la mélatonine, la haute juridiction annule cet arrêté. En effet, elle a conclu que, même si la Commission européenne avait effectivement soumis à prescription le médicament à base de mélatonine et ce, malgré l'absence de données cliniques permettant d'apprécier le degré de risque présenté par la substance, ces arguments ne justifiaient pas à eux seuls

l'inscription de la mélatonine sur la liste I. C'est pourquoi, **en 2011**, la mélatonine « *sous toutes ses formes* » passe donc sur la liste II des substances vénéneuses. Ce changement de liste ne permettait néanmoins toujours pas à Natural Distribution de commercialiser ses compléments alimentaires. (94,95)

Or, cette mention « *sous toutes ses formes* » a beaucoup questionné et a incité les sociétés Natural Distribution, Laboratoires Arkopharma, Vitamins, Institut de recherche biologique et Noria distribution, à remettre en cause la légalité de ce nouvel arrêté, poussant cette fois-ci le juge à s'interroger sur le véritable statut juridique de la mélatonine.

La mélatonine pourrait rentrer dans la catégorie « *médicaments* » du point de vue de sa fonction puisque son mécanisme permet de réguler les rythmes biologiques de l'individu. Cependant, d'après différentes données scientifiques, ses effets ne sont significatifs qu'à partir d'un certain dosage, celui de 2 mg contenu dans le médicament dont l'AMM a été délivrée. Cela est dû à l'effet soporifique « dose-dépendant » de la mélatonine, que nous avons détaillé précédemment. L'inscription sur la liste II des substances vénéneuses, sans quantité minimale définie, rend donc impossible sa qualification de médicament. Parallèlement, la base nationale de pharmacovigilance a relevé que la prise de cette substance peut générer des effets indésirables graves. S'appuyant sur ces données, le juge scelle définitivement le sort de la mélatonine sous le statut juridique de « *substance* » et c'est en tant que « *substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects* » que l'inscription de la mélatonine sur la liste II a été effectuée selon le Conseil d'État. Le Conseil d'État confirme la légalité de l'arrêté portant inscription de la mélatonine sur la liste II, rendant, de ce fait, illégale la commercialisation de produits contenant de la mélatonine sous le statut de complément alimentaire. (92)

Suite à cela, la direction générale de la santé (pour la ministre et par délégation), sur proposition de l'ANSM, a créé un nouvel arrêté d'exonération publié au Journal officiel en **septembre 2015**, dans lequel la mélatonine est exonérée de la réglementation des substances vénéneuses dès lors que son dosage ne dépasse pas 1 mg par unité de prise par voie orale (96). Cette décision a de suite été contestée par plusieurs entreprises estimant que le seuil d'exonération pour la mélatonine aurait dû être fixé à 2 mg par prise pour être dispensée des restrictions applicables aux substances vénéneuses. En **mars 2017**, l'arrêté a finalement été annulé par le Conseil d'État, en raison de l'absence de notification préalable à la Commission européenne, ce qui constitue une violation du droit européen (et non à cause des nombreuses contestations). (95)

Depuis 2017, le statut de la mélatonine n'a pour le moment pas changé :

- lorsque le produit a une quantité de mélatonine supérieure ou égale à 2 mg, celui-ci est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses,
- *a contrario*, lorsque la dose est strictement inférieure à 2 mg, on parle de « *complément alimentaire* ».

III.1.3. Médicaments sur ordonnance

A ce jour, en France, la mélatonine est disponible sous la forme de deux spécialités pharmaceutiques : **Circadin**[®] et **Slenyto**[®].

III.1.3.1. Circadin®

III.1.3.1.1. Indications et prise en charge

Le Circadin® est un médicament commercialisé par le laboratoire Biocodex, contenant 2 mg de mélatonine, et se présentant sous la forme d'un comprimé à libération prolongée. Il a obtenu son AMM en 2007 pour le traitement, en monothérapie, de l'insomnie primaire chez des patients de 55 ans et plus, caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité. Du fait de son dosage, il est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses, et est donc soumis à prescription médicale. Il peut être prescrit par tout médecin, mais n'est pas remboursée par la Sécurité sociale. La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Cette posologie peut être poursuivie sur une période allant jusqu'à 13 semaines. (97)

En juillet 2015, le Circadin® s'est vu octroyé une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) chez l'enfant de 6 ans et plus, pour lutter contre les perturbations du cycle veille-sommeil liées à des troubles du comportement (syndrome de Rett², sclérose tubéreuse de Bourneville³, trouble du spectre de l'autisme [TSA]). (98)

De manière générale, une RTU, élaborée par l'ANSM, est une procédure dérogatoire exceptionnelle permettant d'encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM d'un médicament sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique, ou que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance. Une RTU répond à un double objectif :

- sécuriser les prescriptions qui sont faites hors AMM, c'est-à-dire dans des conditions non validées de manière rigoureuse par des essais cliniques, dans un objectif de santé publique,
- inciter les laboratoires pharmaceutiques à déposer une extension d'AMM pour leurs médicaments, en cas de bénéfice avéré pour les patients.

Elle a une durée de trois ans et est renouvelable. (99)

La RTU du Circadin® a été mise en place à partir du 1^{er} octobre 2015 et a été renouvelée pour trois ans le 1^{er} octobre 2018. Dans ce cadre, la prescription initiale du médicament était réservée aux pédiatres, aux neurologues et aux psychiatres, mais le renouvellement pouvait être réalisé par n'importe quel médecin. Cette RTU s'accompagnait obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée. La posologie recommandée était de 4 mg à 6 mg par jour. Le Circadin® a fait l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie dans le cadre de la RTU dans la limite d'un montant maximal annuel par patient. La RTU du Circadin® a pris fin en octobre 2021 avec l'arrivée d'une nouvelle alternative médicamenteuse : **Slentyto®**.

² Maladie rare, exclusivement féminine (car causée par une mutation affectant un gène situé sur le chromosome sexuel X), qui altère le développement du SNC. Elle se manifeste par une régression rapide des acquis après 6 à 24 mois de développement normal, provoquant une déficience intellectuelle sévère et des complications multiples, dont des troubles respiratoires et cardiovasculaires.

³ Maladie génétique qui se caractérise par le développement de tumeurs bénignes dans de nombreux organes (peau, cerveau, reins, cœur, poumons, yeux). Les atteintes neurologiques sont les plus sévères : elles sont responsables d'épilepsies précoces et souvent pharmaco-résistantes (70%), et de conséquences neurodéveloppementales (déficience intellectuelle, trouble du spectre autistique).

En juillet 2021, est apparu sur le marché un **médicament générique** au Circadin®. Le ministère de la santé et de l'accès aux soins définit les médicaments génériques comme :

« des médicaments développés à partir de molécules qui ont fait leurs preuves pendant au moins 10 ans et dont les brevets sont tombés dans le domaine public. Pour être commercialisé, le médicament générique doit prouver sa bioéquivalence avec le médicament d'origine, c'est-à-dire démontrer que le principe actif contenu à l'intérieur, à même dosage, agit de la même manière et à la même vitesse dans le corps. Seuls peuvent différer les excipients donnant aux médicaments sa forme, sa couleur, son goût. Les excipients n'ont aucun impact sur l'efficacité. » (100)

Généralement, le médicament générique est moins cher que le médicament d'origine (aussi appelé « princeps ») puisque les laboratoires n'ont pas besoin de réinvestir dans la recherche et le développement du médicament. Dans le cas présent, cela permet de réduire les dépenses du patient étant donné que ce médicament n'est pas pris en charge par l'assurance maladie. L'ANSM tient à jour la liste du répertoire des médicaments génériques dans laquelle le médicament générique du Circadin® figure comme suit : (101)

Tableau 4 : Inscription du médicament générique du Circadin® sur le répertoire des médicaments génériques

Groupe générique : MELATONINE 2 mg - **CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée, RAD NEURIM PHARMACEUTICALS EEC SARL, BIOCDEX - GENTILLY (exploitant).	Lactose.
G	MELATONINE ARROW LP 2 mg, comprimé à libération prolongée, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Lactose.

Lettre R = spécialité de référence ; Lettre G = ses génériques
Source : Répertoire des médicaments génériques de l'ANSM (101)

III.1.3.1.2. Efficacité du Circadin®

La Haute autorité de santé (HAS) est une autorité publique indépendante qui a pour rôle d'évaluer le service rendu des médicaments (SMR), des dispositifs médicaux, des actes professionnels et des prestations et technologies de santé, en appréciant leur progrès au regard des stratégies thérapeutiques existantes. Elle contribue, par ses avis, à accompagner la décision publique pour optimiser la prise en charge par la solidarité nationale des biens et des services médicaux remboursables, et la négociation du prix de ces produits. (102)

En 2008, l'HAS rend un avis nuancé quant à l'efficacité du Circadin®. Celui-ci stipule que : *« les données cliniques sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance favorable à court terme. Néanmoins, les résultats cliniques obtenus avec Circadin® ne concernent pas la population de plus de 65 ans polyopathologiques, parfois polymédicamenteuses »,* d'où l'importance de rester vigilant face aux risques d'interactions médicamenteuses, cinétiques et pharmacodynamiques. Cependant, *« le maintien de l'efficacité de la mélatonine LP dans l'insomnie chronique n'a pas été évalué ; il n'existe pas de données d'efficacité issues d'études contrôlées pour des durées de traitement supérieures à 3 semaines ».* De même, l'HAS *« regrette l'absence d'études comparatives directes avec les autres traitements actifs, médicamenteux et non médicamenteux ».* *« Le rapport efficacité/effets indésirables de cette*

spécialité est modeste. Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité », c'est pourquoi « compte-tenu de la faiblesse des données cliniques d'efficacité présentées, l'HAS considère que Circadin® n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) dans la prise en charge de l'insomnie primaire ». L'ASMR est égal à V, c'est-à-dire qu'il est considéré comme absent. (103)

Depuis, plusieurs études ont été réalisées pour combler ce manque de données cliniques. Ces différentes études sont recensées dans le résumé des caractéristiques du produit. Des essais cliniques réalisés avec des patients souffrant d'insomnie primaire et traités par Circadin® tous les soirs pendant 3 semaines ont démontré « *des bénéfices chez les patients traités, comparés à ceux sous placebo, sur la latence d'endormissement (de 9 minutes), ainsi que sur la qualité subjective du sommeil, et du fonctionnement durant la journée (sommeil réparateur) sans altération de la vigilance diurne* ». Une autre étude réalisée dans des conditions similaires, a prouvé que « *le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 47 % dans le groupe sous Circadin® versus 27 % dans le groupe sous placebo* ». Des essais cliniques ont aussi été réalisés sur des patients traités pendant des périodes plus longues (6 mois) et ont montré : « *des améliorations de la latence d'endormissement, de la qualité du sommeil et de la vigilance le matin, sans symptôme de sevrage ni d'insomnie de rebond. De plus, le bénéfice observé après 3 semaines était maintenu pendant 3 mois, mais n'était pas présent lors de l'analyse principale effectuée au bout de 6 mois* ». (104)

Malgré ces nouvelles avancées, l'HAS n'a pas réévalué le service médical rendu ni l'ASMR de ce médicament.

III.1.3.2. Slenyto®

III.1.3.2.1. Indications et prise en charge

Fin 2017, une étude multicentrique (14 sites aux Etats-Unis et 10 dans l'Union européenne) a permis de tester une nouvelle forme pédiatrique de mélatonine à libération prolongée sur 125 enfants âgés de 2 à 17 ans avec des troubles du spectre de l'autisme et présentant une insomnie résistante aux règles d'hygiène. La dose de cette molécule était de 2 mg avec possibilité d'augmenter à 5 mg au bout de 3 semaines et/ou 10 mg au bout de 26 semaines en cas de réponse thérapeutique insuffisante. Cette étude conclut à une forte amélioration du sommeil avec une augmentation de la durée du sommeil (+57,5 min/nuit VS +9,1 min/nuit en cas de placebo), un raccourcissement de la latence d'endormissement (-39,6 min/nuit VS -12,5 min/nuit) et une amélioration du maintien du sommeil (+77,9 min/nuit VS +25,4 min/nuit). Cet essai thérapeutique rapporte également une amélioration des troubles du comportement et des comportements d'hyperactivité et d'inattention diurne à 3 mois, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie de l'entourage. (105)

En septembre 2018, les résultats concluant de cette étude ont donné lieu à une nouvelle AMM pour la mélatonine, sous le nom de spécialité **Slenyto®**. Cette nouvelle spécialité est disponible en comprimé à libération prolongée de 3 mm de diamètre, facilitant ainsi la prise chez les enfants, et dosé à 1 ou 5 mg. Ce médicament est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre

de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis⁴, et ce, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules. (105)

Depuis octobre 2021, cette spécialité bénéficie de surcroît d'une RTU pour le traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans, exposés à des perturbations du rythme veille-sommeil associée à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques (syndrome de Rett, syndrome d'Angelman⁵ ou sclérose tubéreuse). Cette RTU a été reconduite le 25 octobre 2024 pour 3 ans supplémentaires.

Pour cette RTU, les règles de prescription changent. Elle nécessite une prescription initiale annuelle par un spécialiste : pédiatre, neurologue ou psychiatre. Seul le renouvellement de la prescription peut être établi par tout médecin. Dans tous les cas, la mention « prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une AMM » doit être inscrite sur l'ordonnance. (106) De plus, la prescription du Slenyto[®] doit obligatoirement s'accompagner d'un suivi des patients traités pour l'indication considérée. Ce protocole de suivi définit les critères de prescription et d'administration du médicament, les modalités de surveillance des patients et les modalités de recueil des données d'efficacité, de sécurité d'emploi et des conditions réelles d'utilisation du produit. Il comporte les documents suivants :

- des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt du traitement) permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités (**Annexe 2.1, 2.2, 2.3**),
- un argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (**Annexe 2.4**),
- une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU,
- une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (**Annexe 2.5**),
- un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, avec les formulaires de signalement des effets indésirables à destination d'une part des professionnels de santé et d'autre part des patients (**Annexe 2.6**). (107)

Que ce soit dans le cadre de l'AMM ou de la RTU, la dose recommandée de Slenyto[®] est de 2 à 10 mg par jour. La dose initiale recommandée est de 2 mg (2 comprimés de 1 mg, soit une boîte de 60 comprimés). En cas de réponse inadéquate observée, la dose peut être augmentée à 5 mg avec une dose maximale de 10 mg (deux comprimés de 5 mg). Il doit être pris une fois par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas. Il est classé sur la liste I des substances vénéneuses et est remboursé à 65% par l'Assurance Maladie dans ces indications.

⁴ Est une maladie génétique due à une délétion ou mutation de plusieurs gènes contigus sur le chromosome 17. Ce syndrome associe une déficience intellectuelle, des troubles du comportement invalidants (hyperactivité, colères clastiques), des troubles du sommeil typiques du syndrome, et une dysmorphie faciale, discrète mais caractéristique. Il peut parfois se compliquer de malformations (cœur, rein, scoliose).

⁵ Est une maladie neurodéveloppementale d'origine génétique caractérisée par un déficit intellectuel sévère avec une limitation du langage, voire une absence de communication verbale expressive, des particularités morphologiques, un comportement en apparence joyeux très évocateur, des troubles de la marche et de l'équilibre.

III.1.3.2.2. Efficacité du Slenyto®

Outre l'étude multicentrique citée ci-dessus, d'autres données cliniques ont été recensées pour le Slenyto®. Par exemple, pour évaluer le SMR et ASMR de ce médicament, l'HAS s'est basée sur une étude randomisée en double-aveugle par rapport à un placebo, chez des enfants atteints de troubles du sommeil et ayant des troubles du spectre autistique ou des troubles neurodéveloppementaux liés à une maladie neurogénétique. Dans cette étude, le critère de jugement principal était la variation du temps de sommeil total (TST) après 13 semaines de traitement, défini par « l'heure à laquelle l'enfant se réveille le matin – l'heure à laquelle il va au lit – le temps d'endormissement – la durée totale des réveils nocturnes » et calculé à partir des données de l'agenda de sieste et de sommeil complété par les parents. Les résultats rapportent que « la supériorité de la mélatonine par rapport au placebo a été démontrée avec une différence de TST de 32 minutes en moyenne entre les groupes mélatonine LP et placebo, estimée sur la base d'une augmentation ajustée du TST moyen de 51 minutes dans le groupe mélatonine et de 18,7 minutes dans le groupe placebo chez des patients ayant un TST moyen à l'inclusion de 460 minutes soit environ 7h30 ». Cependant, bien que la qualité de vie ait été évaluée en tant que critère de jugement secondaire, l'impact du Slenyto® sur celle-ci a aussi été pris en compte. Ainsi, il est suggéré un impact positif du Slenyto® sur la qualité de vie chez les patients et les aidants, sans toutefois de démonstration robuste puisque : « un évènement indésirable grave a été rapporté par 25% des patients du groupe mélatonine et 20 % des patients du groupe placebo, principalement de type : agitation (10 et 5% respectivement), fatigue (7 et 3%), sautes d'humeur (7 et 8%) ».

Ainsi, l'HAS en a conclu que le SMR par le Slenyto est important mais qu'il n'apporte qu'une ASMR mineure (classe IV) dans la stratégie thérapeutique. L'HAS a également émis un avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital. (108)

III.1.4. Préparations magistrales

La réalisation de préparations à base de mélatonine est également possible pour les patients ne pouvant recevoir les deux spécialités disponibles dans le cadre de leurs AMM ou RTU. En effet, des préparations magistrales peuvent être réalisées lorsqu'il n'y a pas de spécialité pharmaceutique autorisée et disponible sur le marché. Ces préparations doivent faire l'objet d'une prescription médicale préalable à leur réalisation et sont destinées à un malade déterminé. Il n'existe pas de limite de dose ni de restriction d'âge définies pour la réalisation de préparation magistrale. Ces préparations doivent cependant être réalisées selon les règles de bonnes pratiques. Dans tous les cas, ces préparations ne bénéficient pas d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. (109)

Concernant les spécialités sur ordonnance à base de mélatonine ainsi que les préparations magistrales, l'assurance maladie a réalisé un tableau récapitulatif regroupant les règles de prescription et de prise en charge.

Tableau 5 : Mélatonine : règles de prescription et de prise en charge de l'Assurance Maladie, en date d'avril 2022

Prescription	Bénéficiaire	Indication thérapeutique		Conditions de prescription	Prise en charge
Préparation magistrale	Enfant				NON
	Adulte				
Slenyto® 1 mg Slenyto® 5 mg	2 à 18 ans	AMM	Insomnie associée à un trouble du spectre de l'autisme et/ou à un syndrome de Smith-Magenis	Liste I sur prescription médicale → Prescription par tout médecin	OUI
		RTU	Trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le Syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse ⁽¹⁾	Liste I sur prescription médicale → Prescription initiale par un spécialiste en neurologie, pédiatrie, psychiatre → Renouvellement par tout médecin → Ordonnance avec mention « prescription sous RTU »	OUI
	Adulte				NON
Circadin®	Adulte de 18 ans et plus	AMM	En monothérapie, traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité	Liste II sur prescription médicale → Prescription par tout médecin	NON

⁽¹⁾Lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes

III.1.5. Compléments alimentaires sans ordonnance

En plus des deux médicaments cités ci-dessus, la mélatonine est disponible en vente libre aux seins de officines françaises dans de nombreux compléments alimentaires. Que ce soit en gélule ou comprimé, sous forme de gomme, de spray, de film orodispersible ou encore de tisane, seule ou parfois associée à des plantes, des vitamines ou des minéraux, la mélatonine s'est fait une véritable place sur les linéaires des officines françaises.

Comme nous l'avons vu, les compléments alimentaires disposent de conditions d'autorisation de commercialisation moins contraignantes que celles d'un médicament. Par conséquent, de nombreux de laboratoires ont saisi l'occasion de proposer une nouvelle réponse aux problématiques de sommeil dont la fréquence est grandissante au sein de la population.

Le règlement n°432/2012 de la Commission européenne établit la liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, dont les compléments alimentaires, présents sur le marché. Celui-ci oblige les industriels à afficher sur les emballages les allégations de santé suivantes : (110)

Tableau 6 : Extrait de la liste des allégations de santé autorisées, publiée au journal officiel de l'Union européenne

Nutriments, substance, denrée alimentaire ou catégorie de denrées alimentaires	Allégation	Conditions d'utilisation de l'allégation	Conditions d'utilisation de la denrée alimentaire et/ou restrictions à cette utilisation et/ou mention ou avertissement supplémentaire	Numéro du Journal de l'EFSA	Numéro d'entrée correspondant dans la liste consolidée soumise à l'EFSA pour évaluation
Mélatonine	La mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant au moins 0,5 mg de mélatonine par portion quantifiée. L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg juste avant le coucher le premier jour du voyage et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination.		2010; 8(2):1467	1953
Mélatonine	La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant 1 mg de mélatonine par portion quantifiée. L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg de mélatonine avant le coucher.		2011;9(6):2241	1698, 1780, 4080

III.2. Les agonistes mélatoninergiques

Malgré son large potentiel thérapeutique, la mélatonine présente un intérêt limité puisqu'elle a une demi-vie très courte et un métabolisme rapide du fait d'un premier passage hépatique important ; ce qui lui confère une mauvaise biodisponibilité *per os*. De plus, elle ne présente pas de sélectivité réceptorielle. Toutes ces raisons justifient l'engouement pour la recherche d'analogues mélatoninergiques reproduisant les effets de la mélatonine tout en étant plus spécifiques et plus maniabiles, palliant ainsi les inconvénients de l'hormone naturelle. En effet, du fait de sa structure relativement simple, la mélatonine offre de nombreuses possibilités de pharmacomodulation. C'est dans ce but que plusieurs agonistes et antagonistes de la mélatonine ont été mis au point, ouvrant la perspective de développement de médicaments innovants pour les traitements de plusieurs maladies telles que les états dépressifs.

Pour rappel, on entend par :

- **agoniste**, une substance qui se lie à un récepteur spécifique et l'active, déclenchant ainsi une réponse biologique. L'agoniste imite en général le messenger endogène qui se lie habituellement avec le récepteur en question, mais il peut aussi amplifier ou diminuer l'effet du ligand naturel. En effet, il peut être plus ou moins sélectif pour un type de récepteur. Les agonistes capables de stimuler un récepteur de la même façon que le messenger endogène sont dits agonistes pleins ou complets ; ceux qui ont un effet d'intensité moindre sont considérés comme des agonistes partiels.
- **antagoniste**, une substance qui se lie à un récepteur sans l'activer. En se liant au récepteur, l'antagoniste bloque ou inhibe l'effet des ligands naturels ou des agonistes qui pourraient activer le récepteur. En d'autres termes, un antagoniste empêche la réponse biologique qui serait normalement déclenchée par un agoniste ou un ligand endogène.

Parmi tous les composés déjà synthétisés à partir de la mélatonine, nous nous intéresserons ici à ceux qui, du fait de leur caractère agoniste et leur haute affinité réceptorielle, présentent un intérêt particulier pour les traitements des troubles circadiens du sommeil et des états dépressifs. Nous nous focaliserons sur l'agomélatine, seul agoniste mélatoninergique commercialisé en France. Nous aborderons également, bien que plus brièvement, le ramelteon et le tasimelteon, deux autres agonistes dont les propriétés pharmacologiques présentent des similitudes avec l'agomélatine, mais qui ne sont pas encore disponibles sur le marché français.

III.2.1. L'agomélatine

III.2.1.1. Origine et structure

Dans les années 1990, la mélatonine a fait l'objet d'une multitude de publications lui accordant des activités potentielles dans de nombreux domaines. C'est pour cela que les Laboratoires Servier se sont intéressés à cette molécule et en ont synthétisé des agonistes. Parmi les molécules synthétisées, l'agomélatine a été retenue par Servier puisqu'elle a la particularité d'être à la fois un agoniste mélatoninergique puissant et sélectif des récepteurs MT1 et MT2 mais également un antagoniste compétitif des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}, ce qui lui confère notamment une action chronobiotique et des propriétés antidépressives puissantes.

L'agomélatine, aussi appelée **N-[2-(7-méthoxynaphthalén-1-yl)éthyl]acétamide** ou **S20098** et dont la formule chimique brute est $C_{15}H_{17}NO_2$, est un bio-isostère⁶ naphthalénique de la mélatonine, c'est-à-dire qu'elle est obtenue grâce à la transformation du **noyau indole** de la mélatonine en **noyau naphthalénique**. (111)

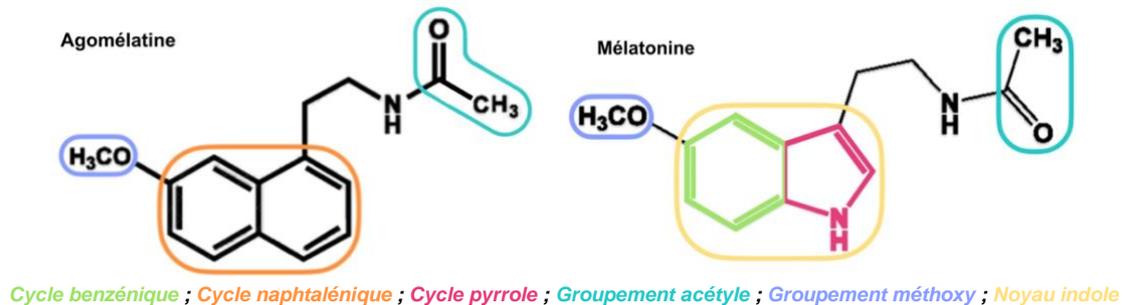


Figure 26 : Structures de l'agomélatine et de la mélatonine

III.2.1.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'agomélatine est rapidement absorbée : son pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures après l'ingestion. Elle se lie ensuite aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, pour rejoindre rapidement ses tissus cibles, et notamment le cerveau où elle exerce ses effets sur les récepteurs MT1, MT2, et 5-HT_{2C}.

Tout comme la mélatonine, elle présente une biodisponibilité relativement faible en raison d'un important effet de premier passage hépatique. En effet, l'agomélatine est largement métabolisée dans le foie, principalement par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) (90%) et CYP2C9 (10%). Ses métabolites principaux (agomélatine hydroxylée et déméthylée), ne sont pas actifs pharmacologiquement et sont excrétés de façon prédominante par les urines. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable. Une petite partie est également excrétée dans les fèces. Sa demi-vie d'élimination est courte, environ 1 à 2 heures, mais ses effets sur les rythmes circadiens et l'humeur persistent en raison de sa capacité à resynchroniser l'horloge biologique. (112)

III.2.1.3. Récepteurs et profil pharmacologique

L'agomélatine possède un profil pharmacologique intéressant puisqu'elle exerce ses effets à travers une action combinée sur les récepteurs de la mélatonine (MT1 et MT2) et de la sérotonine (5-HT_{2C}). Cette double action contribue non seulement à la régulation des rythmes circadiens, mais aussi à la modulation de l'humeur.

L'affinité de l'agomélatine pour les récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 a été démontrée grâce à une technique de liaison permettant de quantifier son pouvoir à déplacer la 2-[125]iodomélatonine de ses sites de liaison. Cette affinité a d'abord été mise en évidence

⁶ Est une molécule analogue d'une espèce chimique biologiquement active, dont la structure spatiale et le volume moléculaire sont proches de ceux de cette dernière et dont l'activité pharmacologique est voisine.

in vitro sur du tissu de l'hypophyse (pars tuberalis) chez le mouton, puis, sur des récepteurs humains clonés. Les résultats exprimés en IC50 (concentration inhibitrice 50%) ont montré une affinité de $1,3 \cdot 10^{-10}$ M pour le récepteur MT1 et de $4,7 \cdot 10^{-10}$ M pour le récepteur MT2. (113)

Par ailleurs, l'agomélatine a également été testée sur d'autres sites de liaison. Ces études de fixation aux récepteurs montrent que l'agomélatine n'a aucun effet sur la capture des monoamines, ni aucune affinité pour les récepteurs α - ou β -adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques, ni pour les récepteurs aux benzodiazépines. Seule une activité sur le récepteur 5-HT_{2C} a été notée (IC50 = $2,7 \cdot 10^{-7}$ M). (111)

III.2.1.3.1. Propriété agoniste mélatonergique

L'agomélatine agit en tant qu'agoniste sur les récepteurs MT1 et MT2, imitant les effets de la mélatonine naturelle.

Pour rappel, en activant les récepteurs MT1, l'agomélatine favorise l'induction du sommeil en réduisant la vigilance et en facilitant l'endormissement. En effet, ce récepteur joue un rôle crucial dans la réduction de la latence d'endormissement, en envoyant des signaux qui atténuent l'excitation neuronale. En activant les récepteurs MT2, l'agomélatine permet la synchronisation des rythmes circadiens avec le cycle jour-nuit, notamment en ajustant les phases de sommeil et d'éveil. Cela aide à resynchroniser l'horloge biologique interne chez les patients souffrant de troubles circadiens, ce qui est particulièrement pertinent dans les troubles dépressifs où les rythmes circadiens sont souvent perturbés. Elle permet également de resynchroniser les rythmes de la température corporelle, du cortisol et des sécrétions de TSH et d'hormone de croissance. (113)

III.2.1.3.2. Propriété antagoniste sérotoninergique

En agissant comme antagoniste des récepteurs sérotoninergiques, l'agomélatine bloque les effets de la sérotonine sur ces derniers. Ainsi, l'agomélatine favorise la libération de dopamine et de noradrénaline dans le cortex préfrontal, deux neurotransmetteurs qui sont souvent diminués dans la dépression. Ainsi, l'agomélatine augmente les taux de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau, mais ne modifie pas les taux de sérotonine. Cela conduit à une amélioration de l'humeur, de la motivation et du plaisir. (111)

En conclusion, l'action simultanées de l'agomélatine sur ces différents types de récepteurs, permet la régulation des rythmes circadiens et de l'humeur. Cette combinaison d'effets fait de l'agomélatine une option thérapeutique intéressante pour le traitement des troubles dépressifs, particulièrement chez les patients souffrant de perturbations du cycle veille-sommeil.

III.2.1.4. Réglementation en vigueur

Développée dans les années 1990, l'agomélatine a fait l'objet d'une première demande d'AMM en mars 2005 par les Laboratoires Servier. Cependant, cette demande a été refusée en novembre 2006 par le Comité européen des médicaments à usage humain jugeant que l'efficacité n'était pas suffisamment démontrée à travers les essais cliniques. En septembre

2007, les Laboratoires Servier réitèrent une nouvelle demande en soumettant un dossier appuyé par les résultats de nouvelles études. A partir de là, en février 2009, le médicament obtient son AMM et est progressivement commercialisé dans les pays de l'Union Européenne et dans le reste du monde ; excepté aux Etats-Unis où la *Food and Drug Administration* (FDA) n'a pas approuvé son utilisation, ainsi qu'au Canada , en raison d'inquiétudes liées à la toxicité hépatique.

En mai 2010, l'agomélatine est enfin commercialisé en France sous le nom commercial de **Valdoxan®**. Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé contenant 25 mg d'agomélatine et est indiqué dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte entre 18 ans et 75 ans. Il appartient donc à la classe pharmacothérapeutique des psychoanaleptiques et plus précisément des autres antidépresseurs. Sa posologie usuelle est d'un comprimé le soir au couché. En l'absence d'amélioration des symptômes après 2 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 2 comprimés par jour, en une prise le soir. (114,115)

Malheureusement, depuis le début de sa commercialisation, plusieurs cas graves d'hépatotoxicité ont été rapportés. En effet, il a été admis que l'agomélatine serait associée à des élévations des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, à des lésions hépatiques sévères, y compris des insuffisances hépatiques. Par conséquent, en octobre 2012, les Laboratoires Servier en lien avec l'EMA et l'ANSM ont fait circuler aux professionnels de santé une lettre soulignant l'importance de la surveillance de la fonction hépatique chez les patients traités par cette spécialité. (116)

En septembre 2014, l'EMA, à la suite d'une réévaluation de routine, a néanmoins confirmé le rapport bénéfice-risque positif du médicament, tout en gardant les préconisations concernant le suivi hépatique.

Ainsi, lors de l'initiation d'un traitement par Valdoxan®, un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé pour mesurer les enzymes hépatiques. Si les taux plasmatiques d'ASAT et/ou d'ALAT apparaissent supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale, alors, l'instauration de ce traitement doit être interdite. Si les taux sont compris entre 1 et 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, la prescription peut être faite mais avec précautions. (117)

Le tableau 7 ci-dessous récapitule les différentes valeurs du taux sanguin des transaminases. Toutefois, ces valeurs de référence ne sont qu'indicatives car elles tendent à varier selon les laboratoires et les techniques utilisées ainsi qu'en fonction de la situation individuelle. En effet, ces normes varient en fonction du sexe, de l'âge, de la température du corps, de l'index de masse corporelle du patient et de la présence ou non de certaines pathologies.

Tableau 7 : Taux plasmatiques en ASAT et ALAT

		Valeurs normales (VN)	Valeurs comprises entre 1 et 3 fois la limite supérieure de la VN	Valeurs > 3 fois à la limite supérieure de la VN
ASAT	Homme	De 8 à 30 UI/l ⁽¹⁾	Entre 30 et 90 UI/l	>90 UI/l
	Femme	De 6 à 25 UI/l	Entre 25 et 75 UI/l	>75 UI/l
ALAT	Homme	De 8 à 35 UI/l	Entre 35 et 105 UI/l	>105 UI/l
	Femme	De 6 à 25 UI/l	Entre 25 et 75 UI/l	>75 UI/l
			Prescription possible avec précautions	Prescription interdite

⁽¹⁾UI/l = unités internationales / litre

Par la suite, le dosage des transaminases doit être fait en suivant le calendrier de dosages hépatiques présenté figure 27 et les résultats de ces tests doivent être transcrits dans une fiche ou un carnet de surveillance (**Annexe 3**).

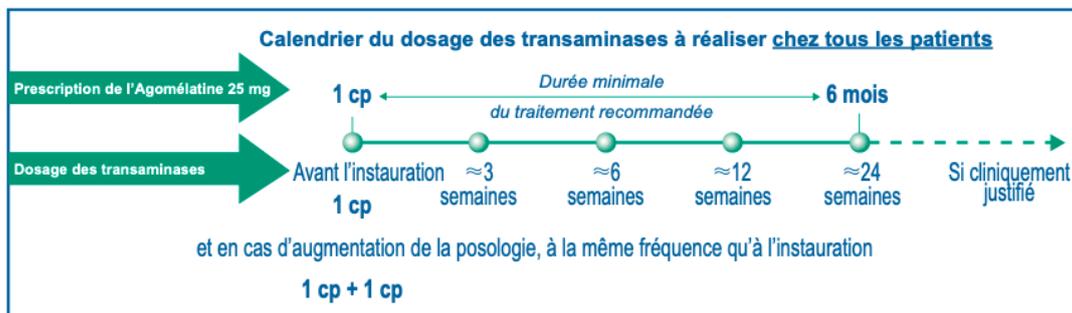
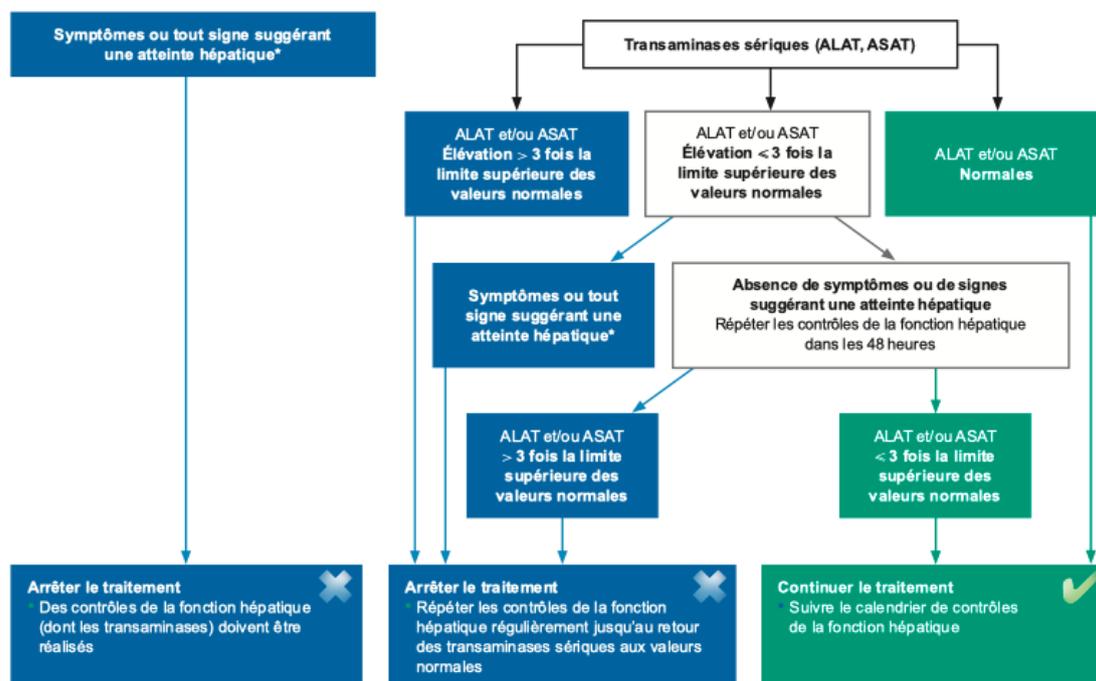


Figure 27 : Calendrier des différents dosages des transaminases à effectuer
Source : Guide d'information destiné aux professionnels de santé du laboratoire Zentiva (118)

Le médecin a pour rôle d'informer le patient sur les risques associés au traitement et à la nécessité de respecter les rendez-vous de suivi et les tests sanguins prescrits. Les symptômes potentiels d'atteinte hépatique tels qu'une jaunisse, des urines foncées, des selles décolorées, des douleurs abdominales supérieure droite, une fatigue inhabituelle, une sensation de malaise, etc. doivent être précisés. En présence de l'un de ces symptômes, une consultation médicale d'urgence doit avoir lieu et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués ; le traitement quant à lui, doit être interrompu immédiatement. Les médecins peuvent s'appuyer sur l'arbre décisionnel ci-dessous (figure 28) pour définir la conduite à tenir face à différentes situations cliniques. En cas de survenue d'effets indésirables, les patients et/ou les professionnels de santé doivent signaler au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. (118)



* tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau / des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexpliquée

Figure 28 : Arbre décisionnel relatif à la conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique

Source : Guide d'information destiné aux professionnels de santé du laboratoire Zentiva (118)

Depuis la commercialisation du Valdoxan[®], molécule princeps, le marché des médicaments génériques s'est progressivement étoffé. Si plusieurs génériques ont vu le jour, certains ont déjà été retirés du marché. A l'heure actuelle, seuls quatre génériques sont encore commercialisés. L'apparition des génériques a permis d'augmenter l'accessibilité à ce traitement pour les patients. Les médicaments génériques du Valdoxan[®], figurant sur le répertoire des médicaments génériques de l'ANSM, sont répertoriés tableau 8. (119)

Tableau 8 : Inscription du médicament générique du Valdoxan[®] sur le répertoire des médicaments génériques

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	VALDOXAN 25 mg, comprimé pelliculé, LES LABORATOIRES SERVIER, LES LABORATOIRES SERVIER - SURESNES (exploitant).	Lactose.
G	AGOMELATINE BIOGARAN 25 mg, comprimé pelliculé, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	Essentiellement sans sodium, Lactose.
G	AGOMELATINE EG 25 mg, comprimé pelliculé, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - ISSY LES MOULINEAUX (exploitant).	Essentiellement sans sodium.
G	AGOMELATINE VIATRIS 25 mg, comprimé pelliculé, VIATRIS SANTE, VIATRIS SANTE - LYON (exploitant).	Essentiellement sans sodium.
G	AGOMELATINE ZENTIVA 25 mg, comprimé pelliculé, ZENTIVA France, ZENTIVA FRANCE - PARIS (exploitant).	Essentiellement sans sodium.

Lettre R = spécialité de référence ; Lettre G = ses génériques

Source : Répertoire des médicaments génériques de l'ANSM (119)

III.2.1.5. Efficacité du Valdoxan[®]

Plusieurs études cliniques menées sur l'agomélatine ont démontré son efficacité comparée à celle d'un placebo ou d'autres antidépresseurs. Ces études se basent essentiellement sur l'HAM-D17 (Hamilton Depression Rating Scale) qui est un outil utilisé pour évaluer la sévérité de la dépression chez un individu, suivre son évolution et évaluer l'efficacité d'un traitement. Il se présente sous la forme d'un questionnaire comprenant 17 items évaluant différents symptômes de la dépression tels que l'humeur dépressive, les sentiments de culpabilité, les idées suicidaires, les troubles du sommeil, la perte d'intérêt et le ralentissement psychomoteur. Chaque item est évalué, entre 0 et 4, en fonction de la sévérité du symptôme. À la fin de l'évaluation, tous les scores sont additionnés pour obtenir un score total. En évaluant l'évolution du score HAM-D17 chez des patients traités par agomélatine, les chercheurs ont ainsi pu déterminer si ce médicament était efficace pour réduire les symptômes de la dépression. (120)

D'après l'ANSM, un programme clinique incluant 7 900 patients a étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'agomélatine dans les épisodes dépressifs majeurs. Dix essais contrôlés versus placebo ont notamment été réalisés pour comparer l'efficacité de ce médicament à celle d'un placebo, en utilisant la paroxétine et la fluoxétine comme comparateurs actifs. Ils ont ainsi montré qu'à court terme (6 à 8 semaines), l'agomélatine était efficace de façon significative dans six des dix essais. Parmi les quatre essais restants, l'agomélatine ne s'est pas différenciée du placebo dans deux essais, et dans les deux autres, il n'a pas été possible de conclure car les comparateurs actifs ne se sont pas différenciés du placebo. De plus, un essai de prévention des rechutes a démontré le maintien de l'efficacité antidépressive de

l'agomélatine versus un placebo. Le traitement par agomélatine a montré une supériorité statistiquement significative ($p=0,0001$) par rapport au placebo. L'incidence des rechutes pendant la période de suivi de 6 mois, a été de 22% sous agomélatine contre 47% sous placebo. Sept autres essais ont également été réalisés dans des populations hétérogènes de patients adultes déprimés versus ISRS/IRSNa (sertraline, escitalopram, fluoxétine, venlafaxine ou duloxétine). Parmi les sept, six essais ont démontré une supériorité (2 essais) ou une non-infériorité (4 essais).

En 2018, une équipe internationale a également étudié différents antidépresseurs disponibles sur le marché. Leur étude a été publiée dans une revue du journal *The Lancet*, intitulée « Efficacité comparative et acceptabilité de 21 médicaments antidépresseurs pour le traitement aigu des adultes atteints de trouble dépressif majeur » (traduction française) et est reprise depuis par le site Vidal.fr. Au total, 522 essais cliniques randomisés en double aveugle, réalisés entre 1979 et 2016 et incluant 116 477 participants atteints d'un épisode dépressif majeur (score moyen de 25 sur l'échelle de dépression de Hamilton) ont été utilisés. La plupart des traitements antidépresseurs ont été évalués après 2 mois d'utilisation. Cette étude a permis de montrer que certains antidépresseurs paraissent plus efficaces, d'autres mieux tolérés, et cinq d'entre eux, dont l'agomélatine, combinent les deux intérêts. (121,122)

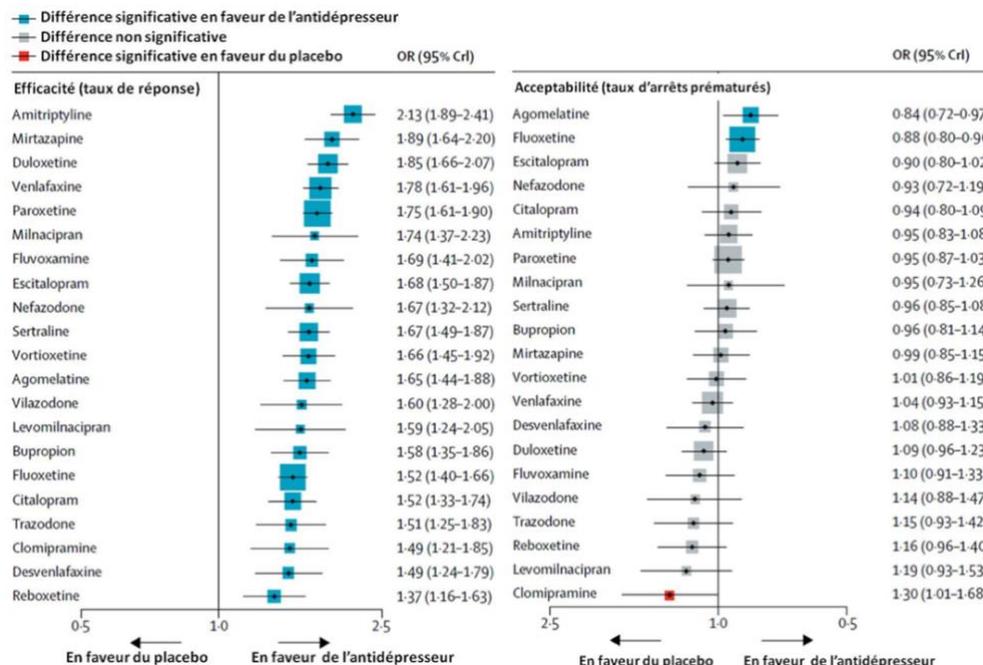


Figure 29 : Graphique en forêts de plots de la méta-analyse en réseau de tous les essais pour l'efficacité et l'acceptabilité

Source : Article scientifique du journal *The Lancet* (122)

Les deux graphiques ci-dessus représentent les résultats de la méta-analyse⁷ comparant l'efficacité et l'acceptabilité de différents antidépresseurs. L'axe horizontal des graphiques représente le rapport de cotes (odds ratio, OR) avec un intervalle de confiance de 95%. Un OR supérieur à 1 signifie que l'antidépresseur en question est plus efficace (pour le premier

⁷ Est une étude statistique combinant les résultats de plusieurs études individuelles pour obtenir une estimation plus précise de l'effet d'un traitement.

graphique) que le placebo. Les barres horizontales qui s'étendent de chaque côté du point représentent l'intervalle de confiance à 95%. Si cet intervalle ne croise pas la ligne centrale, la différence est considérée comme statistiquement significative. Le deuxième graphique prouve qu'en terme d'acceptabilité, l'agomélatine et la fluoxétine sont associés à un arrêt prématuré du traitement significativement plus faible que celui observé sous placebo (très bonne tolérance donc).

En résumé, en plus de son intérêt thérapeutique, un des avantages de l'agomélatine est donc sa bonne tolérance, avec moins d'effets secondaires que certains autres antidépresseurs. De plus, un essai visant à évaluer les symptômes de sevrage à l'aide de l'échelle DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) chez des patients déprimés en rémission, a prouvé que l'agomélatine n'induit pas de syndrome de sevrage après l'arrêt brutal du traitement. (123)

Malgré ces différentes études et les résultats plutôt favorables qui en sont ressortis, l'HAS n'a pas fait évoluer son avis concernant le SMR et l'ASMR du Valdoxan® dans l'indication de son AMM. Depuis l'avis du 21 octobre 2015, l'HAS considère que le SMR est faible et a changé le statut de l'ASMR d'une valeur de IV (mineur, établie dans son avis de 2009) à V (inexistant). (115)

III.2.2. Le ramelteon et le tasimelteon

Si l'agomélatine est le seul agoniste mélatoninergique commercialisé en France, d'autres agonistes mélatoninergiques ont également fait l'objet d'études cliniques et sont disponibles sur des marchés internationaux. Le ramelteon et le tasimelteon, en particulier, présentent des similitudes structurales et fonctionnelles avec l'agomélatine, et donc la mélatonine, et offrent des alternatives thérapeutiques intéressantes. Cette sous-partie a pour objectif de dresser un état des lieux rapide des connaissances actuelles sur ces deux molécules.

III.2.2.1. Origine et structure

Le **ramelteon** est un indanofurane développé au début des années 2000 par les Laboratoire Takeda. Sa formule chimique brute est $C_{16}H_{21}NO_2$ et sa structure chimique est caractérisée par la présence d'un noyau indène-furane. (124)

Le **tasimelteon** est une molécule formée d'un noyau benzofurane sur lequel est rattaché un groupe cyclopropyl, lui-même substitué par une chaîne latérale portant une fonction amide. Sa formule chimique brute est $C_{15}H_{19}NO_2$. Cette molécule a été développée principalement par le laboratoire Vanda Pharmaceuticals.

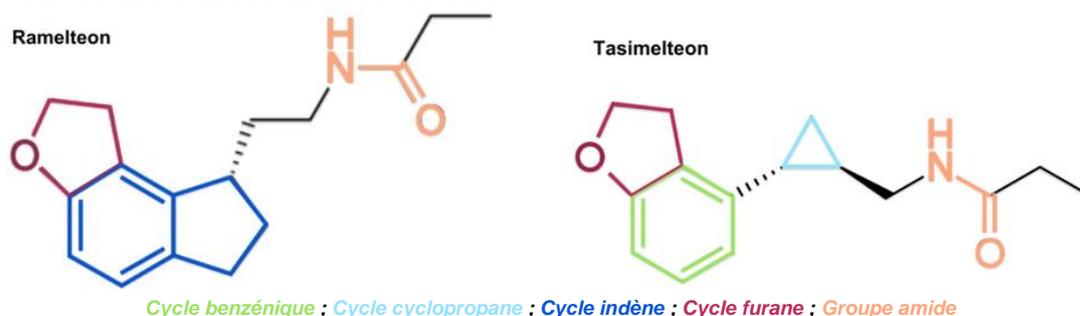


Figure 30 : Structures du ramelteon, du tasimelteon et de la mélatonine

III.2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie orale, le ramelteon est rapidement absorbé et subit un important effet de premier passage hépatique, où il est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP1A2, avec des contributions mineures des CYP2C9 et CYP3A4), ce qui lui confère une faible biodisponibilité, inférieure à 2%. Son pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint en 45 minutes environ. Sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 1 à 2 heures, ce qui le rend efficace pour l'initiation du sommeil sans entraîner de somnolence résiduelle après le réveil. (124)

Le tasimelteon, quant à lui, est également bien absorbé par voie orale, avec un pic de concentration plasmatique observé entre 30 minutes et 3 heures après son administration. Il est également métabolisé par les enzymes CYP1A2 et CYP3A4 et sa demi-vie d'élimination est la même que celle du ramelteon (1 à 2 heures). (125)

En se basant sur ces propriétés pharmacocinétiques, on peut observer une légère différence en termes de C_{max} entre les deux molécules, ce qui suggère une variation dans la rapidité d'action : un C_{max} plus rapide (comme le ramelteon) suggère un début d'action plus rapide, ce qui peut être avantageux pour des personnes ayant du mal à s'endormir rapidement. Leurs demi-vies étant en revanche similaires, leurs durées d'action globale sont comparables.

III.2.2.3. Récepteurs et profil pharmacologique

Le ramelteon et le tasimelteon sont tous deux des agonistes sélectifs des récepteurs MT1 et MT2 à la mélatonine et présentent une affinité négligeable pour les récepteurs MT3 et autres récepteurs neuronaux. (124)

III.2.2.4. Réglementation en vigueur

Le ramelteon est actuellement commercialisé par les laboratoires Takeda sous le nom de **Rozerem**[®] dans certains pays, dont les Etats-Unis depuis 2005 et le Japon depuis 2010. Cette spécialité est utilisée pour le traitement des insomnies d'endormissement, à une dose de 8 mg par jour. Le ramelteon améliore le temps de sommeil en raccourcissant le temps de latence à l'endormissement puisqu'il est capable de resynchroniser le rythme veille/sommeil, mais n'a aucune action sur la durée du sommeil. (124)

Au niveau de l'Union Européenne, aucune AMM n'est en vigueur. En effet, bien que le laboratoire Takeda ait fait une demande d'AMM auprès de l'EMA en mars 2007, celle-ci n'a pas été approuvée à cause d'un avis négatif émis par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). L'une des raisons est sûrement une efficacité jugée modérée par rapport aux autres traitements disponibles sur le marché utilisés dans cette même indication. En effet, les études sur l'efficacité à long terme du ramelteon sont relativement limitées : sur trois études, une seule a montré qu'il permettrait de réduire le temps d'endormissement d'une dizaine de minutes, mais qu'il n'a pas d'effet sur le sommeil du milieu de nuit comparé à un placebo. De plus, bien que le ramelteon semble dépourvu des effets indésirables des BZD tels que la dépendance, le sevrage ou le rebond d'insomnies, les essais ont mis en évidence des effets propres au ramelteon : une augmentation de la testostérone et une hyperprolactinémie. Des effets cancérigènes ont également été observés chez des animaux de façon dose-dépendante. Suite à cet avis négatif, la société a demandé un réexamen de la décision et a

par la suite, avant même que ce réexamen ait lieu, annoncé qu'elle retirait sa demande d'AMM. Dans sa lettre officielle, la société a déclaré que le retrait de la demande était basé sur son plan actuel d'envisager de demander des conseils scientifiques en vue d'étendre le programme clinique, qui répondrait aux questions du CHMP concernant le profil bénéfice-risque du médicament. (124,126,127)

Le tasimelteon, quant à lui, est commercialisé par Vanda Pharmaceuticals sous le nom d'**Hetlioz**[®]. La FDA a autorisé son utilisation aux Etats-Unis depuis 2014 et l'EMA l'a approuvé en Europe depuis 2015, où il est disponible dans plusieurs pays dont le Royaume-Uni et l'Allemagne mais pas en France. Son indication principale est le traitement chez l'adulte du trouble du cycle veille-sommeil de type hypertychéméral qui affecte principalement les individus aveugles qui ne perçoivent pas la lumière, rendant difficile la synchronisation de leur horloge biologique avec le cycle jour-nuit de 24 heures. Le tasimelteon a montré une efficacité clinique en aidant à rétablir un rythme veille-sommeil aligné avec le cycle de 24 heures, améliorant ainsi la qualité de vie de ces patients. De plus, ce médicament est également indiqué pour le traitement des troubles du sommeil nocturnes chez les patients atteints du syndrome de Smith-Magenis âgés de plus de 3 ans. Il se présente sous la forme d'une gélule dosée à 20 mg ou d'une suspension orale pour la population pédiatrique. (125,128)

IV. Accompagnement du pharmacien d'officine lors de la délivrance de mélatonine ou d'agoniste mélatoninergique

Nous venons de voir que le marché français ne comporte que deux spécialités pharmaceutiques à base de mélatonine ayant le statut de médicament : le Circadin® et le Slenyto® ; et une à base d'un agoniste mélatoninergique, l'agomélatine : le Valdoxan®.

Outre ces médicaments, bon nombre de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sont en vente libre dans les pharmacies. En effet, depuis 2015, la mélatonine a connu un véritable essor en France, coïncidant avec l'exonération de cette molécule à la dose de 1 mg par unité de prise, puis à la dose strictement inférieure à 2 mg en 2017. Cette évolution réglementaire, associée à une demande croissante des consommateurs pour des solutions naturelles et à une importante médiatisation positive autour de cette molécule, l'a propulsée au rang de produit très populaire. Depuis, on estime qu'environ 1,4 million de boîtes de compléments alimentaires à base de mélatonine sont vendues chaque année en France, et que plus de 700 nouvelles références de produits sont apparues depuis les cinq dernières années. Ces chiffres témoignent de l'intérêt des patients pour ce type de produits. (22,129)

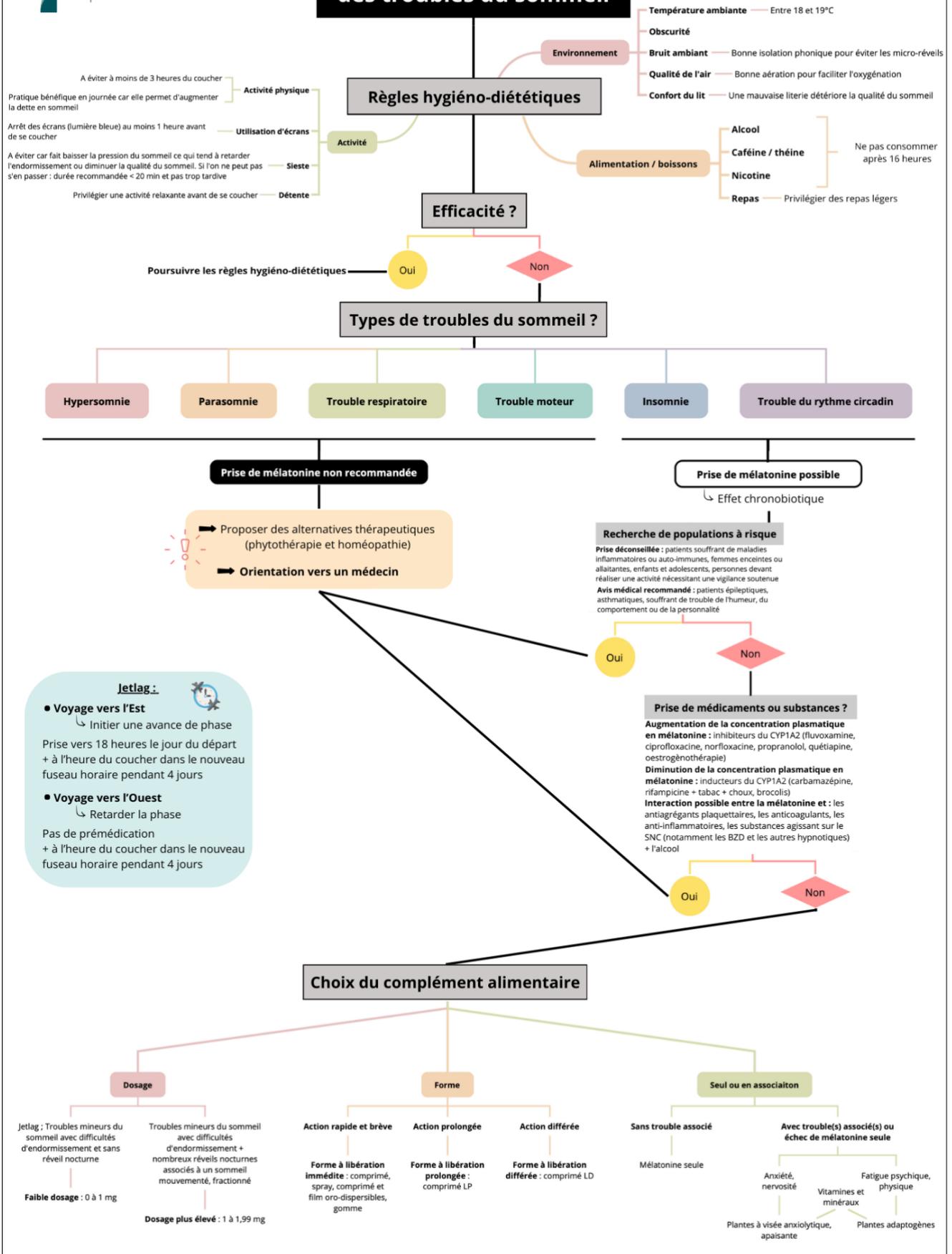
Ainsi, le pharmacien a un vrai rôle à jouer dans l'information et dans l'accompagnement de ses patients : il doit être en mesure de les orienter, conseiller et de répondre au mieux à leur demande. C'est pourquoi, il lui est nécessaire de connaître les précautions à prendre pour l'utilisation de la mélatonine et des agonistes mélatoninergiques, ainsi que les potentielles interactions médicamenteuses et les intérêts des différentes associations.

Cet enjeu est essentiel puisque des conseils de qualité, associés à des préconisations hygiéno-diététiques, pourraient être une alternative efficace aux traitements plus conventionnels des troubles du sommeil, tels que les hypnotiques, sans en comporter les effets néfastes comme la dépendance.

La dernière partie de mon travail a donc pour ambition de mettre à disposition des équipes officinales, des outils concrets pour les accompagner lors de la délivrance de ces médicaments et/ou de ces compléments alimentaires, sous forme de fiches pratiques. La première fiche, intitulée « **Prise en charge à l'officine des troubles du sommeil** » se présente sous la forme d'un arbre décisionnel que l'équipe officinale peut suivre pour conseiller le complément alimentaire le plus approprié en fonction des spécificités et problématiques des patients. Les autres fiches, intitulées « **Circadin® – Mélatonine** », « **Slenyto® – Mélatonine** » et « **Valdoxan® – Agomélatine** », visent à synthétiser les connaissances scientifiques actuelles sur ces médicaments et à fournir des recommandations claires sur les modalités de dispensation, les interactions médicamenteuses et contre-indications potentielles. Toutes ont pour objectif final de faciliter la prise en charge des patients souffrant de troubles du sommeil ou de dépression, et de renforcer le rôle du pharmacien dans le conseil aux patients.



Prise en charge à l'officine des troubles du sommeil





Circadin® - Mélatonine



1ère dispensation

Vérification de l'ordonnance

- Prescription médicale obligatoire** — Liste II
- Indication** — En monothérapie, traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité, chez les patients de 55 ans et plus
- Comprimé à libération prolongée dosé à 2 mg**
- Posologie** — 2 mg, soit 1 comprimé
- Non remboursé

Exclusion des populations à risque (dans le cas d'une délivrance hors AMM)

- Femmes enceintes** — Absence de donnée
- Femmes allaitantes** — Passage dans le lait maternel

Interactions médicamenteuses

- Inhibiteurs du CYP1A2** (fluvoxamine, ciprofloxacine, norfloxacine, oestrogènes) — Augmentation de la concentration plasmatique du Circadin®
 - Inducteurs du CYP1A2**
 - Médicaments : carbamazépine, rifampicine
 - Tabac
 - Aliments : choux, brocolis
 - Alcool** — Risque de diminution de l'effet du Circadin®
- Risque de diminution de l'effet du Circadin®

Conseils d'utilisation

- Prise le soir** — 1 à 2 heures avant le coucher
- Prise après le repas**
- Rappel des règles hygiéno-diététiques favorisant une bonne qualité de sommeil**
- Durée maximale du traitement** — 13 semaines
- Ne pas écraser, ne pas couper, ne pas mâcher**
- Conservation à température < 25°C et à l'abri de la lumière
- Attention en cas de conduite prolongée** — Baisse de la vigilance

Renouvellement

Surveillance et suivi de l'absence d'effet indésirable

El peu fréquents : céphalées, somnolence, vertiges, rhinopharyngite, mal de dos, arthralgies, effets de nature cardiovasculaire, troubles gastroentérologiques (nausée, vomissement, douleurs abdominales), troubles neurologiques (tremblements, migraine), troubles psychiatriques (cauchemars, irritabilité)

Si persistance du trouble du sommeil

- Ne pas augmenter la dose**
- Vérifier que les règles hygiéno-diététiques soient bien suivies**
- Rechercher les éventuelles interactions possibles en fonction des habitudes de vie** (alcool, tabac, alimentation ...)
- Consulter son médecin**

Slenyto® - Mélatonine



1ère dispensation

Vérification de l'ordonnance

- Prescription médicale obligatoire** — Liste I
- Indications**
 - AMM** : traitement de l'insomnie associée à un trouble du spectre de l'autisme et/ou à un syndrome de Smith-Magenis, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules, chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans
 - RTU** : traitement du trouble du rythme veille sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques (syndrome de Rett, syndrome d'Angelman ou sclérose tubéreuse), chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans
- Comprimé à libération prolongée, adapté à la population pédiatrique, dosé à 1 ou 5 mg**
- Posologie**
 - Posologie initiale de 2 mg, soit 2 comprimés de 1mg
 - Augmentation possible à 5 mg
 - Dose maximale de 10 mg, soit 2 comprimés de 5mg
- Règles de prescription dans le cadre de la RTU**
 - Prescription initiale annuelle par un spécialiste (pédiatre, neurologue, psychiatre)
 - Renouvellement établi par tout médecin
 - Inscription obligatoire : "Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une AMM"
- Prise en charge** — Dans le cadre de l'AMM et de la RTU : 65% par l'Assurance Maladie

Exclusion des populations à risque

- Femmes enceintes** — Absence de donnée
- Femmes allaitantes** — Passage dans le lait maternel

Interactions médicamenteuses

- Inhibiteurs du CYP1A2** (fluvoxamine, ciprofloxacine, norfloxacine, oestrogènes) — Augmentation de la concentration plasmatique du Slenyto®
 - Inducteurs du CYP1A2**
 - Médicaments : carbamazépine, rifampicine
 - Tabac
 - Aliments : choux, brocolis
 - Alcool** — Risque de diminution de l'effet du Slenyto®
- Risque de diminution de l'effet de Slenyto®

Conseils d'utilisation

- Prise le soir** — 30 min à 1 heure avant le coucher
- Pas d'impact du bol alimentaire**
- Rappel des règles hygiéno-diététiques favorisant une bonne qualité de sommeil**
- Durée du traitement** — Pas de donnée disponible au delà de 2 ans de traitement
- Ne pas écraser, ne pas couper, ne pas mâcher**
- Conservation à température < 30°C
- Attention en cas de conduite prolongée** — Baisse de la vigilance

Renouvellement

Surveillance et suivi de l'absence d'effet indésirable

- EI fréquents** : céphalées, somnolence, fatigue, sautes d'humeur, agressivité, irritabilité

Si persistance trouble du sommeil

- Ne pas augmenter la dose**
- Vérifier que les règles hygiéno-diététiques soient bien suivies**
- Rechercher les éventuelles interactions possibles en fonction des habitudes de vie** (alcool, tabac, alimentation ...)
- Consulter son médecin**

Valdoxan® - Agomélatine

“ Autre antidépresseur ”

Agoniste mélatonnergique MT1 et MT2 et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2c}

1ère dispensation

Vérification de l'ordonnance

- Prescription médicale obligatoire** — Liste I
- Indication** — Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte entre 18 et 75 ans
- Comprimé dosé à 25 mg**
- Posologie**
 - Posologie initiale de 25 mg/jour, soit 1 comprimé
 - Augmentation possible après 3 semaines de traitement à 50 mg/jour, soit 2 comprimés
- Prise en charge** — 15% par l'Assurance Maladie



Bilan de la fonction hépatique

- Bilan initial** — Délivrance possible si taux plasmatiques d'ASAT et d'ALAT < à 3 fois les limites supérieures des valeurs normales
- Suivi** — Nouveau dosage d'ASAT et d'ALAT 3 semaines après le début du traitement
- Expliquer l'importance du suivi hépatique** — Vérifier que le patient ait un carnet/feuille de suivi ou lui donner (Annexe 3)

Exclusion des populations à risque

Patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique : obésité, surpoids, stéatose, hépatite non-alcoolique, diabète, antécédent d'alcoolisme ou alcoolisme, prise de médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique

Femmes enceintes ou allaitantes — Déconseillé car absence de donnée

Contre-indications

- Insuffisance hépatique** (cirrhose ou maladie hépatique évolutive)
- Transaminases > à 3 fois les limites supérieures des valeurs normales**
- Inhibiteurs puissants du CYP1A2** (fluvoxamine, ciprofloxacine, norfloxacine) — Risque de forte augmentation de la concentration plasmatique en agomélatine

Interactions médicamenteuses

- Inhibiteurs modérés du CYP1A2** (propranolol, quétiapine, oestrogène, ...) — Risque d'augmentation de la concentration plasmatique en agomélatine
 - Inducteurs du CYP1A2**
 - Médicaments : carbamazépine, rifampicine
 - Tabac
 - Aliments : chou, brocolis
 - Alcool** — Augmentation de l'effet sédatif et de l'hépatotoxicité
- Risque de diminution de la biodisponibilité de l'agomélatine

Conseils d'utilisation

- Prise au coucher** — A la même heure tous les soirs
- Pas d'impact du bol alimentaire**
- Délai d'efficacité** — Pas immédiat : délai pouvant atteindre plusieurs semaines est parfois nécessaire pour que les effets bénéfiques se fassent sentir
- Durée minimale de traitement recommandée** — 6 mois
- Avoir une bonne adhérence au traitement : ne pas interrompre sans avis médical** — Effet de sevrage et/ou aggravation de la dépression
- Attention en cas de conduite prolongée** — Baisse de la vigilance

Surveillance de l'absence d'effet indésirable

- Signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique** : urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée inexpliquée — Arrêt immédiat et consultation médicale sans délai
- Apparition de troubles psychiatriques ou comportementaux** : changement de comportement ou d'humeur, pensées suicidaires ... — Signaler immédiatement à son médecin

Renouvellement

Suivi de la fonction hépatique

- Dosages hépatiques après l'initiation du traitement**
 - A 6 semaines (fin de la phase aiguë)
 - A 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien)
 - Quand cela s'avère cliniquement nécessaire
 - Si augmentation de la posologie : le contrôle doit être réalisé à nouveau, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement
 - Si élévation des transaminases : le contrôle doit être répété dans les 48h



Suivi de l'absence d'effet indésirable

- Signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique** — Arrêt immédiat
 - El très fréquents** : céphalées
 - El fréquents** : sensations vertigineuses, somnolences, insomnies, troubles gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, nausée, douleurs), mal de dos, anxiété, rêves anormaux, prise de poids, élévation des transaminases
- Consultation médicale + Signalement au centre régional de Pharmacovigilance (CRPV)

Conclusion

La mélatonine, hormone sécrétée par la glande pinéale, joue un rôle central dans la régulation des rythmes circadiens : elle agit comme un signal chronobiologique sur notre horloge biologique interne. En se fixant sur ses récepteurs, elle facilite l'endormissement et améliore la qualité du sommeil. C'est pourquoi, des perturbations de sa sécrétion, liées à des facteurs internes ou externes, peuvent entraîner des troubles du sommeil. Une supplémentation en mélatonine exogène peut alors constituer une option thérapeutique intéressante.

Le statut réglementaire de la mélatonine, fluctuant selon le dosage, a donné naissance à un marché florissant de compléments alimentaires, pouvant être vendus librement en pharmacie ou parapharmacie, mais qui s'accompagne d'une certaine complexité. En effet, la multitude de produits disponibles, avec des compositions et des dosages variables, peut dérouter les consommateurs et rendre difficile le choix d'un produit adapté à leurs besoins. De plus, bien que la mélatonine soit souvent présentée comme une solution miracle pour les troubles du sommeil, son efficacité est loin d'être systématique. En effet, la réponse à une supplémentation varie d'un individu à l'autre et est influencée par de multiples facteurs tels que les rythmes biologiques propres à chacun, la forme galénique utilisée, l'horaire de prise, voire l'influence du bol alimentaire. En 2018, l'ANSES a alerté sur les risques liés à la consommation de compléments alimentaires à base de mélatonine. Bien qu'il s'agisse d'un produit souvent perçu comme naturel, sa consommation n'est pas dénuée d'effets secondaires. L'ANSES a en outre identifié des populations à risque chez qui la consommation est déconseillée ou nécessite des précautions particulières. De plus, l'absence de données sur la prise de mélatonine au long court incite à la prudence.

Quoiqu'il en soit, tout ce contexte met en évidence l'importance du rôle du pharmacien et plus largement, des équipes officinales. Un conseil avisé, en particulier lors de la vente de mélatonine, demeure essentiel pour participer activement à l'éducation du patient, afin de prévenir la chronicité de l'insomnie et à s'assurer du bon usage de la mélatonine.

Parallèlement, les recherches sur les agonistes mélatoninergiques ont abouti à la mise sur le marché français de l'agomélatine, un antidépresseur dont le mécanisme d'action repose sur une double modulation lui conférant des propriétés antidépressives et chronobiotiques. Ceci en fait une option thérapeutique intéressante dans le traitement des troubles dépressifs, particulièrement chez les patients souffrant de perturbations du cycle veille-sommeil. Mais, malgré son intérêt thérapeutique et sa bonne tolérance, l'utilisation de ce médicament reste encore très limitée en France. Cette découverte a toutefois ouvert la voie au développement de nouveaux agonistes mélatoninergiques ; on pourrait donc s'attendre à en voir émerger de nouveaux prochainement.

Enfin, si les propriétés de la mélatonine dans la régulation du sommeil sont actuellement bien établies, différentes études ont pu mettre en évidence de nouvelles perspectives thérapeutiques pour cette hormone. Selon ces études, la mélatonine posséderait des propriétés antioxydante, modulatrice de l'inflammation et du système immunitaire, oncostatique, ou encore régulatrice de l'insulinémie. Ces propriétés, bien que prometteuses, nécessitent encore d'être confirmées par de futurs travaux de recherche.

Références bibliographiques

1. Vie publique [Internet]. 2019 [cité 9 mars 2023]. Temps de sommeil : les Français dorment moins de 7 heures par nuit. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/24179-temps-de-sommeil-francais-dorment-moins-de-7-heures-par-nuit>
2. Inserm [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2024]. Sommeil : Faire la lumière sur notre activité nocturne. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
3. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens Melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80(10):2587-2587.
4. Cazeaud C. Mélatonine et associations [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université Clermont Auvergne; 2019.
5. Jaeger CD. La mélatonine. In: Les techniques de lutte contre le vieillissement. Paris: Presses Universitaires de France; 2012. p. 95-110. (Que sais-je ?; vol. 5).
6. Cuq JL. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. 2016. Biochimie des protéines.
7. Fauchon F, Jouvet A, Alapetite C, Fevre-Montange M. Classification des tumeurs de la région pinéale et leur traitement. *EMC - Neurol.* 2005;2(4):596-617.
8. Medicine Key [Internet]. 2017 [cité 23 févr 2024]. Cerveau. Disponible sur: <https://clemedicine.com/3-cerveau/>
9. Quera-Salva MA, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. *L'Encéphale.* 2018;44(6):548-57.
10. Nutrixeal Info [Internet]. Mélatonine. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/melatonine/>
11. Touitou Y. La mélatonine, pour quoi faire ? *Bull Acad Natl Med.* 2005;189:879-91.
12. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):11-24.
13. Institut national de la Santé et de la Recherche médicale. Vie publique. 2001 [cité 12 mars 2024]. Rythmes de l'enfant : de l'horloge biologique aux rythmes scolaires. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/27419-rythmes-de-lenfant-de-lhorloge-biologique-aux-rythmes-scolaires>
14. Ménard C. Mélatonine, agonistes mélatoninergiques et luminothérapie dans les troubles du sommeil et du décalage horaire [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Nantes Université. Pôle Santé. UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2011.
15. Claustrat B. Mélatonine : aspects biochimiques, physiologiques et pharmacologiques en relation avec les phénomènes rythmiques et le sommeil. *Médecine Sommeil.* 2020;17(3):177-94.
16. Becker-André M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, André E, Missbach M, Saurat JH, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem.* 1994;269(46):28531-4.

17. Vakkuri O, Leppäluoto J, Vuolteenaho O. Development and validation of a melatonin radioimmunoassay using radioiodinated melatonin as tracer. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;106(2):152-7.
18. Vakkuri O, Lämsä E, Rahkamaa E, Ruotsalainen H, Leppäluoto J. Mélatonine iodée : Préparation et caractérisation de la structure moléculaire par masse et spectroscopie RMN 1H. *Anal Biochem*. 1984;142(2):284-9.
19. Dubocovich ML. Melatonin receptors : are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci*. 1995;16(2):50-6.
20. Institut Cochin [Internet]. 2022 [cité 24 nov 2024]. Comprendre la fonction des récepteurs de la mélatonine. Disponible sur: <https://institutcochin.fr/projets-recherche/comprendre-fonction-recepteurs-melatonine>
21. Schuster C. Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : les récepteurs MT1 et MT2. *J Société Biol*. 2007;201(1):85-96.
22. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2023]. Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-aux-risques-lies-la-consommation-de-complements-alimentaires>
23. Gasnereau A. Conception, synthèse et évaluation pharmacologique d'analogues tétrahydroisoquinoléiniques et isoquinoléiniques de la mélatonine [Thèse de doctorat : Chimie organique et macromoléculaire]. Université Lille 1 - Sciences et technologies; 2005.
24. Devavry S. Récepteurs de la mélatonine: pharmacologie du récepteur ovin MT2, identification de leur activité constitutive et développement d'une approche par ARN interférent. [Thèse de doctorat : Sciences de la vie]. Université de Tours; 2011.
25. Boutin JA. Le récepteur MT₃ : où en sommes-nous ? *J Société Biol*. 2007;201(1):97-103.
26. Nosjean O, Ferro M, Cogé F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, et al. Identification du site MT₃ de liaison à la mélatonine comme la quinone réductase 2*. *J Biol Chem*. 2000;275(40):31311-7.
27. Naji L, Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Calvo JR. Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs. *Life Sci*. 2004;74(18):2227-36.
28. Demonpion C. Insomnies et hypnotiques: étude épidémiologique à l'officine [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2014.
29. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2024. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil - Note de cadrage. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1056842/fr/place-et-conditions-de-realisation-de-la-polysomnographie-et-de-la-polygraphie-respiratoire-dans-les-troubles-du-sommeil-rapport-d-evaluation
30. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Sommeil, un carnet pour mieux comprendre. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/bibliotheque-de-supports/>

31. Dauvilliers Y, Billiard M. Aspects du sommeil normal. EMC - Neurol. 2004;1(4):458-80.
32. IEDM Institut Européen de Diététique et Micronutrition [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Les mécanismes de régulation du sommeil. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/wp-content/uploads/2019/05/Sommeil.pdf>
33. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982;1(3):195-204.
34. Le cerveau à tous les niveaux [Internet]. [cité 23 févr 2024]. Le noyau suprachiasmatique et la glande pinéale. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_cr/a_11_cr_hor/a_11_cr_hor.html
35. Touitou Y, Bogdan A, Auzéby A, Selmaoui B. Mélatonine et vieillissement. Thérapie. 1998;(53):473-8.
36. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. Exp Gerontol. 2004;39(11-12):1723-9.
37. Spruyt K. Troubles du sommeil chez le nourrisson : Conduite à tenir. J Pédiatrie Puériculture. 2024;37(1):20-30.
38. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. Molecules. 2018;23(2):301.
39. Dekar-Madoui A, Besseau L, Magnanou É, Fons R, Ouali S, Bendjelloul M, et al. Aspects cellulaires du vieillissement de la glande pinéale chez la musaraigne, *Crocidura russula*. C R Biol. 2012;335(1):9-18.
40. Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJK, Münch MY, Gronfier C, et al. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. Proc Natl Acad Sci. 2011;108(supplement_3):15602-8.
41. Salle de presse de l'Inserm [Internet]. 2011 [cité 12 mars 2024]. Hommes et femmes : à chacun son horloge.... Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/hommes-et-femmes-a-chacun-son-horloge/13656/>
42. Le cerveau à tous les niveaux [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Les rouages de l'horloge biologique. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_m/a_11_m_hor/a_11_m_hor.html
43. Bonfils NA, Geoffroy PA, Jamain S. Des gènes circadiens à la sémiologie psychiatrique. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2021;179(4):334-7.
44. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, et al. SIRT1 Regulates Circadian Clock Gene Expression through PER2 Deacetylation. Cell. 2008;134(2):317-28.
45. Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. Médecine Sommeil. 2009;6(1):3-11.
46. Leger D, Gauriau C, Caetano G, Pitron V, Rouen A, Vecchierini MF. Somnolence excessive et travail posté et/ou de nuit. Médecine Sommeil. 2022;19(4):288-94.
47. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2016 [cité 13 mars 2024]. Avis et rapport de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. Disponible sur:

<https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lances-relatif-%C3%A0-l%C3%A9valuation-des-risques-sanitaires-li%C3%A9s-au-travail-de>

48. Vincke N. Le sommeil diurne du travailleur nocturne : étude de la variation quotidienne de son architecture par mesures répétées. *Médecine Sommeil*. 2017;14(1):47-8.
49. Mestancier S. Mélatonine et troubles du sommeil : apports et limites d'une supplémentation exogène [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université de Bordeaux; 2022.
50. Laurans L, Taleb S. Métabolisme du tryptophane et interactions avec le microbiote intestinal. *Cah Nutr Diététique*. 2021;56(3):154-61.
51. Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, McDermott JM, Tsay RH, Breu JJ. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):128-32.
52. Hôpitaux Universitaires Genève [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
53. Brennstuhl MJ. Alimentation santé: De l'intestin au régime méditerranéen, toute l'alimentation santé expliquée. Paris: Dunod; 2020. 320 p.
54. Schröder CM, Broquère MA, Claustrat B, Delorme R, Franco P, Lecendreux M, et al. Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec TSA. *L'Encéphale*. 2022;48(3):294-303.
55. Thümmler S, Fernandez A, Menard ML, Krieger V, Dumas LÉ, David A, et al. Autisme et troubles du sommeil : intérêts de la mélatonine. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2020;68(2, Supplément):1S7-10.
56. Ruppert E, Kilic-Huck U. Republication de : Diagnostic et comorbidités des troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil*. 2019;16(3):161-8.
57. Geoffroy PA, Micoulaud Franchi JA, Lopez R, Schroder CM. Republication de : Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte : recommandations d'experts de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine Sommeil*. 2020;17(3):195-209.
58. Haffen E. Mesure des rythmes circadiens. *L'Encéphale*. 2009;35(supplément 2):S63-7.
59. Rao ML, Gross G, Strebel B, Halaris A, Huber G, Bräunig P, et al. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1994;35(3):151-63.
60. Léger D, Raffray T. Le sommeil des non-voyants. *Médecine Sommeil*. 2005;1(4):27-30.
61. Murphy DL, Garrick NA, Tamarkin L, Taylor PL, Markey SP. Effects of antidepressants and other psychotropic drugs on melatonin release and pineal gland function. *J Neural Transm Suppl*. 1986;21:291-309.
62. González S, Moreno-Delgado D, Moreno E, Pérez-Capote K, Franco R, Mallol J, et al. Circadian-Related Heteromerization of Adrenergic and Dopamine D4 Receptors Modulates Melatonin Synthesis and Release in the Pineal Gland. Schibler U, éditeur. *PLoS Biol*. 2012;10(6):e1001347.

63. Mayeda A, Mannon S, Hofstetter J, Adkins M, Baker R, Hu K, et al. Effects of indirect light and propranolol on melatonin levels in normal human subjects. *Psychiatry Res.* 1998;81(1):9-17.
64. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(2):111-5.
65. Zawilska JB, Nowak JZ. Calcium channel drugs affect nocturnal serotonin N-acetyltransferase (NAT) activity in rat pineal gland. *J Neural Transm.* 1991;84(3):171-82.
66. Demisch L, Demisch K, Nickelsen T. Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects. *J Pineal Res.* 1988;5(3):317-22.
67. Nikaido Y, Aluru N, McGuire A, Park YJ, Vijayan MM, Takemura A. Effet du cortisol sur la production de mélatonine par l'organe pinéal du tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2010;155(1):84-90.
68. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994;55(6):1063-6.
69. DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Estimation of the variation of exposure due to a drug-drug interaction. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
70. Wright KP, Badia P, Myers BL, Plenzler SC, Hakel M. Caffeine and light effects on nighttime melatonin and temperature levels in sleep-deprived humans. *Brain Res.* 1997;747(1):78-84.
71. Ekman AC, Leppäluoto J, Huttunen P, Aranko K, Vakkuri O. Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(3):780-3.
72. Feige B, Gann H, Brueck R, Hornyak M, Litsch S, Hohagen F, et al. Effects of alcohol on polysomnographically recorded sleep in healthy subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(9):1527-37.
73. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014;146(5):1387-94.
74. Houot B. Les principaux troubles du sommeil. *Aide-Soignante.* 2021;35(226):13-6.
75. ameli [Internet]. 2024 [cité 5 nov 2024]. L'insomnie de l'adulte : définition et facteurs favorisants. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/insomnie-adulte/definition-facteurs-favorisants>
76. Inserm [Internet]. 2024 [cité 5 nov 2024]. Insomnie : Un trouble neurobiologique et psychologique. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
77. Leclair-Visonneau L. Insomnies en neurologie. *Prat Neurol - FMC.* 2024;15(1):54-9.
78. VIDAL [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Insomnie - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie.html>
79. Billiard M, Dauvilliers Y. Insomnie. *EMC - Neurol.* 2004;1(3):209-22.
80. Fondation Sommeil [Internet]. [cité 26 nov 2024]. Insomnie. Disponible sur: <https://fondationsommeil.com/troubles-du-sommeil/insomnie/>

81. Apprendre les TCC [Internet]. [cité 4 nov 2024]. Index de Sévérité de l'Insomnie. Disponible sur: <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/catalogue/tests-psychologiques/index-de-severite-de-l-insomnie.html>
82. Centre d'étude des troubles du sommeil (CETS) [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI). Disponible sur: <https://www.cets.ulaval.ca/outils/index-de-severite-de-linsomnie-isi>
83. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Médecine Sommeil. 2007;4(14):5-27.
84. Molnar F, Frank C, Chun S, Lee EK. Insomnie chez les aînés : aborder un problème clinique systématiquement. Can Fam Physician. 2021;67(1):e10-1.
85. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. 2024 [cité 5 nov 2024]. Troubles du rythme circadien - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau-de-la-moelle-epiniere-et-des-nerfs/troubles-du-sommeil/troubles-du-rythme-circadien>
86. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. Médecine Sommeil. 2009;6(1):12-24.
87. Geoffroy PA. La mélatonine : traitement efficace ou poudre de perlimpinpin ? Médecine Sommeil. 2020;17(3):155-7.
88. Luca G, Van Den Broecke S. Troubles du rythme circadien veille-sommeil : tableau clinique, diagnostic et prise en charge. Rev Médicale Suisse. 2020;16(698):1237-42.
89. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med Rev. 2005;9(1):25-39.
90. Moret S. Le Quotidien du Pharmacien. 2021 [cité 1 oct 2024]. Insomnie et mélatonine. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/insomnie-et-melatonine>
91. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2007 [cité 17 nov 2024]. Résumé des caractéristiques du produit et notice : CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68578854#>
92. Mascret C. Le casse-tête de la mélatonine en France. Actual Pharm. 2015;54(545):59-60.
93. Légifrance [Internet]. 2022 [cité 8 mars 2024]. Article L5132-6 - Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404966
94. Légifrance [Internet]. [cité 8 mars 2024]. Arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000024629135>
95. Conseil d'État, 1ère - 6ème chambres réunies, 31/03/2017, 397644, Inédit au recueil Lebon [Internet]. 2017 [cité 8 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000034330367>
96. Légifrance [Internet]. 2015 [cité 8 mars 2024]. Arrêté du 8 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000031164569>

97. Commission européenne [Internet]. 2024. Résumé des caractéristiques du produit : Circadin 2 mg, comprimé à libération prolongée. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220124154704/anx_154704_fr.pdf
98. ANSM [Internet]. 2015 [cité 5 nov 2024]. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) protocole de suivi des enfants de 6 à 18 ans traités par circadin pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett, de Smith-Magenis, D'angelman, d'une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9398311590dbf2248417ab20ae835cc6.pdf
99. Degrossat-Théas A, Bocquet F. Les recommandations temporaires d'utilisation pour les médicaments ou comment concilier enjeux de santé publique et enjeux économiques ? Médecine Droit. 2016;2016(137):48-55.
100. ameli [Internet]. 2021 [cité 11 oct 2024]. Qu'est-ce qu'un médicament générique ? Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/medicaments/medicaments-generiques/comprendre-medicaments-generiques>
101. ANSM [Internet]. 2020 [cité 11 oct 2024]. Répertoire des médicaments génériques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/repertoire-des-medicaments-generiques>
102. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. 2024 [cité 11 oct 2024]. HAS (Haute autorité de santé). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/partenaires/article/has-haute-autorite-de-sante>
103. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Avis de la commission de la transparence du 10 décembre 2008 : Circadin 2 mg, comprimé à libération prolongée. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf
104. ANSM [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Résumé des caractéristiques du produit MELATONINE ARROW LP 2 mg, comprimé à libération prolongée. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0390954.htm>
105. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2018 [cité 17 nov 2024]. Résumé des caractéristiques du produit et notice : SLENYTO 5 mg, comprimé à libération prolongée. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_fr.pdf
106. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Commission de la transparence recommandation rendue dans le cadre de la procédure de prise en charge dérogatoire prévue aux articles L.162-17-2-1 et R.163-26 et suivants du code de la Sécurité Sociale (css) 19 mai 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/slenyto_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval527.pdf
107. ANSM [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) protocole de suivi des enfants de 2 à 18 ans traités par Slenyto pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett, à un syndrome D'Angelman ou à une

sclérose tubéreuse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/16/20210616-rut-slenyto-protocole.pdf>

108. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2019 [cité 17 nov 2024]. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Slenyto (mélatonine), hypnotique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080473/fr/slenyto-melatonine
109. ANSM [Internet]. 2018 [cité 9 mars 2024]. Préparations à base de mélatonine Recommandations. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-preparations-a-base-de-melatonine-recommandations-25042018.pdf>
110. EUR-Lex [Internet]. [cité 9 mars 2024]. 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). Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF>
111. Mocaër E, Delalleau B, Boyer PA, Bodinat C de. Comment développer un antidépresseur au mécanisme d'action innovant: l'exemple de l'agomélatine. *médecine/sciences*. 2005;21(10):888-94.
112. ANSM [Internet]. 2018. Résumé des Caractéristiques du Produit: AGOMELATINE TEVA 25 mg, comprimé pelliculé. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0321487.htm>
113. Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques: perspectives thérapeutiques. *J Société Biol*. 2007;201(1):105-13.
114. European Medicines Agency [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Résumé des caractéristiques du produit Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_fr.pdf
115. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2009 [cité 18 nov 2024]. Fiche info - VALDOXAN 25 mg, comprimé pelliculé. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67218369#>
116. ANSM [Internet]. 2012 [cité 18 nov 2024]. Information importante de pharmacovigilance relative au risque d'hépatotoxicité sous Valdoxan (agomélatine). Disponible sur: <file://smb-05.ad.unilim.fr/roudi01/T%C3%A9l%C3%A9chargements/lp-121018-Valdoxan.pdf>
117. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Valdoxan (agomélatine). Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/Valdoxan%20HCP%20FR.pdf>
118. Zentiva [Internet]. 2019 [cité 15 oct 2024]. Agomélatine Zentiva 25 mg. Disponible sur: <https://www.zentiva.fr/-/media/files/zentivacom/fr/infos-securite-produits/040232-zentiva-agomelatine-guide-prof-2019-02-20-v1.pdf?la=fr-fr&hash=B11F652450F68403576F840BCCFAE168987090F3>
119. ANSM [Internet]. 2024 [cité 18 nov 2024]. Répertoire des médicaments génériques - Octobre 2024. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/10/21/20241021-generiques-repertoire-complet-18-10-2024.pdf>

120. Bech P. Appendix 3a: Hamilton Depression Scale (HAM-D17). In: Clinical Psychometrics. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. 126-31.
121. VIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Episode dépressif majeur : comparaison de l'efficacité et de la tolérance de 21 antidépresseurs (The Lancet). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22727-episode-depressif-majeur-comparaison-de-l-efficacite-et-de-la-tolerance-de-21-antidepresseurs-the-lancet.html>
122. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 7 avr 2018;391(10128):1357-66.
123. Commission européenne [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Résumé des caractéristiques du produit Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139420/anx_139420_fr.pdf
124. Accessdata [Internet]. [cité 26 nov 2024]. Highlights of prescribing information these highlights do not include all the information needed to use Rozerem safely and effectively. See full prescribing information for Rozerem. Rozerem (ramelteon) tablets, for oral use initial U.s. Approval: 2005. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021782s021lbl.pdf
125. Commission européenne [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Résumé des caractéristiques du produit HETLIOZ 20 mg gélules. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220701156282/anx_156282_fr.pdf
126. European Medicines Agency [Internet]. 2008 [cité 18 nov 2024]. Takeda withdraws its marketing authorisation application for Ramelteon. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/takeda-withdraws-its-marketing-authorisation-application-ramelteon_en.pdf
127. European Medicines Agency [Internet]. 2008 [cité 24 nov 2024]. Questions and answers on the withdrawal of the marketing application for Ramelteon. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-and-answers-withdrawal-marketing-application-ramelteon_en.pdf
128. European Medicines Agency [Internet]. [cité 26 nov 2024]. Résumé EPAR à l'intention du public Hetlioz tasimeltéon. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/hetlioz-epar-summary-public_fr.pdf
129. Franceinfo [Internet]. 2024 [cité 7 déc 2024]. Bien être : quels sont les effets de la mélatonine sur le sommeil ? Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/replay-radio/le-billet-vert/bien-etre-quels-sont-les-effets-de-la-melatonine-sur-le-sommeil_6774265.html

Annexes

Annexe 1. Questionnaire évaluant l'index de sévérité de l'insomnie	93
Annexe 2. Documents nécessaires au protocole de suivi du Slenyto® dans le cadre de sa RTU	94
Annexe 2.1. Contenu des fiches de suivi médical à compléter par le médecin prescription : fiche de visite d'initiation.....	94
Annexe 2.2. Contenu des fiches de suivi médical à compléter par le médecin prescription : fiche de visite de suivi.....	95
Annexe 2.3. Contenu des fiches de suivi médical à compléter par le médecin prescription : fiche d'arrêt de traitement.....	97
Annexe 2.4. Argumentaire et références bibliographiques	98
Annexe 2.5. Note d'information à l'attention des patients de la RTU.....	99
Annexe 2.6. Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables	102
Annexe 3. Exemple de fiche de suivi pour la surveillance des dosages plasmatiques des transaminases	103

Annexe 1. Questionnaire évaluant l'index de sévérité de l'insomnie

Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

Nom: _____

Date: _____

Pour chacune des questions, veuillez encrer le chiffre correspondant à votre réponse.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÈTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

Échelle de correction/interprétation :

Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = _____

Le score total varie entre 0 et 28

0-7 = Absence d'insomnie

8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)

15-21 = Insomnie clinique (modérée)

22-28 = Insomnie clinique (sévère)

Source : Centre d'étude des troubles du sommeil (82)

Votre patient prend-il un traitement concomitant pour ses troubles neurodéveloppementaux ?
 Non Oui, merci de préciser avec la DCI:

Antiépileptiques:.....
 Antidépresseurs:.....
 Stimulants:.....
 β -bloquants:.....
 Autre :.....

COMMENTAIRES

.....

IDENTITÉ DU PRESCRIPTEUR

Nom..... Tel/Fax..... Date :	Signature et tampon :
--	-----------------------

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, **veuillez envoyer immédiatement cette page par fax : 03 44 86 82 34 ou email : contact@rtuslenyto.fr**

Annexe 2.2. Contenu des fiches de suivi médical à compléter par le médecin prescription : fiche de visite de suivi

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION SLENYTO	FICHE DE SUIVI DU TRAITEMENT PAR SLENYTO
	Initiales patient : _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ <small>(3 premières lettres du nom - 1^{ère} lettre du prénom)</small> Numéro attribué automatiquement : XXXX

Date de la visite de suivi (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| **2**_|_|_0_|**2**_|_|_|_|

A compléter à chaque visite du patient

En cas d'arrêt de traitement par SLENYTO, merci de compléter directement une fiche d'arrêt de SLENYTO

DONNÉES DEMOGRAPHIQUES

Taille : |_|_|_|_|_| cm Poids : |_|_|_|_|_| kg

EVALUATION DU TRAITEMENT PAR SLENYTO

Dose/jour actuelle : 2 mg ; 5 mg ; 10 mg ou Autre, préciser mg
 Nombre de comprimés par jour :
 1 mg : |_|_|_|_|_| comprimés 5 mg : |_|_|_|_|_| comprimés

Les comprimés sont-ils pris avec de la nourriture ?
 Non Oui, merci de préciser le type de nourriture :

Administration de SLENYTO : Comprimé(s) entier(s) Comprimé(s) écrasé(s)

Compliance du patient au traitement par SLENYTO :
 Prise correcte de SLENYTO (pas d'oubli)
 Oubli occasionnel (oubli de 1 à 3 prises par mois)
 Oubli fréquent (oubli de 4 à 10 prises par mois)
 Prise occasionnelle (oubli de plus de 10 prises par mois)

Comment décririez-vous la qualité de sommeil de l'enfant ?
 Très bonne Bonne Correcte Mauvaise Très mauvaise

Combien de temps est nécessaire à l'enfant pour s'endormir ? : min heures
 Quel est le temps de sommeil total ? : min heures (Délai entre le moment où l'enfant s'endort et celui où il se réveille le lendemain matin, moins tout réveil nocturne)

Quelle est la durée maximale de sommeil ininterrompu ? : min heures

Comment décririez-vous l'état de l'enfant au lever ?
 Complètement alerte Alerté Correct Fatigué Très fatigué

Le patient a-t-il des traitements récents autres que Slenyto pour le trouble du sommeil ?
 Non Oui, merci de préciser :

- Antihistaminiques
- Autre mélatonine.....mg
- Circadin :mg
- Autre :

Le patient a-t-il fait état d'un effet indésirable susceptible d'être lié à un médicament ?
 Non
 Oui, déclarer l'effet indésirable en précisant que l'enfant est pris en charge dans le cadre de la RTU directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable. (cf. modalités en Annexe IV)

La posologie de Slenyto a-t-elle été changée lors de la présente visite ?
 Non
 Oui, la posologie a été diminuée : merci de préciser la raison et la nouvelle posologie ci-dessous.
Raison de la diminution de la posologie :

- L'efficacité a diminué par rapport à une précédente dose plus faible
- Une augmentation inacceptable de la fatigue diurne
- Un changement de comportement inacceptable
- Autre raison: veuillez préciser ci-dessous et remplir un formulaire de déclaration d'effet indésirable si nécessaire:.....

 Oui, la posologie a été augmentée : : merci de préciser la raison et la nouvelle posologie ci-dessous.
Raison de l'augmentation de la posologie :.....
Nouvelle posologie (si elle a été modifiée)
 2 mg ; 5 mg ; 10 mg ou Autre, préciser mg

COMMENTAIRES

.....
.....

Date :
Signature du prescripteur :

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, **veuillez envoyer immédiatement cette page par fax : 03 44 86 82 34 ou email : contact@rtuslenyto.fr**
Veuillez signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à SLENYTO en précisant que l'enfant est pris en charge dans le cadre de la RTU directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

Annexe 2.4. Argumentaire et références bibliographiques

Argumentaire et Références bibliographiques

Le trouble du rythme veille-sommeil (TRVS) est un problème très courant en pédiatrie. D'après Mindell ⁶, la prévalence (nombre de personnes rapporté à la population) du TRVS varie de 50 à 75% chez les enfants ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique. La prévalence du syndrome de Rett est estimée à 1/30 000 (soit environ 400 enfants ou adolescents en France) et la prévalence des maladies rares concernées est estimée à 1/25 000 (soit environ 500 enfants ou adolescents) pour le syndrome de Smith-Magenis, 1/12 000 (soit environ 1 000 enfants ou adolescents) pour le syndrome d'Angelman et 8,8/100 000 pour la sclérose tubéreuse (soit environ 1 100 enfants ou adolescents). La prévalence de l'autisme est de 9 pour 10 000 habitants et, au total, la prévalence de toutes les formes de troubles envahissants du développement est d'environ de 27/10 000 (soit environ 34 000 enfants ou adolescents). Par conséquent, un total de 37 000 enfants ou adolescents est affecté par ces pathologies en France, parmi lesquels 18 000 à 28 000 présenteraient une insomnie ⁶.

La régulation inadéquate de la sécrétion de mélatonine chez des enfants ayant des troubles neurodéveloppementaux ^{8,9,10} peut contribuer aux troubles des phases initiales et de maintien du sommeil. Ainsi la mélatonine, par son activité régulatrice du rythme circadien et son activité régulatrice du sommeil, serait responsable des bénéfices observés chez l'enfant. L'apport exogène de mélatonine pourrait être efficace contre le TRVS chez des enfants présentant des niveaux altérés de mélatonine endogène. Dans ces populations pédiatriques, la mélatonine à libération rapide a été testée (revue dans la référence 11) et il a été démontré une amélioration de certains paramètres du sommeil (principalement la latence d'endormissement) mais pas d'autres (en particulier, le maintien du sommeil). La mélatonine à libération prolongée peut s'avérer avantageuse par rapport à une libération rapide puisqu'elle améliore la latence d'endormissement et le maintien du sommeil ^{7,12,13}.

En France, la mélatonine à libération prolongée a été mise à disposition des adultes sous le nom de CIRCADIN. Il est commercialisé dans le cadre de son AMM « en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus ».

SLENYTO est une forme pédiatrique de mélatonine à libération prolongée. Il se présente sous forme de mini-comprimés de 1mg et 5mg, faciles à avaler par des enfants âgés de 2 ans et plus. L'efficacité et l'innocuité de SLENYTO ont été évaluées dans une étude randomisée contrôlée versus placebo chez des enfants présentant des TSA et des troubles neurodéveloppementaux causés par le syndrome de Smith-Magenis qui n'avaient pas montré d'amélioration après une intervention comportementale standard sur le sommeil. L'étude a démontré les effets significatifs de SLENYTO 2/5 mg par rapport au placebo sur l'augmentation du Temps Total de Sommeil (TTS) moyen, la diminution de la Latence d'Endormissement (LE) moyenne et l'augmentation de la Durée Maximale de Sommeil Ininterrompu (DMSI) moyenne après 13 semaines de traitement en double aveugle^{1,2,4}. La sécurité d'emploi de SLENYTO s'est avérée bonne parmi les patients sur la durée du traitement, période à long terme allant jusqu'à deux ans ^{3,5}.

Suite à ces résultats, SLENYTO a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché européenne en septembre 2018 pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis. Néanmoins, cette indication ne concerne pas les enfants ayant une autre pathologie du neurodéveloppement ou neurogénétique liée à un TRVS, notamment ceux atteints d'un syndrome de Rett dont la prévalence est estimée à 1/30 000 (soit environ 400 enfants ou adolescents en France), d'un syndrome d'Angelman dont la prévalence est estimée à 1/12 000 (soit environ 1 000 enfants ou adolescents) ou bien d'une sclérose tubéreuse dont la prévalence est estimée à 8,8/100 000 (soit environ 1 100 enfants ou adolescents).

Une présomption d'efficacité de SLENYTO peut être extrapolée pour ces pathologies associées à un TRVS. En effet, plusieurs études cliniques montrent l'efficacité d'un apport exogène de mélatonine sur le sommeil de patients présentant soit un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou une sclérose tubéreuse de Bourneville¹⁴. De plus, les données collectées au cours de la RTU CIRCADIN entre le mois d'octobre 2015 et juillet 2020 montrent, qu'après initiation d'un traitement par CIRCADIN, ces patients présentent en majorité une amélioration durable de leur qualité de sommeil et de leur état au lever.

Par conséquent, suite à la précédente RTU CIRCADIN mise en place en octobre 2015 et aux rapports de synthèse de sécurité publiés, la présente RTU vise à offrir la possibilité d'utiliser SLENYTO, chez des enfants de 2 à 18 ans, présentant un trouble du rythme veille-sommeil lié à un syndrome de Rett, un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Biocodex.

Annexe 2.5. Note d'information à l'attention des patients de la RTU

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS, PARENTS OU AUX REPRESENTANT LEGAL / TITULAIRES DE L'AUTORITE PARENTALE

A remettre au patient (son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale) avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

SLENYTO 1 & 5 mg, comprimé à libération prolongée

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, la présente note d'information sera donnée à son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale.

Votre médecin vous a proposé un traitement par SLENYTO, comprimé à libération prolongée, ou vous êtes déjà traité avec ce médicament.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter ou de refuser le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU),
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient),
- les modalités de signalement des effets indésirables par le médecin prescripteur.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

SLENYTO est mis à disposition chez l'enfant de 2 à 18 ans pour le traitement du trouble du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett, à un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

Cette RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu' il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en concertation avec le laboratoire concerné. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation de SLENYTO lors du traitement de l'enfant. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire concerné et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document le concernant, il ne sera identifié que par les trois premières lettres de son nom et la première lettre de son prénom. Les informations seront analysées et les résultats régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de SLENYTO.

Conformément à la réglementation applicable en matière de traitement des données personnelles, au règlement européen 2016/679 du 27 avril 2016 et à la Loi Informatique et Libertés n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, le seul responsable du traitement des données collectées au cours de la présente recherche est :

BIOCODEX.
7, avenue Gallieni
94250 GENTILLY

Dans le cadre de cette RTU, BIOCDEX est le seul responsable pour le traitement de vos données à caractère personnel.

Le traitement des données à caractère personnel a pour but unique de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation de SLENYTO, et est basé sur votre consentement au recueil de vos données personnelles. Si vous ne souhaitez pas que ces données soient collectées, l'enfant ne pourrez pas participer à la RTU. Vous pouvez retirer votre consentement à tout moment, sans que cela ne porte atteinte au traitement des données préalablement recueillies.

Les destinataires de vos données seront les représentants de Biocodex ou toute personne mandatée par lui ainsi que les autorités de santé, le cas échéant.

Les données personnelles seront conservées pendant une période minimale de 15 ans.

Vous avez le droit, à tout moment :

- D'accéder aux données personnelles ou de demander leur rectification ou leur effacement,
- De demander la limitation du traitement des données, de vous opposer à leur traitement ainsi qu'à la portabilité de ces données,
- D'introduire une réclamation auprès de la CNIL.

Pour exercer vos droits, contactez votre médecin.

Bien sûr, la décision d'accepter un traitement par SLENYTO est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur SLENYTO

En France, SLENYTO, comprimé à libération prolongée dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice destinée au patient dans le cadre de son AMM présente dans chaque boîte de médicament, qui est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Dans le cadre de cette RTU, la dose recommandée de SLENYTO est de 2 à 10 mg par jour. La dose initiale recommandée est de 2 mg de SLENYTO. Si une réponse inadéquate a été observée, la dose doit être augmentée à 5 mg, avec une dose maximale de 10 mg. SLENYTO doit être pris une fois par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le représentant légal de l'enfant ou le représentant mandaté peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Si l'enfant présente un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament en précisant que l'enfant est pris en charge dans le cadre de la RTU directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe 2.6. Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal/titulaire(s) de l'autorité parentale ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse (potentielle ou avérée), d'erreur de prescription, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une suspicion de transmission d'agents infectieux et d'une suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale).

Une exposition au cours de la grossesse (maternelle ou via le sperme), une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ou une exposition au cours de l'allaitement est aussi à signaler.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr. La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr. La prescription de SLENYTO dans le cadre de la RTU doit être précisée.

Annexe 3. Exemple de fiche de suivi pour la surveillance des dosages plasmatiques des transaminases

Fiche de suivi de la fonction hépatique sous Agomélatine

Si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales :

- le traitement doit être arrêté, et
- le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Nom du patient :

Date de l'instauration :

Agomélatine 25 mg/j

	Avant l'instauration à 25 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels	
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :
ALAT (U/L)							
ASAT (U/L)							

En cas d'augmentation de la posologie à 50 mg/j, redémarrer le calendrier de contrôles

	Instauration à 50 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels	
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :
ALAT (U/L)							
ASAT (U/L)							

Source : Guide d'information destiné aux professionnels de santé du laboratoire Zentiva (118)

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Place de la mélatonine et des agonistes mélatoninergiques dans les stratégies thérapeutiques et prise en charge à l'officine

Les troubles du sommeil, en constante augmentation en France ces dernières années, à cause notamment de nos rythmes de vie modernes, impactent significativement notre santé physique et mentale. Dans ce contexte, la mélatonine et ses dérivés mélatoninergiques suscitent un intérêt croissant pour leurs potentiels thérapeutiques. Naturellement produite par la glande pinéale, la mélatonine, appelée « hormone du sommeil », régule le cycle veille-sommeil. Ainsi, son administration exogène, sous forme de médicaments ou de compléments alimentaires, semble être une thérapeutique intéressante dans le traitement de diverses pathologies du sommeil. Cependant, sa consommation bien qu'efficace dans certains cas, soulève des questionnements quant à son utilisation à long terme et à ses interactions avec d'autres traitements. Les pharmaciens ont donc une place privilégiée pour orienter au mieux leurs patients et leur fournir de bonnes informations. En parallèle, les laboratoires pharmaceutiques se sont tournés vers la recherche d'agonistes mélatoninergiques qui ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Mots-clés : mélatonine, rythme circadien, sommeil, troubles du sommeil, agonistes mélatoninergiques, agomélatine, dépression

Place of melatonin and melatonergic agonists in therapeutic strategies and management in pharmacies

Sleep disorders, which have been increasing in France in recent years, mainly due to our modern lifestyles, have a significant impact on our physical and mental health. In this context, melatonin and its melatonergic derivatives are attracting growing interest for their therapeutic potential. Naturally produced by the pineal gland, melatonin, known as the "sleep hormone", regulates the sleep-wake cycle. Its exogenous administration, in the form of drugs or dietary supplements, therefore appears to be an interesting therapeutic option in the treatment of various sleep disorders. However, although effective in certain cases, its long-term use and interactions with other treatments raise questions. Pharmacists therefore have a key role to play in guiding their patients and providing them with the right information. At the same time, pharmaceutical laboratories have turned their attention to research into melatonergic agonists, opening up new therapeutic perspectives.

Keywords : melatonin, circadian rhythm, sleep, sleep disorders, melatonergic agonists, agomelatine, depression

