

ANNÉE 2011

N°

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mademoiselle **MÉNARD Céline**

Née le 04 Juillet 1985 à NANTES (44)

Présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 2011

Mélatonine, agonistes mélatoninergiques
et lumineothérapie dans les troubles du sommeil
et du décalage horaire

Président :

Mme COUTEAU Céline, Maître de Conférences de Cosmétologie

Membres du jury :

M. BIARD Jean-François, Professeur de Pharmacognosie

Mme RIO Martine, Pharmacien d'officine

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	9
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA MÉLATONINE PHYSIOLOGIQUE	10
1.1 HISTORIQUE.....	10
1.2 FORMULE CHIMIQUE.....	11
1.3 PHARMACOLOGIE	11
1.3.1 Lieu de synthèse	11
1.3.2 Synthèse	13
1.3.3 Profil plasmatique de la mélatonine	14
1.3.4 Contrôle de la production de mélatonine	18
1.3.5 Distribution.....	33
1.3.6 Catabolisme.....	34
1.3.7 Récepteurs mélatoninergiques.....	37
1.4 PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES	47
1.4.1 Protection contre les radicaux libres	48
1.4.2 Agrégation plaquettaire et ischémie cardiaque	49
1.4.3 Vieillesse.....	50
1.4.4 Immunité	51
1.4.5 Cancer.....	52
1.4.6 Dépression.....	54
1.4.7 Maturation et reproduction sexuelle.....	55
1.4.8 Système endocrinien	57
1.4.9 Migraine	57
CONCLUSION	58
PARTIE 2 : SOMMEIL ET DÉCALAGE HORAIRE	59
INTRODUCTION.....	59
2.1 HISTORIQUE.....	59
2.2 LES OUTILS PERMETTANT D'EXPLORER LE SOMMEIL.....	61
2.2.1 Agenda du sommeil, échelles et questionnaires.....	61
2.2.2 La polysomnographie	62
2.2.3 L'actimétrie	63
2.2.4 La polygraphie ventilatoire	64
2.2.5 Les tests de vigilance.....	64
2.3 PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL NORMAL.....	64
2.3.1 Le sommeil lent.....	65
2.3.2 Le sommeil paradoxal	69
2.4 ORGANISATION D'UNE NUIT DE SOMMEIL NORMALE.....	71
2.5 STRUCTURES ANATOMIQUES LIÉES AU CYCLE VEILLE-SOMMEIL	74
2.5.1 L'éveil	74
2.5.2 Le sommeil lent.....	78
2.5.3 Le sommeil paradoxal	79
2.6 RÉGULATION DU SOMMEIL.....	80
2.6.1 Processus homéostatique.....	80
2.6.2 Processus circadien et horloge biologique	82
2.6.3 Processus ultradien	85
2.7 MODÈLES DE RÉGULATION DU SOMMEIL.....	86
2.7.1 Les différents modèles de régulation	86
2.7.2 Les synchroniseurs externes.....	89

2.8	FACTEURS DE VARIATION	92
2.8.1	Facteurs génétiques	92
2.8.2	Grossesse	92
2.8.3	Age	92
2.9	TROUBLES DU SOMMEIL	96
2.9.1	Insomnies	97
2.9.2	Troubles du rythme circadien du sommeil	101
PARTIE 3 : LA MÉLATONINE « MÉDICAMENT »		118
INTRODUCTION		118
3.1.	DONNÉES THÉRAPEUTIQUES GÉNÉRALES	118
3.1.1	Mode d'obtention	118
3.1.2	Posologies et voies d'administration	118
3.1.3	Pharmacocinétique d'une prise orale	120
3.1.4	Action sur le sommeil	121
3.1.5	Indications thérapeutiques dans les troubles du sommeil	123
3.1.6	Innocuité et effets indésirables	131
3.2.	LA MÉLATONINE EN FRANCE	133
3.2.1	Législation	133
3.2.2	Circadin®	134
3.2.3	Compléments alimentaires à base de mélatonine en France	141
3.3.	LA MÉLATONINE À L'ÉTRANGER ET SUR INTERNET	143
3.3.1	La mélatonine dans le monde	143
3.3.2	La mélatonine sur Internet	145
3.4.	LES AGONISTES MÉLATONINERGIQUES	152
3.4.1	L'agomélatine	152
3.4.2	Le LY156735	155
3.4.3	Le S-20242	156
3.4.4	Le VEC-162	157
3.4.5	Le TAK-375	158
3.5.	LA LUMINOTHÉRAPIE	162
3.5.1	Historique	163
3.5.2	Principe	163
3.5.3	Mécanisme d'action	163
3.5.4	Indications	164
3.5.5	Aspect pratique	166
CONCLUSION		171
ANNEXES		173
TABLE DES ILLUSTRATIONS		177
TABLE DES TABLEAUX		180
BIBLIOGRAPHIE		181

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2D	2 dimensions
3D	3 dimensions
[3H] mélatonine	Mélatonine tritiée
5-HT	5-Hydroxytryptamine ou sérotonine
5-HT2	Récepteur de la sérotonine
5-HTP	L-5-Hydroxytryptophane
5-MAFK	N ₁ -acétyl-N ₂ -formyl-5-méthoxykynuramine
aa-nat	Gène codant pour la sérotonine N-acétyl-transférase
AC	Adényl Cyclase
ACTH	Hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Ag-Ac	Antigène-Anticorps
AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine Monophosphate
AMPc ou cAMP	Adénosine Monophosphate cyclique
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATP	Adénosine Triphosphate
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BKCa ²⁺	Canaux potassiques activés par le calcium
BMAL1 ²	Protéine intervenant dans le mécanisme de l'horloge biologique
C(C/Y)ICHS	Motif d'acide aminés: Cystéine-(Cystéine/Tyrosine)-Isoleucine-Cystéine-Histidine-Sérine
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CGRP	Calcitonine-Gené Related Peptide
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cL	Centilitre
CLOCK	Protéine intervenant dans le mécanisme de l'horloge biologique
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
COOPER	Coopération Pharmaceutique Française
CRE	cAMP-Response Element
CREB	cAMP-Response Element Binding protein
CREM	Gène cAMP Response Element Modulator
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CRY	Protéine « Cryptochrome » intervenant dans le mécanisme de l'horloge biologique
CSP	Code de la Santé Publique
CYP	Cytochrome
DAG	Diacylglycérol
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DLMO	Dim Light Melatonin Onset
DRY	Motif d'acides aminés: Acide aspartique-Arginine-Tyrosine
ECG	Électrocardiogramme
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétracétique
EEG	Électroencéphalogramme
EMEA	European Medicines Evaluation Agency (agence européenne des médicaments)
EMG	Électromyogramme
EMS	Syndrome d'Eosinophilie Myalgie

EOG	Electrooculogramme
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
ERY	Motif d'acides aminés: Acide glutamique-Arginine-Tyrosine
EVA	Échelle Analogique Visuelle
Ex	Exemple
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follicle Stimulating Hormone ou hormone folliculo-stimulante
g	Gramme
g.mol ⁻¹	Gramme par mole
GABA	Acide Gamma Amino Butyrique
GCS	Ganglion sympathique Cervical Supérieur
GH	Growth Hormone ou hormone somatotrope ou somatotropine
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone ou somatocrinine ou somatostatine
GM-CFU	Granulocyte-Macrophage Colony Forming Unit
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GMPc	Guanosine Monophosphate cyclique
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone ou gonadolibérine
GPR50	Récepteur capable de se lier aux récepteurs MT1 et MT2
GSH-PX	Se-dependent glutathione peroxidase
HAS	Haute Autorité de Santé
HCRT	Hypocrétine
hiomt	Gène codant pour l'hydroxyindole-O-méthyltransférase
HIOMT	Hydroxyindole-O-méthyltransférase
Hz	Hertz
icer	Gène codant pour l'ICER
ICER	Protéine inhibitrice des gènes activés par l'AMPc
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGL	Feuillet Intergéniculé
IL2	Interleukine 2
ILOT	Long Open Time cation channel
INF γ	Interferon γ
IP	Inositol Phosphate
IP3	Inositol Triphosphate
IRS	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
ISAD	International Society for Affective Disorders
kg	Kilogramme
LH	Luteinizing Hormone ou hormone lutéinisante
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone ou GnRH
LP	Libération Prolongée
lux	Flux lumineux reçu par unité de surface
MAP kinases	Mitogen-Activated Protein kinases
MEK	MAP ERK Kinase
mg	Milligramme
min	Minute
mL	Millilitre
ML1	Récepteur de la mélatonine
ML2	Récepteur de la mélatonine
MLT	Mélatonine
mm	Millimètre
MNEA	Agomélatine
MOR	Mouvements Oculaires Rapides
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone ou hormone mélanotrope
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MT1	Récepteur de la mélatonine
MT1a	Récepteur de la mélatonine
MT1b	Récepteur de la mélatonine
MT2	Récepteur de la mélatonine

MT3	Récepteur de la mélatonine
MTA-NAT	5-méthoxycarbonylamino-N-acétyltryptamine
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
nmol/L	Nanomoles par litre
NAT	Sérotonine N-acétyl-transférase
NAXXY	Motif d'acides aminés: Asparagine-Alanine-Acide aminé quelconque-Acide aminé quelconque-Tyrosine
NE	Noradrénaline ou norépinéphrine
NO	Monoxyde d'azote
NPXXY	Motif d'acides aminés: Asparagine-Proline-Acide aminé quelconque-Acide aminé quelconque-Tyrosine
NRY	Motif d'acides aminés: Asparagine-Arginine-Tyrosine
NSC	Noyaux Suprachiasmatiques
O ²⁻	Ion superoxyde
OH	Radical hydroxyle
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide
PaCO ₂	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PCPA	Para-chlorophénylalanine
PCR	Polymerase Chain Reaction
P-CREB	Forme phosphorylée de la protéine se liant au site CRE
PER	Protéine « Period » intervenant dans le mécanisme de l'horloge biologique
pH	Potentiel Hydrogène
PHI	Peptide Histidine Isoleucine
PI	Phosphatidylinositol
PIP2	Phosphatidylinositol 4,5-diphosphate
PKA	Protéine Kinase AMPc dépendante
PKC	Protéine Kinase C
PLC	Phospholipase C
pg	Picogramme
POMS	Profile Of Mood States
PRL	Prolactine
PSQI	Index de qualité du sommeil de Pittsburgh
PVN	Noyaux Paraventriculaires de l'hypothalamus
QR2	Enzyme de la famille des quinones réductases
REM	Rapid Eye Movements
ROR	Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor
RZR	Retinoid Z Receptor
s	Seconde
SaO ₂	Saturation Artérielle en Oxygène
SIA	Scoliose Idiopathique de l'Adolescent
SOD	Superoxyde Dismutase
SP-off	Neurones appartenant au réseau permissif ou inhibiteur du sommeil paradoxal
SP-on	Neurones appartenant au réseau exécutif du sommeil paradoxal
Synadiet	Syndicat des fabricants de produits naturels, diététiques et compléments alimentaires
Tesla	Unité du système international permettant de chiffrer un champ magnétique
TILE	Test Itératif de Latence d'Endormissement
TME	Test de Maintien d'Eveil
tpoh	Gène codant pour la tryptophane hydroxylase
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone ou thyroolibérine
VIP	Peptide Intestinal Vasoactif
µg	Microgramme
µT	Microtesla

INTRODUCTION

De nos jours, le rythme de vie imposé par la vie professionnelle ou bien par les loisirs (voyages), oblige parfois l'individu à réduire ou à décaler son temps de sommeil. Cela occasionne alors souvent de la fatigue qui peut être associée à différents troubles fonctionnels (céphalées, troubles digestifs,...). Toutefois, même si généralement ces troubles restent transitoires, chez certains individus on peut observer une désynchronisation du rythme veille-sommeil. De même, certaines catégories de la population : personnes âgées, aveugles, dépressives, ou souffrants d'atteintes lésionnelles ou tumorales (ex : tumeurs de la glande pinéale), peuvent présenter elles aussi des troubles du sommeil liés à des perturbations du rythme circadien. La mélatonine du fait de son rôle clé dans la régulation de l'horloge biologique et les mécanismes du sommeil, semble donc être une réponse intéressante dans la prise en charge des différents symptômes observés. En France elle est disponible sur prescription médicale sous le nom de Circadin[®]. Cependant, étant commercialisé sous le statut de complément alimentaire dans de nombreux pays, il est relativement facile de s'en procurer sans prescription, notamment via Internet. De plus, d'autres alternatives, telles que les agonistes mélatoninergiques et la luminothérapie semblent également pouvoir jouer un rôle intéressant dans le traitement de ces troubles. C'est ce que nous allons étudier au cours de cette thèse.

Dans un premier temps, nous nous pencherons plus particulièrement sur la mélatonine endogène : sa synthèse et la régulation de cette dernière, son profil plasmatique, son catabolisme,... Nous développerons également ses différentes propriétés pharmacologiques, ainsi que les récepteurs par l'intermédiaire desquels elle exerce son action.

Dans un second temps, nous nous intéresserons au sommeil : les différents outils permettant d'analyser celui-ci, les différentes phases observées au cours d'une nuit, sa régulation via l'horloge biologique,... Puis nous parlerons des troubles du sommeil liés aux perturbations du rythme circadien.

Enfin, dans la dernière partie nous aborderons les propriétés de la mélatonine dans la prise en charge des troubles décrits précédemment. Nous étudierons ensuite la législation française, la spécialité disponible en France, la vente à l'étranger et sur Internet,... Enfin, nous nous intéresserons aux recherches menées sur les agonistes mélatoninergiques dans le traitement des troubles du sommeil, ainsi qu'à la luminothérapie.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA MÉLATONINE

PHYSIOLOGIQUE

1.1 HISTORIQUE

« Connue depuis la plus haute antiquité, la glande pinéale a toujours intrigué les théoriciens qui ont expliqué sa position au centre du cerveau en considérant qu'elle était le lien avec « l'aspect spirituel de la vie ».

Les premiers écrits sur l'épiphyse sont retrouvés dans d'anciens textes religieux hindouistes, où la glande est décrite comme l'un des sept chakras (centre d'énergie vitale). Elle est présentée métaphoriquement comme « la porte du repos et de l'harmonie parfaite ».

Au III^{ème} siècle avant notre ère, le médecin grec Hérophile décrivait l'épiphyse comme un sphincter contrôlant le passage du « souffle de l'âme » entre les ventricules cérébraux et à l'intérieur des nerfs supposés creux. » [1]

Au XVII^e siècle, le philosophe Descartes l'a qualifié de « siège de l'âme ». Ainsi dans son œuvre intitulée les Méditations métaphysiques, explique-t-il « qu'il existe dans le cerveau une petite glande que l'on qualifie de pinéale dans laquelle l'âme exerce plus particulièrement sa fonction qu'en toute autre partie du corps ». [1]

Au XIX^{ème} siècle, des pubertés précoces chez des enfants porteurs de tumeurs de la glande pinéale ont été observées. Néanmoins, les connaissances scientifiques de l'époque ne permettant pas d'étudier plus précisément la glande pinéale, celle-ci fut considérée comme un organe vestige jusque dans les années 50. [2]

« En mars 1958, M. Aaron et B. Lerner, du département de médecine de l'Université de Yale dans le Connecticut, s'aperçoivent qu'une substance extraite de la glande pinéale du bœuf s'oppose à l'action de la MSH, hormone qui facilite la migration des mélanocytes pour induire un assombrissement de la peau. Cette hormone synthétisée par l'épiphyse (ou glande pinéale) fut appelée « mélatonine » (par analogie à la mélanine). C'est en 1959 que la structure de cette substance a été véritablement identifiée par B. Lerner, qui en réalisa la synthèse chimique. » [3]

« Au début des années 1960, en pleine conquête de l'espace, l'armée américaine s'intéresse à cette hormone. Elle cherche en effet à percer les mystères de l'hibernation des animaux, pour pouvoir un jour, mettre ses astronautes en état de vie ralentie et ainsi leur permettre de voyager pendant de longue période dans l'espace. Malheureusement, les résultats escomptés n'ont pas été au rendez-vous. » [1]

« Dans les années 1970, le développement des techniques de dosages radio-immunologiques a permis de réaliser des dosages de mélatonine dans les liquides biologiques. Par ailleurs, le développement de la recherche dans le domaine des rythmes biologiques a permis de mettre en évidence des relations entre la glande pinéale et l'horloge biologique.

Depuis il a été démontré que la mélatonine existe également dans le règne végétal. Elle participe à l'information photopériodique chez les algues. Il est à noter que la tomate ou la banane en renferment des quantités non négligeables. » [2]

1.2 FORMULE CHIMIQUE [4]

La mélatonine (*Figure 1*), également appelée N-acétyl-5-méthoxytryptamine ou N-[2-(5-méthoxyindol-3-yl)éthyl]acétamide, est synthétisée à partir du tryptophane, tout comme la sérotonine, dont elle dérive. Sa structure chimique est donc proche de cette dernière. En effet, elle possède un noyau indolique, sur lequel sont greffés, un groupement méthyle sur la fonction hydroxyle en 5, et un groupement acétyle sur la fonction amine de la chaîne latérale. Sa formule chimique brute est $C_{13}H_{16}N_2O_2$, sa masse moléculaire est de $232,278 \text{ g.mol}^{-1}$ [5], et son pKa (pH pour lequel une fonction acide a libéré 50% de ses protons) est de 4,4 [6].

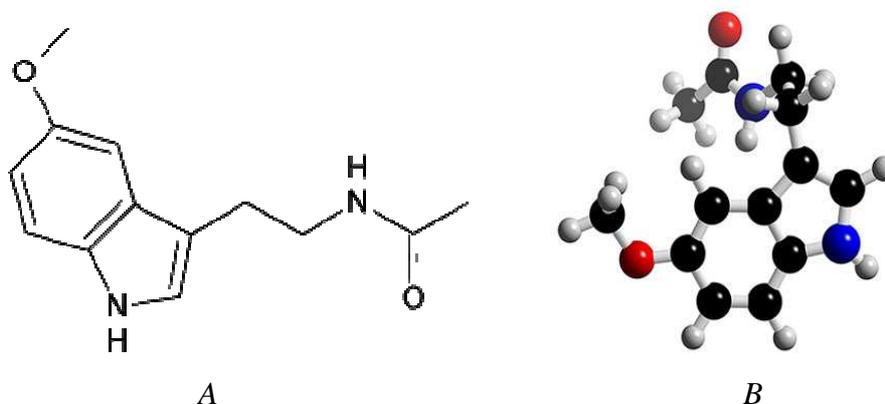


Figure 1 : Structure chimique de la mélatonine en 2D (A) [7] et en 3D (B) [8]

1.3 PHARMACOLOGIE

1.3.1 Lieu de synthèse

La mélatonine est sécrétée par l'épiphyse [9]. Cette petite glande également appelée glande pinéale peut être en fonction des individus ovoïde, conique ou en forme de pomme de pin, d'où son nom. Elle pèse environ 150 mg [2] et mesure 6 à 12 mm de longueur, 4 à 5 mm de largeur et 2 à 3 mm d'épaisseur [10]. Cette glande est située dans le cerveau au niveau du diencephale, en arrière du troisième ventricule et en dehors de la barrière hémato-méningée [1] (*Figure 2*).

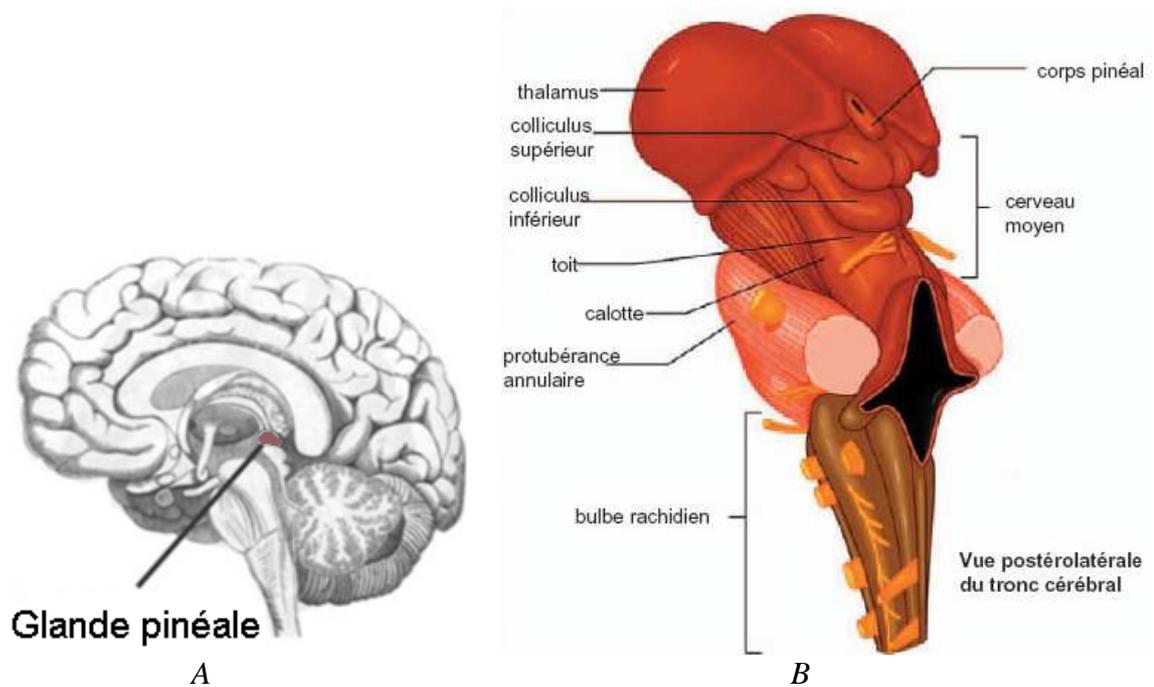


Figure 2 : Localisation de la glande pinéale dans le cerveau (A) [11] et au niveau du tronc cérébral (B) [12]

L'épiphyse est divisée en lobules de tailles irrégulières par des cloisons contenant des vaisseaux et des nerfs. Le parenchyme comporte deux types de cellules. Premièrement on trouve les pinéalocytes. Ce sont des neurones disposés en amas et en cordons très ramifiés, dont le cytoplasme contient des granulations qui renferment des molécules de sérotonine. Au sein de la glande pinéale, on peut également observer des cellules gliales. Celles-ci sont localisées entre les pinéalocytes et associées à des vaisseaux sanguins [13].

La glande pinéale est essentiellement innervée par le système nerveux sympathique, dont les neuromédiateurs sont la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, le neuropeptide Y et le peptide intestinal vasoactif (VIP). De plus, elle est reliée au cerveau par un pédicule nerveux, ce qui permet au raphé d'exercer son influence sur l'épiphyse par l'intermédiaire de la sérotonine. De même, l'hypothalamus latéral innerve la glande pinéale en libérant de l'hypocrétine (HCRT). Enfin, les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (PVN) influent sur l'épiphyse grâce à la vasopressine et à l'ocytocine, tout comme le feuillet intergéniculé (IGL) via le neuropeptide Y. Un contrôle parasympathique de l'activité épiphysaire par des fibres cholinergiques et VIPergiques a aussi été démontré [14].

En dehors de l'épiphyse, certains tissus extrapinéaux produisent également de petites quantités de mélatonine. Il s'agit notamment des plaquettes sanguines, de la rétine, des glandes lacrymales, de certaines parties du système nerveux central, de la moelle osseuse humaine et du tractus digestif, qui est la source extrapinéale la plus importante de mélatonine [9] [15]. Néanmoins, à ce jour, la raison de l'existence de ces lieux secondaires de production

n'est pas encore claire. On suppose simplement que la mélatonine synthétisée par la rétine agirait localement en régulant la photosensibilité rétinienne, et serait rapidement catabolisée à ce niveau d'où une faible influence sur la concentration plasmatique en mélatonine [16].

1.3.2 Synthèse [1] [3]

La mélatonine est obtenue à partir d'un acide aminé : le tryptophane. Celui-ci est tout d'abord transformé en sérotonine. Cette transformation comporte deux étapes : le L-tryptophane après avoir été capté par les cellules parenchymateuses épiphysaires selon un mécanisme de transport actif, subit dans un premier temps l'action de la tryptophane hydroxylase, entraînant ainsi la production du L-5-Hydroxytryptophane (5-HTP) par hydroxylation. Puis ce dernier est transformé en sérotonine (5-Hydroxytryptamine ou 5-HT) par action de la 5-HTP décarboxylase (*Figure 3*).

Au sein des pinéaloocytes, la sérotonine subit alors l'action de la sérotonine N-acétyl-transférase (NAT) aboutissant ainsi à la N-acétylsérotonine. Enfin l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) permet d'obtenir la mélatonine.

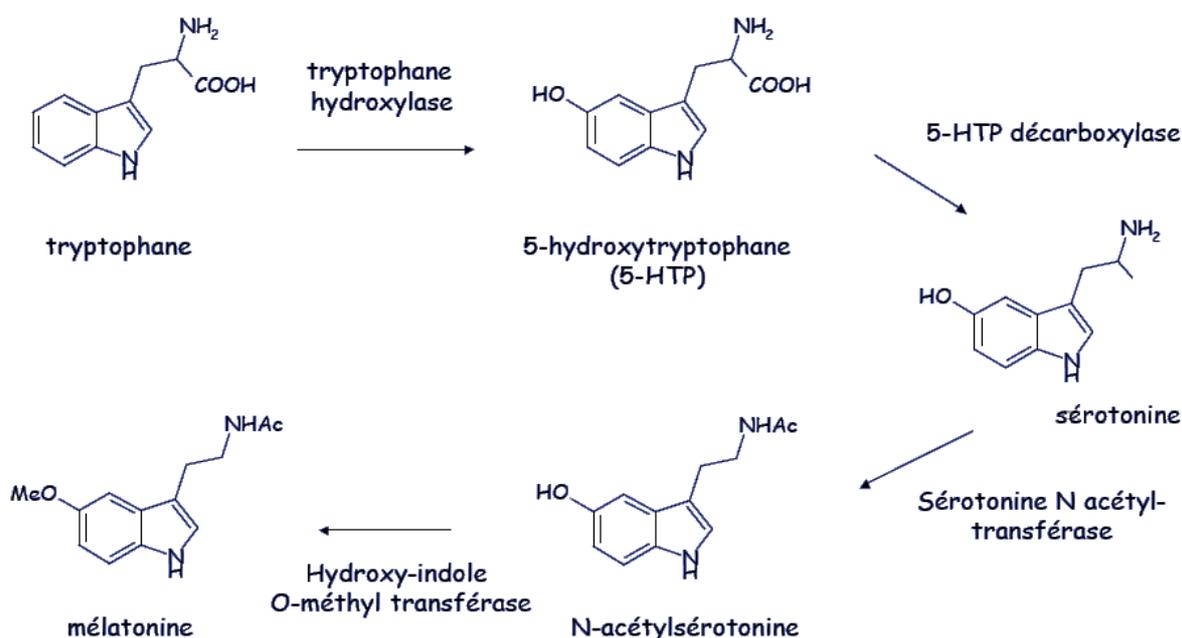


Figure 3 : Biosynthèse de la mélatonine [3]

Au sein de cette dernière cascade de réactions chimiques, notons que l'hydroxyindole-O-méthyltransférase est une enzyme constitutive, c'est-à-dire dont le taux reste constant tout au long du nyctémère, contrairement à la sérotonine N-acétyl-transférase qui est l'enzyme limitante. Celle-ci est soumise à de nombreux mécanismes de régulation transcriptionnelle et/ou post-transcriptionnelle, ce qui ne lui permet d'être active que pendant la nuit.

L'alternance lumière/obscurité régule ainsi fortement son activité. En effet, lorsqu'on expose un individu à un flash lumineux au cours de la période d'obscurité, on observe une inhibition de l'activité de la sérotonine N-acétyl-transférase survenant 15 minutes après [1].

1.3.3 Profil plasmatique de la mélatonine

Il n'existe pas de stockage intra-épiphytaire de la mélatonine : aussitôt après sa synthèse, l'hormone gagne la circulation sanguine ainsi que d'autres liquides biologiques (salive, liquide séminal, liquide céphalo-rachidien, bile, liquide amniotique, lait maternel, sang placentaire, fluide folliculaire ovarien, chambre antérieure de l'œil) par diffusion passive [1] [17]. Le profil plasmatique représente donc fidèlement la sécrétion hormonale [18], et on peut ainsi observer des variations du taux de mélatonine de façon journalières, annuelles, interindividuelles mais aussi au cours de la vie d'un même individu.

1.3.3.1 Variations journalières

Comme nous venons de le voir précédemment, la sécrétion de la mélatonine est inhibée tout au long de la journée par la lumière via l'inhibition de l'activité de la sérotonine N-acétyl-transférase, c'est pourquoi les taux diurnes de mélatonine sont très faibles (<10 pg/mL) voir quasiment indétectables [2]. A partir de 22h la sécrétion de mélatonine devient significative. Elle persiste alors pendant environ 10h, avec tout d'abord une forte augmentation de la libération aboutissant à un pic (entre 30 et 200 pg/mL selon les individus) aux alentours de 2h du matin. On observe un plateau jusqu'à 5h, puis le taux diminue rapidement pour regagner son niveau basal diurne [1] (Figure 4).

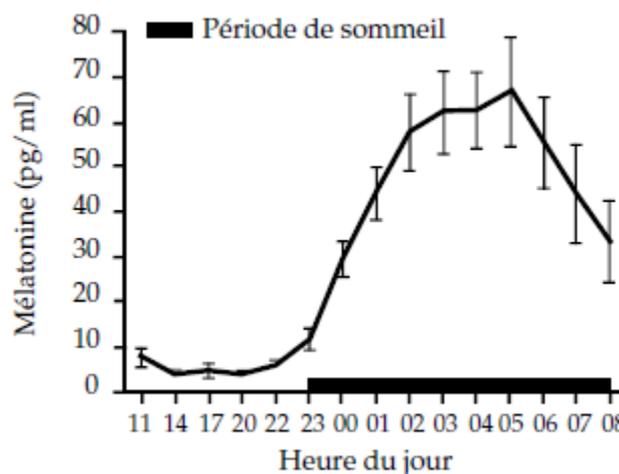


Figure 4 : Cycle journalier de la sécrétion de mélatonine [19]

Il faut rappeler que le nombre de prélèvements effectués va jouer un rôle sur le profil plasmatique obtenu. Pour avoir un profil fidèle à la sécrétion il est nécessaire de réaliser au

minimum un prélèvement par heure. Lorsqu'on réalise des prélèvements plus rapprochés (toutes les 20 minutes), on observe le caractère épisodique, ou pulsatile, de la sécrétion. Cependant jusqu'ici, il n'a pas encore été possible de montrer de façon définitive une relation entre les pics et les creux de sécrétion de mélatonine et les différents stades de sommeil [18].

1.3.3.2 Variations annuelles

La régulation de la sécrétion de la mélatonine par la photopériode, nous permet d'être en phase avec l'environnement, en adaptant le temps de sommeil en fonction de la durée d'ensoleillement. L'intensité du pic de mélatonine augmente jusqu'à la mi-juin, c'est-à-dire parallèlement à l'allongement des jours, et atteint alors un taux journalier d'environ 300 pg/mL (*Figure 5*). Puis, à partir de cette période de l'année, elle diminue pour revenir à un taux journalier moyen de 150 pg/mL [1].

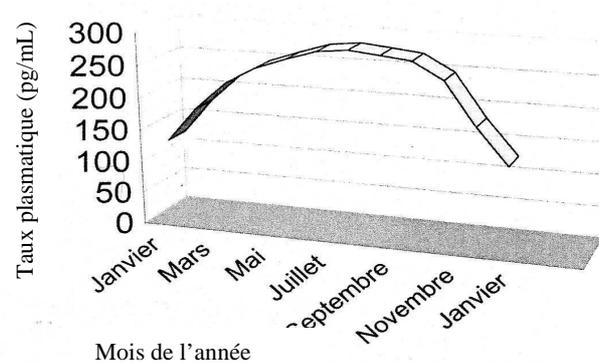


Figure 5 : Intensité du pic nocturne de mélatonine selon la période de l'année [1]

Ces variations annuelles de l'intensité du pic nocturne de mélatonine peuvent être expliquées par les variations d'exposition à la lumière au cours de l'année. En effet, plus l'exposition à la lumière est intense, plus la sécrétion de mélatonine est inhibée durant la journée, ce qui favorise la sécrétion nocturne qui est alors exacerbée [1].

1.3.3.3 Variations interindividuelles

Comme nous pouvons le voir sur la *Figure 6*, le profil plasmatique de la mélatonine d'un même sujet est assez reproductible d'un jour à l'autre (S1a, b, S2a, b, S3a, b). On peut aussi observer que les courbes de sécrétion des sujets S1, S2, et S3 présentent une grande hétérogénéité [20], rendant difficile l'établissement d'une zone de normalité [3]. Toutefois, la mise en place d'études sur des panels plus importants semble nécessaire afin de confirmer si les résultats obtenus peuvent être généralisés à l'ensemble de la population, ainsi que si les variations fines observées ont un lien avec les effets physiologiques.

Enfin, chez certains individus, les épisodes de sécrétion peuvent être très discrets ou même exceptionnellement absents [20].

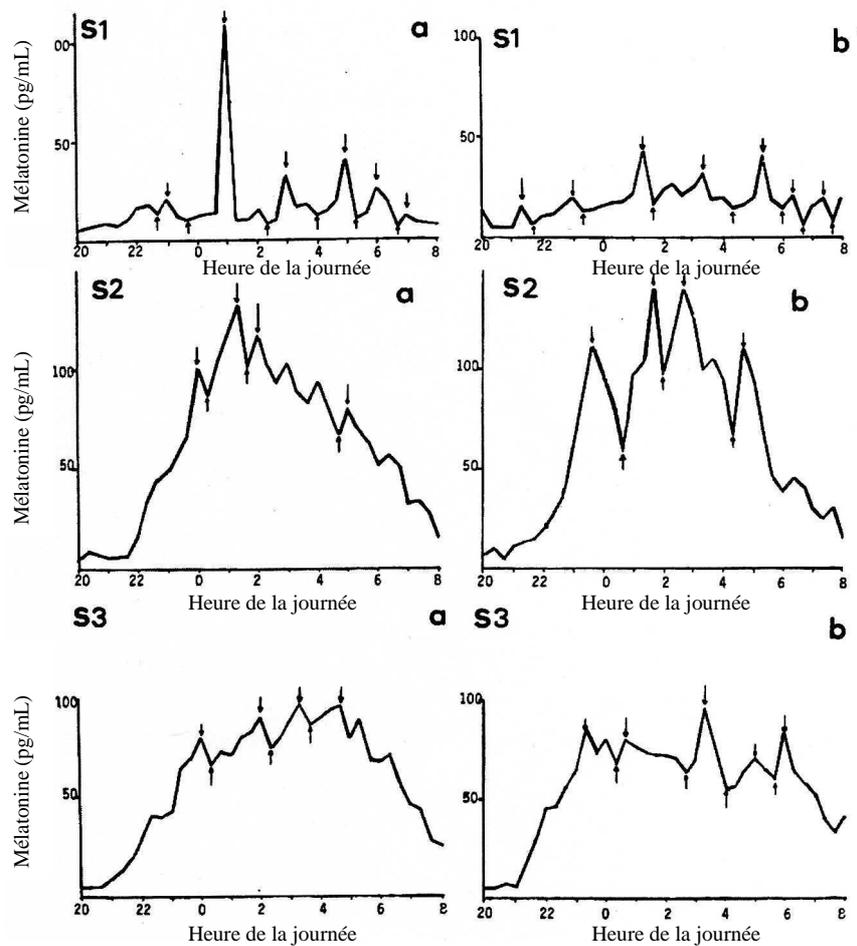


Figure 6 : Profils journaliers de la mélatonine plasmatique chez trois sujets (S1, S2, S3) déterminés à une semaine d'intervalle (a et b) [20]

Les variations interindividuelles sont probablement dues à des différences de métabolisation. Certaines personnes métaboliseraient plus rapidement la mélatonine, présentant alors de faibles taux plasmatiques de mélatonine, sans pour autant que cela soit pathologique [21].

Les différences morphologiques pourraient, sans doute, elles aussi, expliquer les variations interindividuelles observées, toutefois les résultats obtenus au cours de plusieurs études diffèrent. Certains décrivent une relation inverse entre la taille, le poids ou l'index d'obésité (taille/poids²) et la sécrétion de mélatonine nocturne. Cependant, d'autres ont montré une relation positive entre la taille et/ou le poids et la production de mélatonine nocturne [22]. Ces divergences sont probablement le résultat de variations entre groupes cliniquement différents. De même, le fait que la sécrétion de mélatonine semble plus importante chez la femme que chez l'homme, semble être dû à la taille plutôt qu'au sexe, car cette différence disparaît après l'ajustement de ce paramètre.

1.3.3.4 Variations au cours de la vie

Il existe également une variation de la sécrétion de la mélatonine avec l'âge. Le fœtus est exposé aux variations circadiennes de la sécrétion maternelle, la mélatonine traversant librement la barrière placentaire [23]. Vers la 26^{ème} semaine de gestation, la glande pinéale commence à synthétiser de la mélatonine. Les quantités sont alors 10 fois plus faibles que chez l'enfant. Cependant, on ne note pas de différence de production entre le jour et la nuit [24].

Pendant les trois premiers mois de vie, la glande pinéale sécrète activement de la mélatonine. Toutefois, on n'observe pas alors de variations en fonction de l'intensité lumineuse. Le rythme de sécrétion de la mélatonine est cependant dit « ultradien », car s'il n'est pas rythmé par l'intensité lumineuse, il est rythmé en revanche au sein d'une journée ou d'une même nuit. C'est entre 3 et 4 mois qu'apparaît la sécrétion rythmique circadienne de mélatonine. Les prématurés ont une rythmicité retardée par rapport à celle des enfants nés à terme, mais ils normalisent leur sécrétion si l'obscurité est maintenue la nuit pendant 5 à 8 semaines [24].

Puis, le taux plasmatique de mélatonine augmente rapidement jusqu'à l'âge de 3 à 5 ans, pouvant alors atteindre 200 pg/mL environ. Ensuite, on observe une chute constante des concentrations plasmatiques nocturnes jusqu'à l'adolescence [24]. À l'âge adulte, on retrouve des taux généralement compris entre 100 et 130 pg/mL. Cependant, le déclin se poursuit de façon plus modéré tout au long de la vie, avec une tendance à l'avance ou au retard de phase. Chez la personne âgée, l'abaissement des concentrations plasmatiques de mélatonine est probablement lié à une altération du système de synthèse de la mélatonine ou à une perturbation de la phase du rythme [25] (Figure 7).

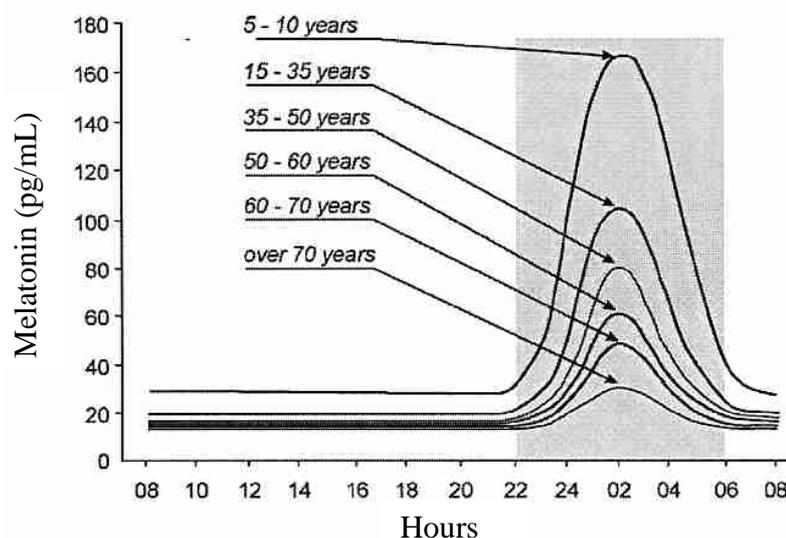


Figure 7 : Sécrétion de la mélatonine selon le stade de la vie [26]

1.3.3.5 Variations pathologiques

Certaines pathologies peuvent aussi entraîner des variations de la sécrétion de mélatonine. Chez les aveugles on retrouve notamment une désynchronisation de la sécrétion de mélatonine avec l'environnement. De même, dans le syndrome de Smith-Magenis (syndrome dû à la perte d'une fraction du chromosome 17 et caractérisé par une malformation faciale, une petite taille, une hypotonie précoce, un retard mental, ainsi qu'une hyperactivité avec déficit de l'attention et auto-agressivité), on observe une inversion du rythme circadien de la mélatonine [27]. Lors de dépressions graves le taux de mélatonine diminue, tandis qu'un décalage de sécrétion par rapport au rythme jour-nuit peut être observé en cas de décalage horaire, ainsi que dans les syndromes d'avance et de retard de phase. Enfin, une dysrégulation des rythmes circadiens peut également être d'origine lésionnelle ou tumorale (par exemple, la sécrétion de mélatonine peut être inhibée par une tumeur de la glande pinéale) [24].

1.3.4 Contrôle de la production de mélatonine

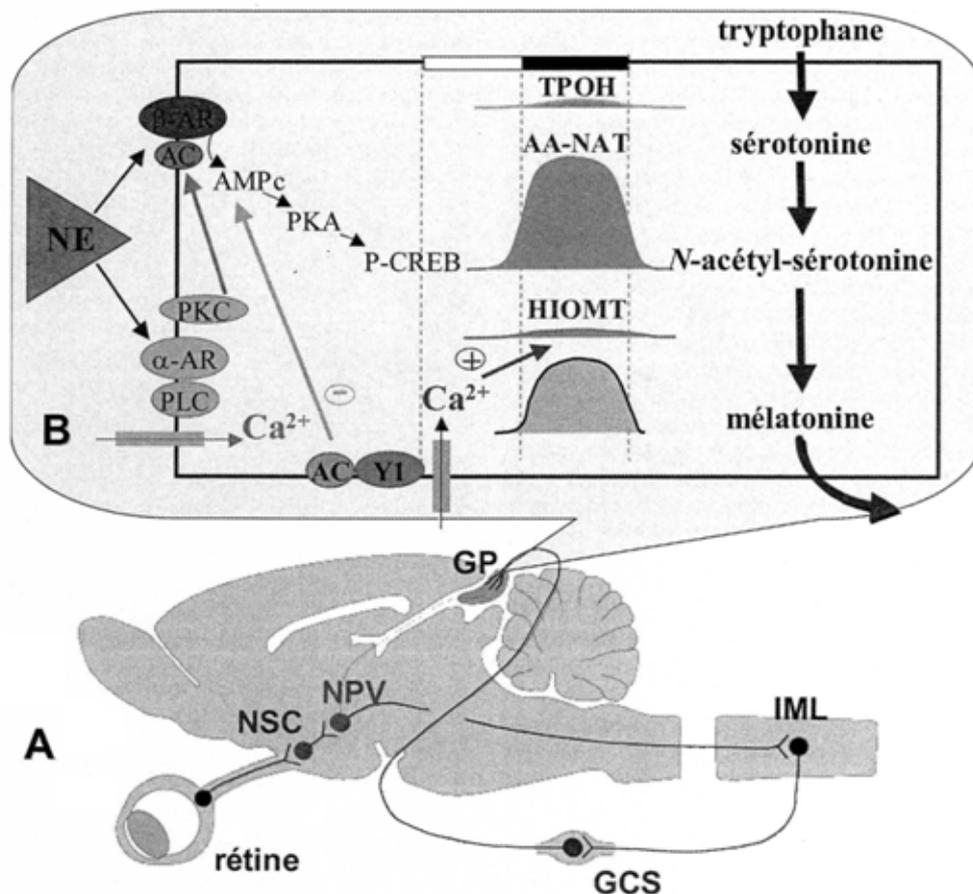
1.3.4.1 Voie rétino-hypothalamo-hypophysaire [2] [14] [18]

Comme nous l'avons précisé auparavant (paragraphe 1.3.2), l'activité de la sérotonine N-acétyl-transférase est fortement régulée par l'alternance lumière/obscurité. Les informations lumineuses qui régulent son activité parviennent tout d'abord au niveau de la rétine. Les photorécepteurs rétiniens (distincts de ceux impliqués dans le système visuel classique) convertissent alors la lumière en signaux électriques, qui sont transmis aux noyaux suprachiasmatiques (NSC) par l'intermédiaire de fibres rétinohypothalamiques issues des cellules ganglionnaires (cellules à mélanopsine [28]) de la rétine. Les NSC, également appelés « horloge interne » de l'organisme des mammifères, jouent le rôle de pacemaker générateur des rythmes circadiens. Ces derniers sont innervés par d'autres fibres qui libèrent des neuropeptides tels que le VIP. De même, différentes substances, dont la sérotonine, modifient leur activité.

L'information issue du noyau suprachiasmatique est ensuite transmise au noyau paraventriculaire de l'hypothalamus par l'intermédiaire de projections GABAergiques, VIPergiques et vasopressinergiques (*Figure 8A*). Puis, le signal est véhiculé par des fibres ocytocinergiques et vasopressinergiques au tractus intermédiolatéral de la moelle épinière thoracique haute. Suite à cela, les fibres préganglionnaires cholinergiques font synapse sur le ganglion sympathique cervical supérieur (GCS). A ce niveau, l'acétylcholine est le principal neuromédiateur. Toutefois, le VIP, la somatostatine, le peptide histidine isoleucine (PHI) et le calcitonine-gene related peptide (CGRP) semblent eux aussi jouer un rôle au niveau du GCS.

Finally, the sympathetic postganglionic fibers from the GCS innervate the pineal gland. According to the information that reaches the pineal gland at the level of the adjacent nerve endings to the pinealocytes, the synthesis of melatonin is activated or inhibited [14].

Secondary pathways, including the innervations of the raphe and of the IGL on the NSC, also participate in the transmission of the photoperiodic message. The activity of these last ones is directly modulated by light.



A = Voie nerveuse multisynaptique véhiculant l'information lumineuse depuis la rétine jusqu'à la glande pinéale.

B = Voie de synthèse et de régulation de la mélatonine dans la glande pinéale : la NAT principale enzyme limitante est activée uniquement la nuit par la NE conduisant à un pic de sécrétion nocturne

AC : adénylate cyclase ; AA-NAT : aryl-alkyl-N-acétyl-transférase ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; α -AR : récepteur α -adrénergique ; β -AR : récepteur β -adrénergique ; Ca^{2+} : calcium ; GCS : ganglion cervical supérieur ; GP : glande pinéale ; HIOMT : hydroxy-indole-O-méthyl-transférase ; IML : colonne intermédiolatérale ; NE : norépinéphrine ; NPV : noyau paraventriculaire ; NSC : noyau suprachiasmatique ; P-CREB : forme phosphorylée de la protéine se liant à l'élément de réponse génique de l'AMPc ; PKA : protéine kinase dépendante de l'AMPc ; PKC : protéine kinase dépendante du calcium ; PLC : phospholipase de type C activée par les protéines Gq/11 ; TPOH : tryptophane hydroxylase ; Y1 : récepteur au neuropeptide Y de type I

Figure 8 : Voies de synthèse et régulation de la sécrétion de mélatonine [22]

1.3.4.2 Rôle de la noradrénaline

La libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses du système sympathique et la production de mélatonine sont étroitement couplées comme l'a démontré une étude réalisée sur la glande pinéale de rat par microdialyse. Lorsque la production de noradrénaline diminue, on observe aussitôt après une baisse de la production de mélatonine, tandis que l'augmentation de la production de noradrénaline provoque le phénomène inverse [29] (Figure 9).

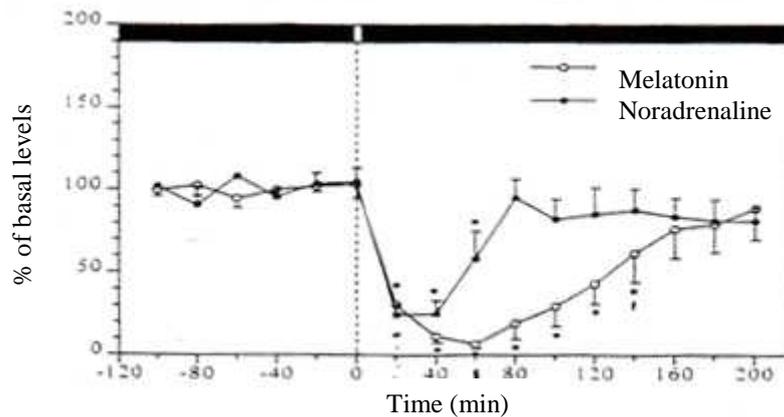


Figure 9 : Effet d'un flash lumineux d'une minute au milieu de la nuit sur la libération de noradrénaline pinéale et sur la production de mélatonine [29]

En effet, la lumière et l'obscurité exercent principalement leur influence sur l'activité de l'épiphyse par l'intermédiaire de la noradrénaline (= norépinéphrine ou NE sur Figure 8B). Ainsi, le jour, la lumière inhibe-t-elle l'activité du noyau suprachiasmatique, empêchant alors ce dernier d'activer le système sympathique, ce qui provoque un arrêt de la libération de noradrénaline et donc parallèlement de la synthèse de mélatonine [2].

Puis, physiologiquement, lorsque la nuit tombe, la noradrénaline est libérée par les terminaisons sympathiques [2] et stimule les récepteurs adrénergiques α et β_1 présents sur les pinéalocytes (Figure 8B). La stimulation des récepteurs β_1 entraîne l'activation du système adényl cyclase AMP cyclique (AC). L'augmentation rapide et importante du taux d'AMP cyclique (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 protein) en P-CREB. Celui-ci va alors activer les gènes *aa-nat*, *hiomt*, *tpoh* et *icer* (inductible cAMP early repressor) en se liant aux sites cAMP-response elements (CRE) de l'ADN, et particulièrement au NAT-CRE [30]. Cela conduit à une augmentation de l'expression des gènes codant pour la sérotonine N-acétyl-transférase (NAT), l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) et l'ICER. La traduction des ARNm en molécules enzymatiques actives permet la production rapide de mélatonine [31] [32].

Parallèlement, la stimulation de la transcription de la NAT et de l'HIOMT par la noradrénaline, permet de réguler l'expression du gène *aa-nat*. En effet, le P-CREB va activer le gène *cAMP response element modulator (crem)*, permettant ainsi la production de la protéine ICER, puissant inhibiteur des gènes activés par l'AMPc. Celle-ci va se lier de façon similaire au P-CREB, au NAT-CRE et au HIOMT-CRE, et inhiber fortement la transcription des gènes *aa-nat* et *hiomt* [33].

En seconde partie de nuit, les concentrations élevées de noradrénaline vont entraîner une augmentation de l'expression des ARNm d'ICER. Le pic ainsi obtenu précède le déclin de l'activité de la NAT et du pic de sécrétion de la mélatonine. De plus, ICER possède la capacité d'autoréguler le promoteur de sa propre transcription grâce à une boucle de feedback négative. Les taux d'ARNm d'ICER vont alors subir des variations étroitement liées aux variations circadiennes de la mélatonine. ICER est donc considéré comme le modulateur principal de l'activité de la NAT, lui imposant une rythmicité de 24 heures [32].

La régulation de l'activité de la NAT et de l'HIOMT dépend donc d'une balance entre la phosphorylation et la déphosphorylation du CREB, ainsi que d'une interaction entre les différents facteurs de transcription se liant au NAT-CRE et au HIOMT-CRE [30]. Le P-CREB se lie plus facilement au CRE des gènes dépendant de l'AMPc que la protéine ICER. Ceci explique pourquoi il faut plusieurs heures pour le gène *crem* surmonte l'impact transcriptionnel du P-CREB. C'est seulement en fin de nuit que l'accumulation d'ICER déplace le P-CREB du NAT-CRE et du HIOMT-CRE entraînant ainsi l'arrêt de la transcription des enzymes. La balance entre ICER et P-CREB varie de manière parallèle au rythme de production de la mélatonine [33].

1.3.4.3 Rôle du calcium

Il semble que le calcium possède une action synergique avec l'AMPc dans la production de mélatonine. Comme nous l'avons vu précédemment, la noradrénaline stimule également les récepteurs α_1 -adrénergiques couplés à une protéine G_s (Figure 8A). Cette dernière va activer une phospholipase C (PLC), entraînant l'hydrolyse du phosphatidylinositol (PI) en inositol phosphate (IP) et diacylglycérol (DAG). Ceci provoque alors une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium [34]. Celui-ci active la protéine kinase C (PKC), qui se joint ensuite à la protéine G_s pour activer de manière optimale l'AC. Le calcium libéré agit de concert avec l'AMPc produit par l'AC, probablement au niveau des protéines kinases, pour potentialiser la synthèse d'ARNm codant pour la NAT induite par la stimulation des récepteurs β_1 [14]. Cependant, ce rôle n'a été démontré que chez l'animal.

Des études réalisées sur les cellules pinéales de poussin ont permis de mettre en évidence, que les concentrations en calcium et en calmoduline mesurées durant la nuit avaient une influence sur la stimulation de la production de mélatonine par l'AMPc [35]. Effectivement, l'utilisation d'un chélateur de calcium (EDTA), permet de diminuer les différences de stimulation de la production de mélatonine par l'AMPc entre le jour et la nuit. De même, l'utilisation d'un antagoniste de la calmoduline : le calmidazolium, et d'un antagoniste calcique : la nifédipine, inhibe la sécrétion nocturne de mélatonine, sans que l'on observe de conséquence sur la sécrétion diurne. Cela permet de conclure, que si seule la stimulation par l'AMPc est suffisante pour induire la production de mélatonine, l'augmentation de la concentration nocturne de calcium, via les récepteurs α_1 -adrénergiques, permet d'amplifier les différences de stimulation entre le jour et la nuit. Comme nous venons de le voir auparavant, l'augmentation de calcium pourrait activer l'adénylate cyclase calcium/calmoduline dépendante, et entraîner l'élévation du taux d'AMPc intracellulaire. L'augmentation conjointe de l'AMPc et du calcium stimulerait alors de façon optimale la NAT, et par conséquent la synthèse de mélatonine nocturne.

On a d'abord pensé que l'influx du calcium observé dans les cellules pinéales du poussin était dû à des canaux calciques de types L. Néanmoins, des chercheurs américains ont découvert dans ces cellules un canal cationique perméable au calcium, actif la nuit mais rarement observé le jour [36]. Il s'agit du canal ILOT (Long Open Time), qui comme son nom l'indique possède un temps d'ouverture long, qui perdure malgré l'absence de calcium ou de nucléotides cycliques. Il est perméable au calcium et non sélectif. Il n'est pas voltage-dépendant, ni activé par le calcium, la mélatonine ou par d'autres messagers cytosoliques. Bien que les mécanismes moléculaires qui contrôlent son ouverture restent inconnus, ce canal pourrait être responsable de l'augmentation de la concentration nocturne du calcium. De plus, dans les cellules pinéales de poussin on retrouve tous les éléments d'un système circadien (voie d'entraînement photoréceptrice, oscillateur circadien, voie de régulation de la synthèse de la mélatonine) [37]. Il est donc possible qu'au sein de celle-ci, l'horloge circadienne contrôle la synthèse de mélatonine, non pas en agissant directement sur le taux de calcium ou d'AMPc, mais en régulant l'activité des canaux ILOT, soit par phosphorylation, soit par modulation de leur niveau d'expression. Pour conclure on peut supposer que les canaux ILOT aient également un rôle dans d'autres systèmes oscillateurs circadiens incluant ceux du noyau suprachiasmatique, peut-être chez l'Homme.

1.3.4.4 Synthèse sur l'axe de régulation

Suite à son passage par les NSC, le message photique parvient à la glande pinéale sous la forme d'une sécrétion noradrénergique émise par les ganglions cervicaux supérieurs. Puis l'activation des récepteurs α_1 et β_1 entraîne la production de mélatonine via deux messagers secondaires : l'AMPC et le Ca^{2+} . En effet, l'AMPC provoque alors une augmentation de l'expression de la NAT, phénomène amplifié par l'élévation de la concentration en Ca^{2+} (Figure 10).

La lumière est donc le principal régulateur de cet axe. On observe également une régulation interne au sein des pinéaloctes qui se met en place la nuit, parallèlement à la synthèse de mélatonine. Il s'agit de la protéine ICER qui a la capacité d'inhiber la voie principale de synthèse de la mélatonine. De même, il existe un rétrocontrôle négatif de la mélatonine sur les noyaux suprachiasmatiques dont les cellules possèdent des récepteurs à la mélatonine [18].

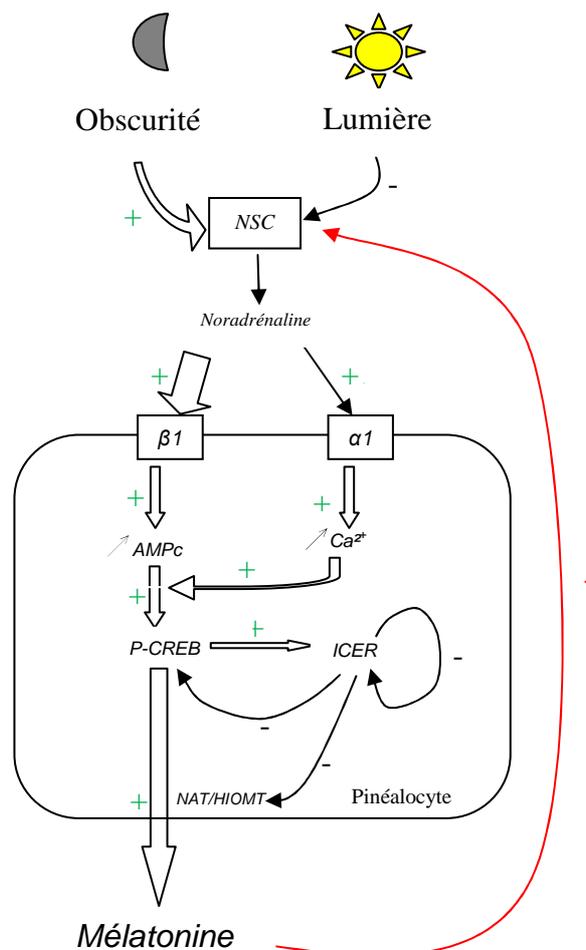


Figure 10 : Les principales voies régulant la synthèse de la mélatonine

Enfin toute perturbation à un niveau quelconque de l'axe de régulation entraîne de façon non spécifique une altération de la sécrétion de mélatonine. Ce phénomène est notamment observé dans certaines sympathalgies comme l'algie vasculaire de la face : il y a alors une avance de phase de la sécrétion de mélatonine (celle-ci a lieu avant son heure habituelle), associée à une diminution de l'amplitude. De même dans les dysautonomies diabétiques, l'amplitude du rythme de mélatonine est réduite [18].

1.3.4.5 Facteurs influençant la sécrétion de mélatonine

Plusieurs facteurs externes peuvent jouer un rôle sur la production de la mélatonine. Certains vont ainsi inhiber cette sécrétion, tandis que d'autres vont la stimuler (*Tableau I*).

Facteurs externes	Influence sur la sécrétion
Hiver	+/-
Eté	+/-
Apport calorifique externe	+
IRS	+
Neuroleptiques	+
Bêtabloquants	-
Benzodiazépines	-
AINS	-
Caféine	-
Alcool	-
Tabac	-
Lumière intense	-
Champs magnétiques	-

Tableau I : Facteurs externes influençant la sécrétion de mélatonine [1]

1.3.4.5.1 La lumière

Comme nous l'avons vu précédemment, la lumière est un inhibiteur de la sécrétion de mélatonine. Néanmoins, en fonction de l'heure d'exposition à la plage lumineuse elle peut également avoir un effet synchroniseur.

Les expériences réalisées sur des animaux exposés à une lumière continue entraînent l'interruption de la synthèse rythmique de mélatonine, tandis que celles effectuées en obscurité continue ne provoquent aucune modification du rythme endogène. De façon similaire, une étude réalisée chez quatre hommes sains âgés de 22 à 35 ans a démontré que lorsqu'on inverse les périodes lumineuses et celles d'obscurité entre le jour et la nuit, le pic de sécrétion de mélatonine est alors observé pendant la journée (*Figure 11*) [38].

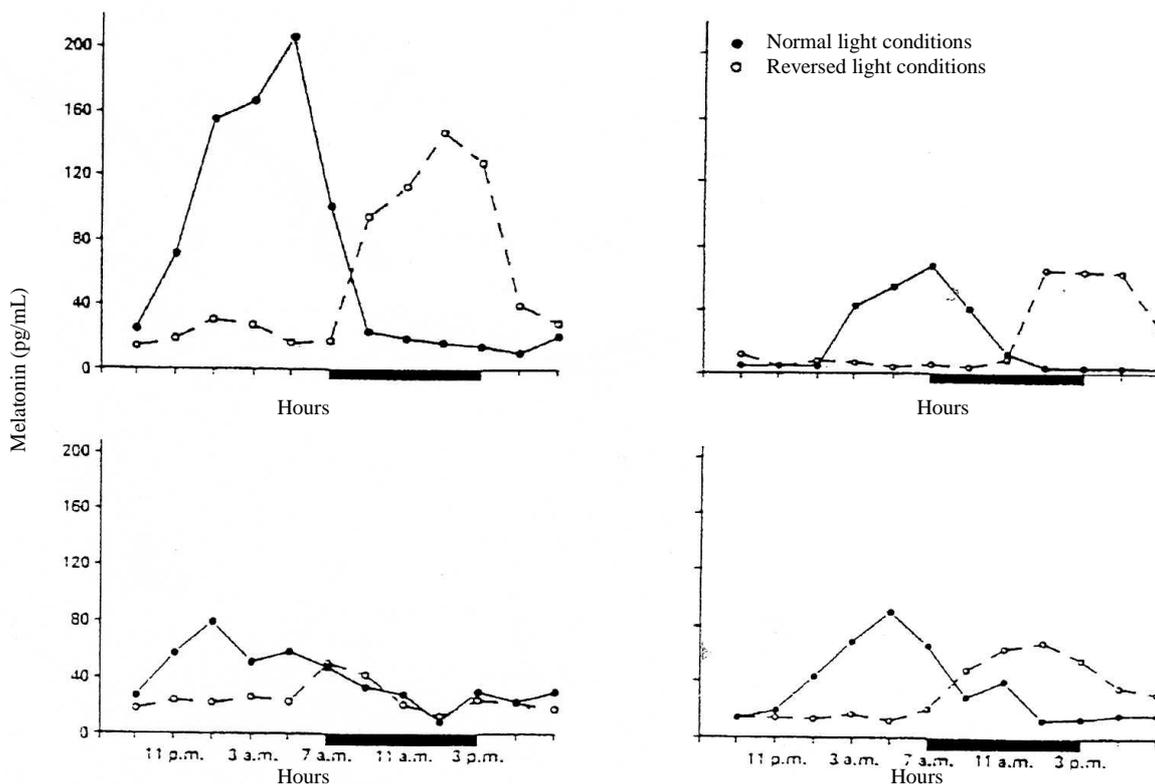


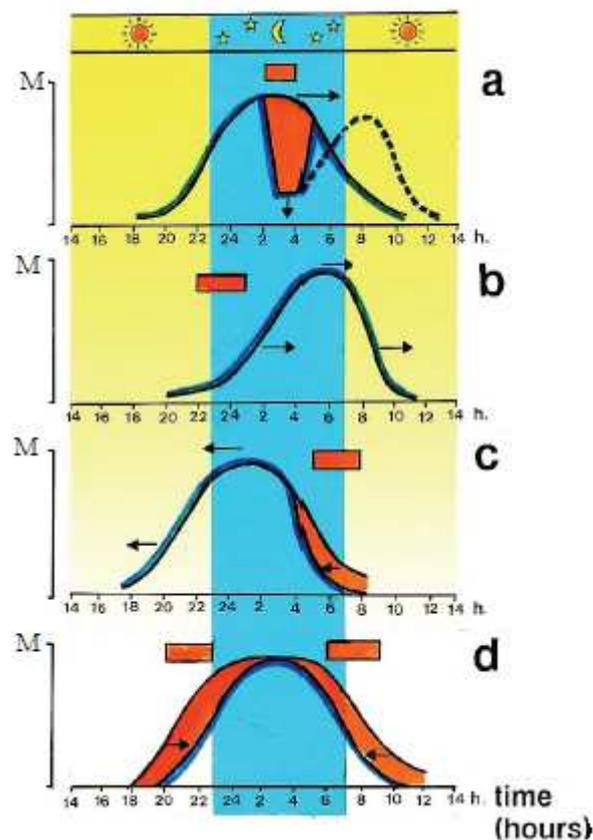
Figure 11 : Concentrations en mélatonine plasmatique chez 4 hommes de 22 à 35 ans vivant dans des conditions lumineuses normales ou inversées [38]

Chez l'Homme, la lumière exerce donc un effet inhibiteur sur la sécrétion de mélatonine, et de brèves phases lumineuses suppriment de manière abrupte sa production. Ce phénomène dépend de trois facteurs. Tout d'abord, l'intensité lumineuse administrée doit être suffisante (2500 lux environ). Ainsi, commence-t-on à percevoir une inhibition à partir d'une intensité comprise entre 300 et 500 lux [1], puis au-delà l'effet est « dose-dépendant ». De la même manière, la durée d'exposition doit être suffisamment prolongée : 1 à 2 heures minimum de lumière vive (supérieure à 50 000 lux). Une durée plus longue n'a pas d'effet supresseur supplémentaire sur la concentration de mélatonine plasmatique. Enfin, l'inhibition dépend aussi de la longueur d'onde de la radiation incidente : la lumière verte étant la plus active alors que la lumière rouge est sans effet sur l'Homme [18]. Il a également été mis en évidence que les femmes semblent plus sensibles que les hommes [20].

Des facteurs physiologiques et posturaux semblent aussi jouer un rôle sur la quantité de lumière reçue. C'est le cas notamment de la qualité spectrale de la vision, de la dilatation pupillaire, de la localisation et de la sensibilité des photorécepteurs de la rétine impliqués dans les voies de synthèse de la mélatonine, ainsi que du degré d'opacification du cristallin. De même, le taux de lumière perçue peut varier en fonction de l'ouverture des yeux, des mouvements céphaliques et de la motricité oculaire. Ceci explique pourquoi les mal-voyants

présentent des degrés variables de trouble de la sécrétion de la mélatonine en fonction du degré de perte visuelle. En effet, comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe 1.3.4), la lumière peut être perçue par des photorécepteurs différents de ceux impliqués dans la perception visuelle, c'est la raison pour laquelle certains non voyants avec atteinte rétinienne conservent une inhibition de la sécrétion de mélatonine induite par la lumière.

Sur la *Figure 12a* on observe qu'après administration à un sujet d'un éclairage nocturne plusieurs nuits consécutives, la sécrétion de mélatonine n'est plus inhibée mais est décalée de quelques heures vers le matin. Il s'agit d'un retard de phase. De même, une administration vespérale de la plage lumineuse entraîne un retard de phase (*Figure 12b*). A l'inverse, sur la *Figure 12c* les sujets ont été exposés à une intensité lumineuse de 3000 lux entre 3 heures et 9 heures du matin. On constate cette fois une avance de phase, qui illustre l'effet synchroniseur de la lumière naturelle ou artificielle sur la sécrétion de mélatonine. [18]



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

Figure 12 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine [39]

Précédemment (paragraphe 1.3.3.2), nous avons montré que les variations de la longueur du jour en fonction des saisons avaient une influence sur l'intensité du pic de sécrétion nocturne de la mélatonine : celui-ci étant d'autant plus élevé que l'exposition diurne à la lumière a été intense. Parallèlement, lorsque la période d'obscurité s'allonge, la durée de la synthèse nocturne de l'hormone augmente, tout comme la phase de sommeil des animaux diurnes. Chez certaines espèces, ces modifications dans la durée de sécrétion de la mélatonine sont très importantes, puisqu'elles servent d'intermédiaires à l'induction photopériodique de la reproduction, ainsi qu'à d'autres phénomènes saisonniers récurrents [40].

Chez l'Homme, les résultats divergent selon les auteurs. En effet, l'éclairage artificiel (300 à 500 lux) exerce probablement un effet de masquage, même si certains prétendent qu'il n'entraîne une modification de la production de mélatonine qu'à haute intensité. Une première étude réalisée en Finlande par Kaupila a mis en évidence un élargissement du pic de sécrétion de la mélatonine d'une durée de 2 heures durant la période hivernale, par rapport à la période estivale. De plus, bien que sous nos latitudes les modifications de la photopériode soient moins marquées, et que depuis 1976 un changement d'heure légale ait été mis en place au printemps et en automne, un phénomène similaire a été observé. Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé de tels changements [18].

Au cours d'une seconde étude, une photopériode conventionnelle d'été (16 heures de lumière / 8 heures d'obscurité) a été recrée à l'aide d'une lumière artificielle pendant une semaine. Puis, suite à cela, on a simulé une photopériode conventionnelle d'hiver (10 heures de lumière / 14 heures d'obscurité) pendant 4 semaines. Cette expérience a été réalisée en été sur 8 volontaires sains. A la fin de chaque période, le profil de sécrétion de la mélatonine a été mesuré pendant 24 heures, au cours desquelles les sujets restaient continuellement éveillés, soumis à une lumière d'intensité inférieure à 50 lux, afin de percevoir d'éventuels changements persistants dans l'organisation du rythme endogène, en évitant l'influence de la présence ou non de lumière. Les résultats obtenus ont démontré que chez l'Homme, tout comme chez les animaux, l'exposition à une photopériode plus courte entraîne une augmentation de la durée de sécrétion nocturne de la mélatonine, ainsi que de la durée du sommeil [41].

1.3.4.5.2 *La chaleur*

« D'après Reiter, l'augmentation de la température corporelle obtenue chez des volontaires ayant pris un bain chaud, génère parallèlement l'élévation du taux plasmatique de la mélatonine » [1]. Cela expliquerait pourquoi le fait de prendre un bain chaud avant le coucher favorise l'endormissement. Ainsi, la mélatonine semble-t-elle jouer un rôle assez

important dans les mécanismes de thermorégulation, mais cette voie demande à être explorée plus en profondeur.

1.3.4.5.3 L'alimentation

Comme nous l'avons précisé dans l'introduction à cette première partie, il a été mis en évidence que certains aliments comme les tomates, les bananes, les concombres, les noix, le gingembre, le riz, le maïs, l'avoine, l'orge,... contiennent des quantités non négligeables de mélatonine. La quantité de mélatonine contenue au sein de ces derniers est cependant très faible, c'est pourquoi il faudrait en ingérer plusieurs kilogrammes (10 kg de tomates environ) pour obtenir un pic plasmatique comparable à celui observé au cours de la nuit [1]. Néanmoins, en ce qui concerne les noix il semblerait qu'elles puissent être une source importante de mélatonine. En effet, une étude réalisée en 2005 par des chercheurs du Health Science Center de l'Université du Texas, montre que la consommation de noix par des rats entraîne chez ces derniers une multiplication par trois des concentrations plasmatiques de mélatonine par rapport aux rats témoins [5].

Enfin, les aliments contenant du tryptophane : noix de soja, foie de poulet, graine de citrouille, dinde, arachide, lait,... peuvent aussi influencer sur la synthèse de la mélatonine étant donné qu'il est le précurseur de cette dernière [1].

1.3.4.5.4 Les médicaments et substances psychoactives

Certains médicaments peuvent aussi stimuler la production de mélatonine : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les neuroleptiques ; ou la diminuer : les bêtabloquants, les benzodiazépines, les AINS.

De même, certaines études ont mis en évidence que la sécrétion nocturne de mélatonine est diminuée par la caféine, l'alcool et le tabac.

1.3.4.5.4.1 Neurotransmetteurs classiques

1.3.4.5.4.1.1 La noradrénaline

Comme nous l'avons vu précédemment la synthèse de la mélatonine est dépendante d'une innervation pinéale sympathique. Des études réalisées chez le rat ont démontré que les médicaments possédant un effet sympathomimétique, c'est-à-dire les agonistes des récepteurs adrénergiques α et β , comme la noradrénaline et l'isoprotérénol, augmentent la production de mélatonine [42]. A l'inverse, les médicaments antagonistes des récepteurs α et β possèdent un effet inhibiteur, et entraînent donc une diminution de la sécrétion de mélatonine.

Or, parmi les effets secondaires des β -bloquants sont répertoriés des troubles du système nerveux central qui peuvent être caractérisés par des troubles du sommeil. Une étude a donc été réalisée afin de savoir s'il y avait un lien entre les perturbations du sommeil observées, et l'action des β -bloquants sur la diminution de la production de mélatonine. Trois β -bloquants ont été utilisés : l'aténolol, le propranolol et le métoprolol. Après un mois de traitement, on observe une diminution de l'excrétion urinaire nocturne de mélatonine. Néanmoins, celle-ci n'est significative qu'avec le métoprolol. De plus, avec ce principe actif, les troubles du sommeil sont plus importants (cauchemars,...), avec une relation claire entre le pourcentage de nuits perturbées et la baisse de l'excrétion de la mélatonine. Il semble donc qu'il existe bien une corrélation entre les troubles du sommeil observés lors d'un traitement par β -bloquants et leur action sur la diminution du taux de mélatonine [43].

1.3.4.5.4.1.2 Autres neuromédiateurs

En activant les récepteurs β_1 et α_1 , la noradrénaline stimule la libération de sérotonine. Une fois libérée au niveau extracellulaire, cette dernière est en partie stockée par les terminaisons nerveuses présynaptiques. L'activation des récepteurs 5-HT₂ présents au niveau pinéal permettrait de potentialiser la sécrétion de mélatonine induite par stimulation β_1 . *In vitro*, la sérotonine amplifie également l'action de la sérotonine N-acétyl-transférase [21].

Chez le rat et le poulet, des études ont démontré que la dopamine joue également un rôle dans l'inhibition de la synthèse de mélatonine, par l'intermédiaire des récepteurs D₄ localisés au niveau des cellules photoréceptrices de la rétine. Ainsi, les neuroleptiques et les antagonistes dopaminergiques provoquent-ils une augmentation du taux de mélatonine au sein de l'épiphyse [44].

De même, le système GABAergique possède une action inhibitrice sur la production de mélatonine. En effet, il a été démontré que l'administration chez l'Homme de benzodiazépines (diazépam, flunitrazépam), agissant au niveau des récepteurs GABA localisés dans l'épiphyse, entraîne une diminution de l'activité de la sérotonine N-acétyl-transférase [45].

1.3.4.5.4.2 Neuropeptides

La substance P ainsi que le neuropeptide Y, inhibent la libération présynaptique de la noradrénaline et donc la stimulation β_1 de l'activité de la sérotonine N-acétyl-transférase, régulant ainsi la synthèse de la mélatonine. Il a également été démontré que le neuropeptide Y stimulerait l'activité de l'HIOMT et pourrait jouer un rôle dans la régulation annuelle de l'activité métabolique de l'épiphyse. L'acétylcholine agirait quant à elle par activation

postsynaptique du système glutamatergique, et exercerait ainsi un contrôle négatif sur l'épiphyse. Enfin, l'adénosine semble provoquer une augmentation de la synthèse de mélatonine [14] [46].

D'autre part, la caféine étant un antagoniste des récepteurs à l'adénosine de type A2b, elle diminuerait les taux de mélatonine nocturne. Néanmoins, une étude a démontré qu'au contraire, elle augmente les taux de mélatonine. Ce phénomène pourrait être dû à l'intervention d'une même enzyme : le cytochrome P450 1A2, dans le métabolisme de la caféine et de la mélatonine, entraînant alors une augmentation du taux sanguin de mélatonine après la prise de caféine [47].

De même, le VIP régulerait la synthèse et la libération de mélatonine. La lumière modulerait ces effets, suggérant un rôle dans la transmission de l'information lumineuse à la glande pinéale. Le PACAP (pituitary adénylate cyclase-activating polypeptide) aurait un rôle similaire, et le PHI (peptide histidine isoleucine) stimulerait quant à lui, l'activité de la sérotonine N-acétyl-transférase ainsi que la production de mélatonine [14].

1.3.4.5.4.3 Neurohormones

Il existe également des hormones capables de stimuler la synthèse de mélatonine. Ainsi, la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone ou GnRH) a-t-elle montré un léger effet stimulant sur la sécrétion de mélatonine. Cette action a été observée sur des glandes pinéales de rat, et ceci, même en l'absence de noradrénaline, tandis que la GHRH (Somatocrine) et la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone ou Thyroliberine) n'ont eu aucune action. De façon similaire, la somatostatine habituellement inhibitrice, et l'ocytocine, potentialisent l'effet de la noradrénaline [40].

Chez le rat, la vasopressine présente tout comme la mélatonine, des variations saisonnières et nyctémérales. Cette hormone possède elle aussi, un effet potentialisateur sur la production de mélatonine par une action sur la sérotonine N-acétyl-transférase via une stimulation β -adrénergique. Ce phénomène peut-être expliqué par l'existence de neurones à vasopressine innervant la glande pinéale (paragraphe 1.3.1), et par la présence au niveau de la membrane pinéale de récepteurs à la vasopressine du sous-type V_{1a} hautement spécifiques [48].

1.3.4.5.4.4 Alcool

En ce qui concerne l'alcool, il semble qu'une ingestion aiguë, le soir, inhiberait la sécrétion nocturne de mélatonine chez les sujets sains. L'absorption de 0,5 g à 1 g d'alcool

par kilogramme (soit pour un homme de 75 kg environ une bouteille de vin de 75 cL à 12,5% (≈ 75 g d'alcool)), réduirait l'élévation de la mélatonine nocturne d'environ 60% jusqu'à minuit. Puis, plus tard dans la nuit, la réduction serait « dose-dépendante ». Ce phénomène serait dû à une « down-régulation » des récepteurs β -adrénergiques pinéaux, provoquée par l'augmentation du tonus noradrénergique. De plus, l'éthanol inhiberait la fonction pinéale par stimulation des récepteurs au GABA [49]. Chez certains éthyliques chroniques, une diminution de la fonction pinéale a effectivement été décrite, avec atteinte du système nerveux central (syndrome de Korsakoff) [50].

On peut donc conclure que ce sont majoritairement les agonistes des récepteurs adrénergiques α et β comme la noradrénaline, qui jouent un rôle important dans la régulation de la sécrétion de la mélatonine via le système sympathique. La majorité des autres neurotransmetteurs, neuropeptides et neurohormones ne semble jouer qu'un rôle neuromodulateur.

1.3.4.5.5 *Champs magnétiques*

En 1993, une équipe de chercheurs a démontré que l'exposition au champ électromagnétique de basse fréquence (50 ou 60 Hz) pendant 6 semaines, peut entraîner des variations des concentrations de mélatonine dans la glande pinéale et le sang [51].

Suite à ces premiers résultats cette même équipe a effectué une seconde étude chez des rats. Ils les ont soumis de façon chronique à un champ magnétique circulairement polarisé d'une fréquence de 50 Hz et d'une intensité de 1 μ T (microtesla) pendant 6 semaines, et ont constaté à la fin de l'expérience, une diminution significative de la concentration de mélatonine nocturne, en relation avec une diminution de l'activité de la sérotonine N-acétyl-transférase. Une semaine après l'arrêt de l'exposition, la concentration en mélatonine est redevenue normale. Parallèlement, si les rats sont soumis à une exposition chronique (12 heures), il faut une intensité de 100 μ T pour ressentir l'effet du champ magnétique. L'apparition d'un effet à 1 μ T lors de l'exposition chronique peut être expliquée par la durée d'exposition, et semble donc correspondre à un effet cumulatif des champs magnétiques [51].

Suite à cette expérience deux hypothèses peuvent être posées concernant le mécanisme de cette magnétosensibilité. Soit il existe un effet direct des champs magnétiques sur la glande pinéale dû au courant électrique induit à l'intérieur du corps, soit c'est la rétine qui joue un rôle primordial dans la perception de champs géomagnétiques.

Or, au cours d'une étude réalisée sur des hommes sains volontaires, l'exposition nocturne, qu'elle soit intermittente ou continue, à un champ magnétique circulaire polarisé

d'une fréquence de 60 Hz et d'une intensité allant de 1 à 20 μT , n'a provoqué aucune variation du taux nocturne de mélatonine dans le sang [52] [53]. De même, lors d'une seconde étude américaine effectuée avec 30 sujets sains exposés pendant 4 nuits consécutives à une intensité de 28,3 μT , il n'y a pas eu de modification de la concentration urinaire en mélatonine, ni de celle de ses métabolites [54]. Suite à ces deux premières expériences, une troisième étude a été menée sur 15 personnes afin de chercher si une exposition chronique, c'est-à-dire pendant 1 à 20 ans, au travail ou à la maison, pouvait avoir un effet cumulatif et alors influencer la production de mélatonine. Les résultats obtenus ont permis de rejeter cette théorie, étant donné que le taux plasmatique de mélatonine, ainsi que le taux urinaire de 6-sulfatoxymélatonine, et le rythme circadien de sécrétion de la mélatonine sont restés inchangés [55]. Cependant, l'ensemble de ces expériences ne permet pas de savoir si une exposition d'une intensité plus élevée pourrait avoir une influence chez l'Homme. De plus, il faut savoir que contrairement à l'Homme, l'animal perçoit le champ magnétique, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'effet observé chez l'animal n'est pas retrouvé chez l'Homme.

1.3.4.5.6 *La mélatonine exogène*

Un apport exogène de mélatonine entraîne également une modification de la sécrétion physiologique. Nous avons vu précédemment (paragraphe 1.3.4.4), qu'il existait un rétrocontrôle négatif de la mélatonine sur le noyau suprachiasmatique, dont les cellules possèdent des récepteurs à la mélatonine. Néanmoins, ici ce n'est pas ce mécanisme qui est mis en jeu, mais un phénomène d'avance ou de retard de phase du rythme endogène en fonction de l'heure d'administration du stimulus exogène [18].

Lorsque l'on réalise une perfusion de 50 μg de mélatonine sur une courte durée (3 heures), cela induit un pic de mélatonine semblable au pic physiologique (quelques dizaines de pg/mL) observé durant la nuit. Néanmoins, quand l'administration de mélatonine a lieu en fin d'après-midi, elle provoque une avance de phase du pic de sécrétion physiologique dont l'intensité diminue légèrement, tandis que si l'administration a lieu en début de journée, elle entraîne un retard de phase du pic physiologique sans modification de son intensité (*Figure 13*). On obtient donc un effet inverse de celui observé avec la lumière. Ceci pouvant probablement être expliqué par un effet de la mélatonine exogène sur l'horloge circadienne. C'est aux alentours de 15 heures, que l'impact de la mélatonine sur la sécrétion physiologique s'inverse [18].

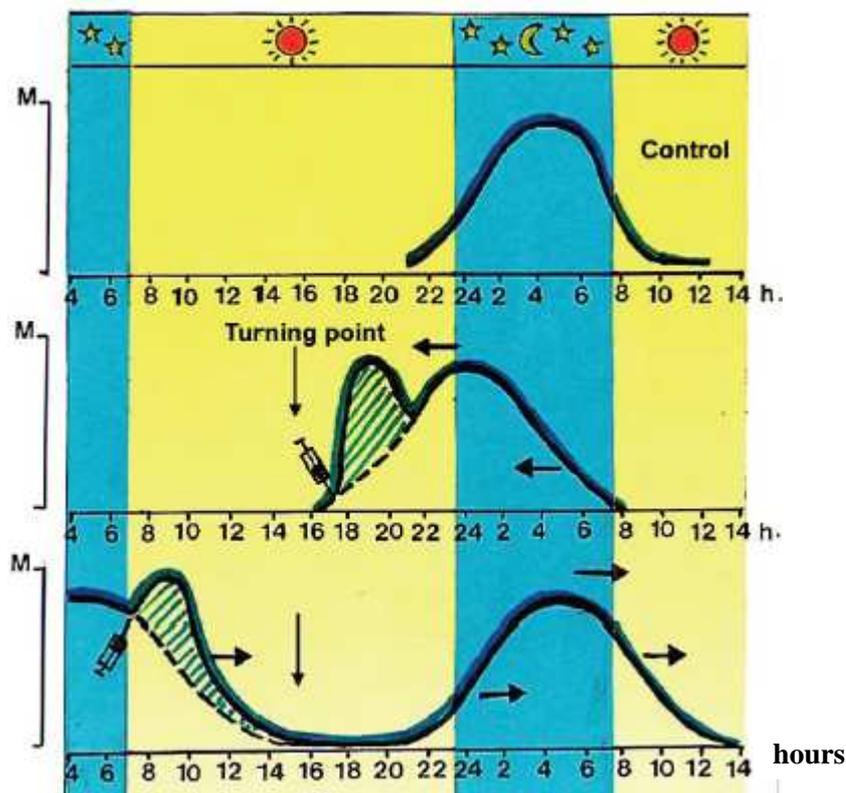


Figure 13 : Effet d'une perfusion de mélatonine sur la sécrétion endogène [39]

Une étude réalisée chez 7 volontaires sains a permis de confirmer cette action de la mélatonine sur sa propre sécrétion. En effet, l'avance de phase des rythmes journaliers du cortisol et de la mélatonine, ainsi que de la température corporelle minimale, induite par une exposition à la lumière vive (3000 lux) pendant 4 heures en seconde partie de nuit, a pu être clairement antagonisée par l'administration de mélatonine (1 mg une demi-heure avant, et 0,75 mg 120 minutes après le début de l'exposition) [56].

Cette capacité que possède la mélatonine d'influencer sa propre sécrétion est une notion très importante, puisque cela nous permettra de mieux comprendre dans la troisième partie de ce document, le potentiel thérapeutique de cette hormone pour le traitement des troubles du sommeil.

1.3.5 Distribution

Dans le plasma, la mélatonine circulante est principalement liée aux protéines plasmatiques (notamment à l'albumine sérique (70%) et dans une moindre mesure à l' α -1 glycoprotéine) [40].

La mélatonine est une molécule amphiphile qui possède à la fois des propriétés hydrophiles et lipophiles. Au niveau de l'estomac la mélatonine se trouve à un pH inférieur à

son pKa (Figure 14). Toutefois, même si la forme ionisée hydrophile se trouve en quantité plus importante que la forme non ionisée lipophile, cette dernière reste présente à un taux suffisamment important (pH proche du pKa) pour traverser facilement les membranes cellulaires et donc diffuser rapidement dans l'organisme. Ainsi, la biodisponibilité de la mélatonine est-elle comprise entre 30 et 50% [5]. Puis, au niveau sanguin, la forme lipophile prédomine, lui permettant alors d'atteindre tous les tissus, et de traverser la barrière hémato-encéphalique afin de moduler l'activité du cerveau.

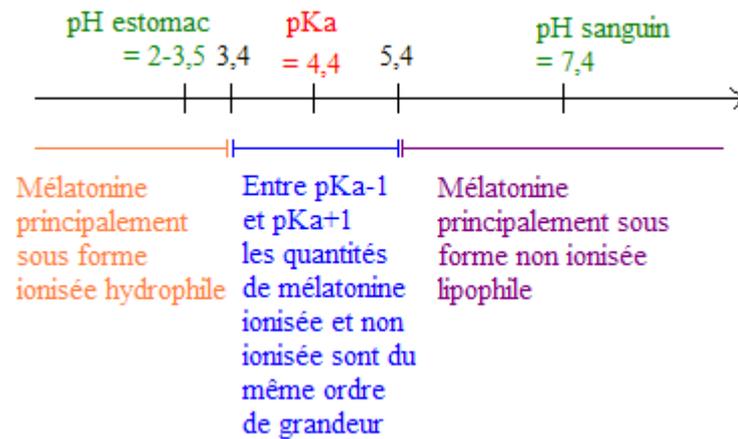


Figure 14 : Influence du pH sur la lipophilie et l'hydrophilie de la mélatonine

Enfin, la demi-vie d'élimination de la mélatonine est de 20 à 50 minutes [2]. Ces données sont confirmées lorsque l'on réalise une injection intraveineuse d'un bolus de mélatonine. En effet, les concentrations plasmatiques observées présentent alors une décroissance biexponentielle, avec dans un premier temps une phase de distribution de demi-vie très courte (environ deux minutes), suivie d'une phase métabolique dont la demi-vie est d'une vingtaine de minutes. Cette expérience met donc bien en évidence le fait que la mélatonine possède un taux de renouvellement très rapide [20].

1.3.6 Catabolisme [57]

Il existe différentes voies de dégradation de la mélatonine. Les trois premières sont principalement retrouvées au niveau hépatique et métabolisent environ 85% de la mélatonine circulante, tandis que la dernière qui transforme les 15% restant, a lieu dans le cerveau [1].

1.3.6.1 Voie de la 6-hydroxymélatonine

Une grande partie de la mélatonine circulante est hydroxylée dans le foie (et au niveau de certains tissus extra-hépatiques), par des isoformes des cytochromes P450 microsomaux et

mitochondriaux, en 6-hydroxymélatonine dépourvue d'activité biologique (*Figure 15*). Celle-ci peut aussi être obtenue de façon non enzymatique, notamment par l'intermédiaire des espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote. Ensuite, elle est sulfatée par la 6-hydroxymélatonine sulfotransférase en 6-sulfatoxymélatonine. On notera également qu'une seconde voie non représentée sur le schéma ci-dessous, et permettant de transformer la 6-hydroxymélatonine en 6-hydroxymélatonine glucuronide est citée dans certaines sources [1] [16] [58].

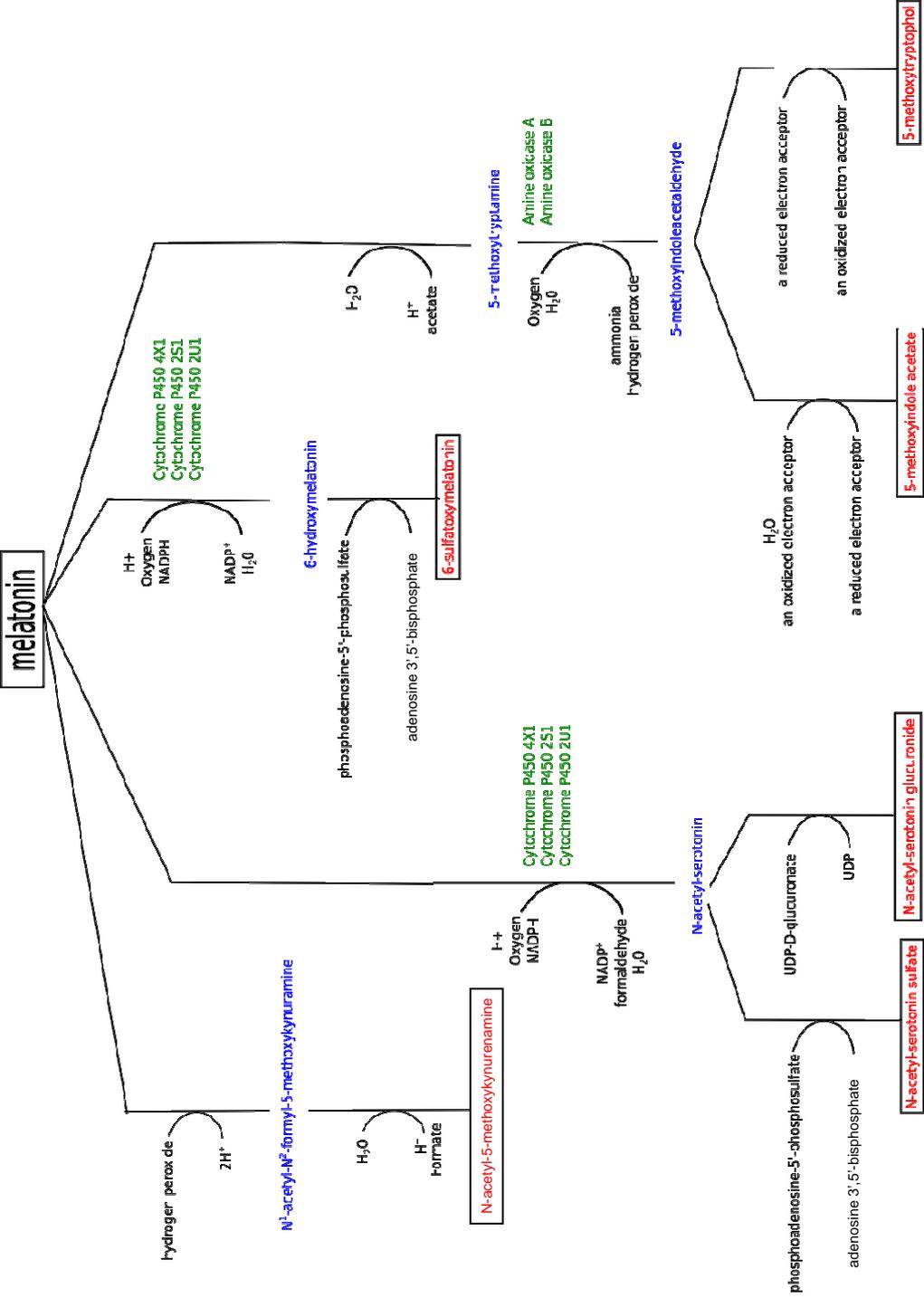


Figure 15 : Catabolisme de la mélatonine [57]

1.3.6.2 Voie de la N-acétyl-sérotonine

Parallèlement à cette première voie certains cytochromes P450 peuvent également transformer la mélatonine en N-acétyl-sérotonine par O-déméthylation. Dans un second temps, le métabolite obtenu est alors soit sulfaté donnant ainsi le N-acétyl-sérotonine-sulfate, ou glucuroconjugué en N-acétyl-sérotonine-glucuronide. Néanmoins, cette voie est quantitativement moins importante que celle de la 6-hydroxylation.

1.3.6.3 Voie de la 5-méthoxytryptamine

Une autre voie de dégradation est retrouvée au niveau de la peau et du foie des mammifères, tout en restant elle aussi mineure par rapport à la voie de la 6-hydroxylation. On observe tout d'abord une désacétylation de la mélatonine en 5-méthoxytryptamine. Suite à cette première réaction, la monoamine-oxydase A permet la désamination oxydative de la 5-méthoxytryptamine en 5-méthoxyindoleacétaldéhyde. Puis ce composé peut être métabolisé par une aldéhyde-déshydrogénase en 5-méthoxyindoleacétate, ou par une alcool-déshydrogénase en 5-méthoxytryptophol. Finalement de multiples métabolites peuvent être obtenus. Ainsi des dérivés bioactifs du 5-méthoxytryptophol peuvent-ils être générés dans certains tissus : on observe notamment le dérivé O-acétyl et la β -carboline pinoline. De même, on retrouve la production de bufotenine, de N,N-diméthyl-5-méthoxy-tryptamine, et de 5-hydroxytryptamine (sérotonine) qui peut être elle-même reconvertie en mélatonine.

1.3.6.4 Voie de la 5-N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine

La dernière voie de métabolisation de la mélatonine entraîne la formation de la N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine par clivage du noyau pyrrole. Il s'agit du principal mode de dégradation de la mélatonine dans le cerveau des mammifères et le système nerveux central. Il existe un grand nombre de réactions permettant d'aboutir à la N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine. Tout d'abord elle peut être obtenue par l'intermédiaire de voies enzymatiques : on trouve par exemple la myéloperoxydase et l'indoléamine 2,3-dioxygénase, qui interviennent comme co-substrat au sein d'une réaction peroxydase-peroxyde d'hydrogène. Plus récemment, une étude réalisée chez le rat a également mis en évidence l'implication des cytochromes P450 microsomaux et mitochondriaux du foie dans cette voie. De même le rôle du cytochrome C mitochondrial via des intermédiaires hydroxylés a été suggéré. La N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine peut aussi être obtenue par des voies non enzymatiques, dans des réactions impliquant par exemple l'oxoferryl-hémoglobine, l'hémine, les rayons ultraviolets B, mais aussi les espèces réactives de l'oxygène ou de

l'azote. Beaucoup de métabolites de la mélatonine, tels que la 3-hydroxymélatonine cyclique et la 2-hydroxymélatonine peuvent aussi être formés dans de telles réactions non enzymatiques.

Suite à cela, la N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine subit l'action de la formamidase, entraînant alors l'apparition de la N-acétyl-5-méthoxykynurénamine. Cette réaction peut également avoir lieu grâce à une catalase, ou de façon non enzymatique, à la suite de l'irradiation par les ultraviolets. Enfin, la N-acétyl-5-méthoxykynurénamine peut elle-même subir diverses réactions non enzymatiques.

Pour finir, on notera que les deux métabolites principaux obtenus par cette voie : la N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine, et la N-acétyl-5-méthoxykynurénamine, possèdent tout comme la mélatonine, une activité antioxydante.

1.3.6.5 Excrétion

90% des métabolites de la mélatonine sont éliminés dans les urines tandis que les 10% restant sont rejetés dans les fèces. L'élimination urinaire est donc la voie principale : on retrouve majoritairement la 6-hydroxymélatonine sous forme de sulfate (70-80%), de glucuronide (5%), la N-acétyl-5-méthoxykynurénamine (15%), ainsi que la mélatonine elle-même sous forme libre (<1%) et le 5-méthoxyindoleacétaldéhyde (0.5%) [1].

1.3.7 Récepteurs mélatoninergiques

1.3.7.1 Historique

Dès les années 70, l'existence de sites de liaisons membranaires et cytosoliques de la mélatonine a été suggérée, grâce à la mélatonine tritiée ou [3H] mélatonine. Puis la synthèse de la 2-¹²⁵I-mélatonine a permis d'étudier plus précisément la localisation ces récepteurs. Il s'agit d'un agoniste iodé à forte radioactivité permettant l'utilisation de techniques d'autoradiographie quantitative. De cette manière, on a pu mettre en évidence des récepteurs présentant respectivement une haute affinité et une basse affinité pour la 2-¹²⁵I-mélatonine : il s'agit des récepteurs ML1 et ML2, qui ont été découverts en 1984 [59].

En 1998, le Comité de nomenclature de l'Union internationale de pharmacologie a mis en place une nomenclature officielle : MLT, comme abréviation de mélatonine ; MT1, MT2 et MT3 pour les trois types de récepteurs ayant été identifiés. MT1 et MT2 correspondant à des sous-types des sites ML1, et MT3 correspondant aux sites ML2 [60] (*Tableau II*).

Enfin, des récepteurs nucléaires ont été découverts en 1994 [61].

	Abréviations	
Mélatonine	MLT	
Récepteurs membranaires	ML1 (1984)	MT1 (1998)
		MT2 (1998)
Récepteurs non membranaires	ML2 (1984)	MT3 (1998)
Récepteurs nucléaires	RZR/ROR α , RZR/ROR β , RZR/ROR γ (1994)	

Tableau II : Les différentes abréviations des récepteurs de la mélatonine

1.3.7.2 Les récepteurs MT1 et MT2

1.3.7.2.1 Structure

Les récepteurs MT1 et MT2 sont des protéines de 350 à 365 acides aminés ayant un poids moléculaire de 40 à 47 kDa. Ils sont constitués de sept domaines transmembranaires reliés entre eux par des boucles intracellulaires et extracellulaires, ce qui démontre leur appartenance à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G. Chez l'Homme, les gènes MT1 et MT2 sont respectivement présents sur les chromosomes 4 et 11 [62].

« Bien qu'ils partagent des caractéristiques communes avec les autres récepteurs couplés aux protéines G (sept domaines transmembranaires, une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire, plus un certain nombre d'acides aminés conservés au sein de la superfamille), les récepteurs de la mélatonine présentent certaines « empreintes » particulières les distinguant des autres groupes de récepteurs couplés aux protéines G. En effet, en aval du troisième domaine transmembranaire, la séquence DRY (ou ERY) rencontrée dans les autres groupes de récepteurs couplés aux protéines G, est remplacée par la séquence NRY dans les récepteurs de la mélatonine (*Figure 16*). Cette région est connue pour jouer un rôle important dans l'interaction des récepteurs avec les protéines G. De plus, immédiatement en aval de cette séquence, se trouve un motif particulier C(C/Y)ICHS également présent dans les noyaux hèmes de certaines protéines de la famille des cytochromes C. Enfin, le motif NPXXY hautement conservé dans le septième domaine transmembranaire des autres groupes de récepteurs couplés aux protéines G, est remplacé par un motif NAXXY dans tous les récepteurs de la mélatonine. » [22]

Au niveau périphérique, on retrouve ces deux récepteurs dans de nombreux tissus : la rétine (au niveau des cellules amacrines, ganglionnaires et photoréceptrices), le système reproducteur (testicules, ovaires, prostate, glandes mammaires,...), cardiovasculaire (cœur, artères coronaires et périphériques), immunitaire et digestif (rate, thymus, lymphocytes, neutrophiles, intestin, côlon, foie), mais aussi dans la graisse brune, les reins, les poumons, les glandes surrénales, les plaquettes sanguines,... [62]. Cette fois encore, l'omniprésence des récepteurs MT1 et MT2 sur ces différentes structures, explique le rôle de la mélatonine sur les systèmes cardiovasculaire, gastro-intestinal et immunologique, ainsi que sur le métabolisme glucidique et la thermorégulation [22].

Enfin, il arrive parfois que certaines structures biologiques répondent à la mélatonine alors qu'aucun récepteur mélatoninergique n'a été détecté à leur niveau [63]. Cela peut être expliqué par le fait que généralement le nombre de récepteurs exprimés au sein d'une structure biologique, est de l'ordre de quelques fento-moles par milligramme de protéines [22]. Ceci est très faible par rapport à d'autres types de récepteurs, ce qui ne facilite donc pas la mise en évidence des récepteurs MT1 et MT2 au sein de certains tissus.

1.3.7.2.3 *Le clonage des récepteurs MT1*

Plus récemment, le clonage des récepteurs de la mélatonine a permis d'apporter plus de précision sur le rôle fonctionnel des récepteurs et leur localisation. Cette méthode permet également de découvrir des ligands, agonistes ou antagonistes de la mélatonine, qui possèdent une affinité spécifique pour tel ou tel récepteur, et exerce donc telle ou telle fonction sur l'organisme.

Afin de cloner le premier ADN complémentaire d'un récepteur de la mélatonine, un tissu riche en ARN messager a été nécessaire. Or, la mélatonine possède la capacité de provoquer l'agrégation de mélanine dans les mélanophores dermiques d'amphibien, par l'intermédiaire d'un récepteur à haute affinité couplé à une protéine G_i . Ainsi, l'utilisation d'une bibliothèque d'ADNc construite à partir d'une lignée cellulaire immortalisée de mélanophores dermiques de *Xenopus laevis* (un amphibien), a-t-elle permis de cloner un récepteur à haute affinité pour la mélatonine. Celui-ci présente des propriétés pharmacologiques et fonctionnelles semblables à celles des récepteurs endogènes dans les mélanophores dermiques. [64]

1.3.7.2.3.1 Récepteurs MT1a

Grâce à l'utilisation d'une technique de PCR (polymerase chain reaction : méthode d'amplification de l'ADN *in vitro*), basée sur la séquence du récepteur mélatoninergique de la grenouille, des récepteurs à haute affinité pour la mélatonine ont été clonés chez plusieurs mammifères, dont l'Homme. Ces derniers ont plus de 80% d'acides aminés en commun, et présentent 60% d'homologie avec le récepteur de grenouille. Ils semblent donc être des homologues d'un même récepteur appelé : récepteur MT1a.

Les récepteurs recombinant obtenus présentent des caractéristiques pharmacologiques et fonctionnelles qui sont comparables à leurs homologues endogènes. Les récepteurs MT1a sont exprimés au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et dans la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse. Chez les mammifères, il semblerait donc que ce soit plus particulièrement par l'intermédiaire de ces récepteurs MT1a que la mélatonine exerce ses actions sur le nyctémère et la reproduction [64].

1.3.7.2.3.2 Récepteurs MT1b

Un second récepteur nommé MT1b, a été cloné à partir d'un tissu humain. Celui-ci possède une séquence d'acides aminés similaire à 60% au récepteur humain MT1a. Les domaines transmembranaires présentent quant à eux 73% d'homologie. Les caractéristiques de liaison avec les ligands du récepteur MT1b sont très proches de celles du MT1a. Enfin, bien que l'ARNm du récepteur MT1b n'ait pas été détecté au niveau des noyaux suprachiasmatiques et dans la *pars tuberalis* chez le rat, l'expression du récepteur MT1b a été décelée au niveau de la rétine humaine. [64]

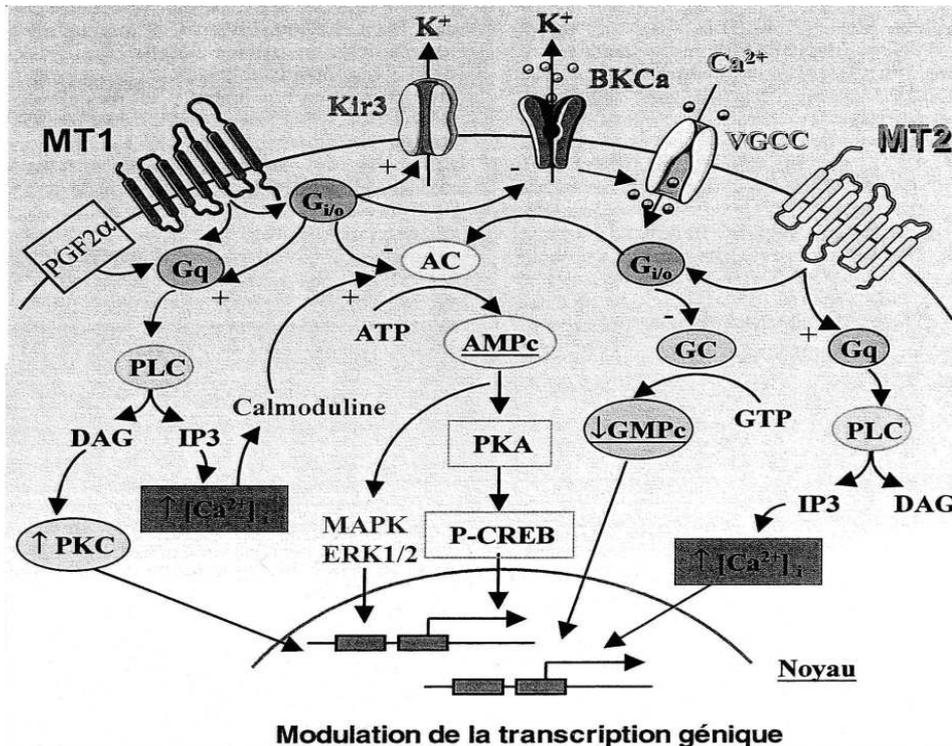
1.3.7.2.3.3 Récepteurs MT1c

Le dernier sous-type désigné MT1c ne semble pas être exprimé chez les mammifères. Il a été retrouvé chez le poulet, et sa séquence en acides aminés est identique à 80% avec le récepteur de grenouille, mais seulement à 60% avec les récepteurs MT1a et MT1b. Ses propriétés pharmacologiques et fonctionnelles sont proches de celles des récepteurs MT1a et MT1b. [64]

1.3.7.2.4 Voies de signalisation couplées aux récepteurs de la mélatonine [22]

Dans la majorité des tissus, les récepteurs MT1 et MT2 sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase par l'intermédiaire d'une protéine $G_{i/o}$ (Figure 17). L'effet inhibiteur de la

mélatonine sur la voie de l'AMPc conduit à une baisse de l'activité de la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et donc à une diminution de la phosphorylation de la protéine se liant à l'élément de réponse génique de l'AMPc (CREB). « La résultante de cette cascade d'événements est une inhibition de l'expression des gènes précoces tels que c-fos et junB. De la même façon, la mélatonine inhibe, par un mécanisme dépendant de l'AMPc, la phosphorylation des protéines kinases et des facteurs de transcription activés par les facteurs mitogènes (MEK1/2, MAP kinases, ERK1/2). » [22]



(+) : activation ; (-) : inhibition ; ATP : adénosine triphosphate ; BKCa : canaux potassiques sensibles au calcium ; DAG : diacylglycérol ; ERK1/2 : facteurs de transcription se liant au site SRE (élément de réponse au sérum) ; GC : guanylate cyclase ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; GTP : guanosine triphosphate ; IP3 : inositol triphosphate ; Kir3 : canal potassique responsable du courant K^+ de rectification (hyperpolarisation) ; MAPK : protéine kinase activée par les facteurs mitogènes ; P-CREB : forme phosphorylée de la protéine se liant au site CRE (élément de réponse de l'AMPc) ; PKA : protéine kinase dépendante de l'AMPc ; VGCC : canaux calciques voltage-dépendant.

Figure 17 : Voies de signalisation couplées aux récepteurs de la mélatonine de type MT1 et MT2 [62]

« Parallèlement à la voie de l'AMPc, commune aux récepteurs MT1 et MT2, les récepteurs de la mélatonine sont également couplés à d'autres voies de signalisation qui diffèrent selon les structures et les types cellulaires étudiés » [22].

Ainsi, l'activation de MT1 conduit-elle également à une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire et/ou à la stimulation de la PKC, suite à l'activation de la phospholipase C (PLC) par l'intermédiaire d'une protéine G_q . La protéine G_q peut

également être activée par les sous-unités $\beta\gamma$ de la protéine G_i . « Ces deux mécanismes permettent d'expliquer l'effet potentialisateur de la mélatonine sur la libération d'acide arachidonique induite par la prostaglandine $F2\alpha$. L'activation des récepteurs MT1 conduit également à la stimulation de courants potassiques hyperpolarisants de type Kir3 (canaux couplés aux protéines G_i), impliqués dans l'inhibition de l'activité électrique spontanée des noyaux suprachiasmiques » [22]. De même, il peut exister un couplage fonctionnel entre les récepteurs MT1 et les canaux potassiques activés par le calcium ($BKCa^{2+}$), conduisant à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Des études ont également montré l'existence de couplages fonctionnels entre les récepteurs MT1 et des protéines G de type G_s (stimulation de l'AMPc), G_z et G_{16} . Enfin, il a été mis en évidence la capacité des récepteurs MT1, non pas d'inhiber, mais d'activer la voie de l'AMPc via un mécanisme impliquant probablement la protéine G_q et le complexe Ca^{2+} /calmoduline (paragraphe 1.3.4.3) [62].

« Les récepteurs MT2 sont (comme les MT1) couplés au métabolisme des phosphoinositides [PIP2 transformé en IP3 sous l'action de la phospholipase C (PLC)], qui conduit à une activation de la PKC et/ou à une augmentation du calcium intracellulaire. Les récepteurs MT2 inhibent aussi l'accumulation de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). » [22]

Il existe donc une « importante diversité de réponses cellulaires, liée notamment aux nombreuses voies de signalisation couplées aux récepteurs de la mélatonine et à leur large distribution dans l'organisme. » [22]

1.3.7.3 Régulation des récepteurs MT1 et MT2

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. Deux types de régulation ont été mis en évidence : une régulation homologue et une régulation hétérologue.

1.3.7.3.1 Régulation homologue

La régulation des récepteurs MT1 et MT2 présente, tout comme la mélatonine, un rythme nyctéméral. Le nombre de récepteurs présents est inversement proportionnel aux concentrations de mélatonine dans le sang : quantités élevées le jour et faibles la nuit. Ainsi chez le rat, si on élimine la mélatonine endogène en réalisant une ablation de la glande pinéale, ou en exposant ce dernier à une lumière constante pendant 72 heures, on observe une augmentation de la densité des récepteurs de la mélatonine au sein du noyau

suprachiasmidique et de la *pars tuberalis*. Ce phénomène est réversible lorsque l'on administre 50 milligrammes de mélatonine en sous-cutanée [65]. A l'inverse, si on effectue une injection de mélatonine chez un hamster au moment où les concentrations de mélatonine endogène sont les plus faibles, on obtient une chute importante de la quantité de récepteurs à la surface des cellules de la *pars tuberalis*. Ces expériences montrent que la mélatonine régule la densité de ses propres récepteurs, par un mécanisme de désensibilisation homologue induite par la stimulation prolongée du récepteur par son ligand. [62]

1.3.7.3.2 Régulation hétérologue

En dehors de la mélatonine, d'autres facteurs physiologiques peuvent influencer la densité des récepteurs de la mélatonine.

1.3.7.3.2.1 Influence de la lumière

Des 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*. [62]

1.3.7.3.2.2 Influence de la photopériode

En hiver, c'est-à-dire au moment de l'année où les jours sont les plus courts, il y a 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 (paragraphe 1.3.4.5.1) qui entraînerait une réduction de la synthèse des récepteurs MT1. [62]

1.3.7.3.2.3 Influence des 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. [62]

1.3.7.3.2.4 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 et MT2 pourraient former des hétérodimères avec un récepteur appelé GPR50. Le rôle de ce dernier est à ce jour inconnu, mais il a été démontré que des mutations de celui-ci provoqueraient des pathologies métaboliques et psychiatriques, comme par exemple la dépression. De plus, 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. [62]

1.3.7.4 Rôles physiologiques des récepteurs MT1 et MT2

Le rôle physiologique des récepteurs MT1 n'a pas été clairement établi. Toutefois, il a été démontré que chez l'animal, l'activation de ces récepteurs inhibe la sécrétion de prolactine par la *pars tuberalis*. De plus, ils réguleraient l'expression du gène *Per 1* (gène qui, comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce document (paragraphe 2.6.2), régule la rythmicité circadienne) dans l'hypophyse antérieure et entraîneraient la vasoconstriction des artères cérébrales et périphériques [66]. Enfin, de nombreuses données montrent, qu'en réponse à la mélatonine, le récepteur MT1, et plus particulièrement MT1a (paragraphe 1.3.7.2.3) régule également les fonctions reproductrices et circadiennes [67].

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, on peut également observer une augmentation de l'expression des récepteurs MT1 dans les artères cérébrales, les cellules ganglionnaires et amacrines (catégories d'interneurones de la rétine impliqués dans l'adaptation à la lumière, la détection des objets en mouvements et l'amplification des signaux faibles) de la rétine, ainsi que dans les vaisseaux du centre de la rétine. Cela serait dû à une diminution de la production de mélatonine [68]. Dans le cancer du poumon, on retrouve des récepteurs MT1 au niveau des cellules tumorales [69]. Plus récemment, un défaut de transmission du signal de la mélatonine via les récepteurs MT1 a été mis en évidence chez des adolescents gravement atteints de scoliose idiopathique (SIA). Cette anomalie serait due à la phosphorylation des résidus sérine au niveau des protéines G_i . Un test de dépistage précoce de la SIA a ainsi pu être mis au point et est en cours de validation clinique au Canada. Celui-ci permettra, à partir d'une simple prise de sang, d'identifier les enfants porteurs du risque de développer une SIA [70].

Les récepteurs MT2 sont quant à eux impliqués dans la physiologie de la rétine. En effet, chez le lapin, lorsque la mélatonine se lie aux récepteurs MT2 situés dans la rétine, on observe une inhibition de la libération de dopamine [63]. Or, au niveau de la rétine, la dopamine permet d'augmenter l'utilisation des cônes (cellules photosensibles responsables de la vision centrale et de la vision des couleurs) au détriment des bâtonnets (cellules photosensibles responsables de la vision périphérique et de la vision nocturne). Au cours de la nuit, la synthèse de mélatonine, provoquée par l'horloge biologique rétinienne, favorise l'activité des bâtonnets et inhibe la dopamine via les récepteurs MT2 [71]. Cette inhibition réciproque entre dopamine et mélatonine (paragraphe 1.3.4.5.4.1.2) permet de favoriser le système visuel le plus approprié (cônes ou bâtonnets) lors des changements lumineux du cycle lumière-obscurité environnemental [72].

Les récepteurs MT2 pourraient également agir sur l'activité de synchronisation de la mélatonine sur les NSC. Ainsi, sur des coupes de NSC de souris KO MT1 (souris dont le gène codant pour le récepteurs MT1 a été inactivé), la mélatonine n'inhibe plus l'activité spontanée des neurones du système nerveux central, mais conserve sa capacité à avancer le rythme circadien de l'activité neuronale [63].

Chez les mammifères, la stimulation des récepteurs MT2 entraîne la vasodilatation des vaisseaux sur lesquels sont localisés ces derniers [73], ainsi qu'une activation de la réponse immune (cellulaire et humorale) [74], et une augmentation de la prolifération des splénocytes (cellules sanguines qui pourra évoluer vers l'un ou l'autre des types de globules blancs lorsqu'elle quittera la rate) [68].

Pour finir, de façon similaire aux récepteurs MT1, on retrouve une diminution de l'expression des récepteurs MT2 chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer [75].

1.3.7.5 *Les récepteurs MT3*

Les récepteurs MT3 sont des récepteurs non-membranaires [9], qui ont été principalement mis en évidence au niveau du cerveau, du foie, du cœur, des poumons et du rein [66]. Ils présentent la particularité de lier la mélatonine avec un temps de demi-association beaucoup plus rapide (1-2 secondes), que les récepteurs MT1 et MT2 (1-2 heures). De plus, des études réalisées par le laboratoire de pharmacologie moléculaire et cellulaire de l'Institut de Recherches Servier, ont permis de mettre en évidence l'analogie entre les récepteurs MT3 et une enzyme de la famille des quinones réductases : la QR2. Chez l'Homme cette enzyme est constituée de 231 acides aminés et est codée par un gène situé sur le chromosome 6. Elle fonctionne sous forme de dimère et est impliquée dans les processus de stress oxydatif [61].

Les études rapportées dans la littérature sur le rôle physiopathologique de MT3 sont peu nombreuses. Elles ont été réalisées avec des composés ayant une affinité pour MT3. Ainsi deux études réalisées avec la MTA-NAT (5-méthoxycarbonylamino-N-acétyltryptamine : composé reconnaissant avec une affinité nano-molaire le site MT3, mais pas les récepteurs MT2 et MT1), ont-elles mis en évidence l'effet hypotenseur de la MTA-NAT au niveau oculaire pour la première (résultats partiels peut-être non liés MT3), et une activité protectrice vis-à-vis d'un modèle d'ischémie-reperfusion de cœur isolé de rat pour la seconde. Ces deux études ouvrent donc la voie, l'une vers un rapport œil/mélatonine déjà soupçonné dans la littérature mais peu étayé, et l'autre sur les effets protecteurs et anti-oxydants de la mélatonine. Cette dernière voie trouve peut être son chaînon manquant dans la découverte de l'unicité du récepteur MT3 et de QR2 [61]. Enfin, on sait également que contrairement aux récepteurs MT1 et MT2, les récepteurs MT3 ne sont pas couplés à une protéine G, mais pourraient cependant, comme ces derniers, stimuler l'hydrolyse des phosphoinositides [1].

1.3.7.6 Les récepteurs nucléaires

Comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe 1.3.5), la mélatonine du fait de ses propriétés hydrophile et lipophile en fonction du pH possède de grandes capacités de diffusion, et peut donc pénétrer dans le cytoplasme cellulaire, puis le noyau. Des sites de liaison à la mélatonine ont été décrits sur les membranes nucléaires d'hépatocytes, ainsi qu'au niveau de la rétine [1] [76]. Il semblerait que la mélatonine puisse être un ligand naturel de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires orphelins RZR/ROR (retinoid Z receptor / retinoid acid receptor-related orphan receptor). Ces derniers ont été clonés et incluent les produits de trois gènes [77]. Il y a tout d'abord RZR/ROR α exprimé de façon ubiquitaire dans tous les tissus et surtout au niveau des tissus périphériques, du foie, des muscles et dans les leucocytes sanguins. On trouve aussi RZR/ROR β qui lui est exprimé dans le cerveau au niveau de la glande pinéale, du thalamus et de l'hypothalamus, et enfin RZR/ROR γ qui serait exprimé dans le thymus, les muscles squelettiques et en plus faible quantité dans le pancréas, la prostate, le cœur et le foie. RZR/ROR semble être un facteur de transcription important, cependant, son rôle physiologique reste encore mal connu. On suppose qu'il jouerait un rôle dans l'action immunomodulatrice de la mélatonine [40].

1.4 PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

Le rôle de la mélatonine dans l'homéostasie du corps humain n'est pas encore bien connu. Néanmoins différentes études ont permis de mettre en évidence l'influence de celle-ci

sur différents processus physiologiques. Ainsi, l'action principale de la mélatonine *in vivo*, semble-t-elle être en rapport avec la synchronisation des rythmes nycthémeraux liée à l'environnement [78]. Nous aborderons cet aspect de l'utilisation de la mélatonine dans la troisième partie de ce document, lorsque nous exposerons ces différentes applications thérapeutiques dans les troubles du sommeil et le décalage horaire. A ce stade du document, nous ne présenterons que succinctement les autres propriétés de la mélatonine.

1.4.1 Protection contre les radicaux libres [78]

Par comparaison aux autres organes du corps humain, le cerveau est le plus sensible aux radicaux libres ($\text{OH}\cdot$, $\text{NO}\cdot$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, ...) car son système de protection contre ces derniers est moins développé. De plus, à ce niveau la production de radicaux libres est facilitée par la présence en quantité importante d'acides gras polyinsaturés, d'acides aminés excitateurs et d'oxygène.

Plusieurs études réalisées aussi bien *in vitro*, qu'*in vivo*, ont démontré que la mélatonine possédait une action protectrice contre les radicaux libres, supérieure aux autres antioxydants connus (mannitol, glutathion, vitamine E, vitamine C). Grâce à sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (paragraphe 1.3.5), la mélatonine exercerait son action au niveau des cellules neuronales et gliales, en diminuant l'oxydation de lipides ou en s'opposant à la cassure des chaînes des macromolécules [78]. La façon exacte par laquelle la mélatonine lutte contre les radicaux libres est inconnue, néanmoins, plusieurs hypothèses ont été avancées. Pour certains, la mélatonine agirait en donnant un électron. Ainsi, la mélatonine formerait-elle avec le radical hydroxyle un cation radical indolyloxy qui piègerait l'anion superoxyde pour produire, comme nous l'avons vu au paragraphe 1.3.6.4, le 5-MAFK (N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine) (Figure 18) [79].

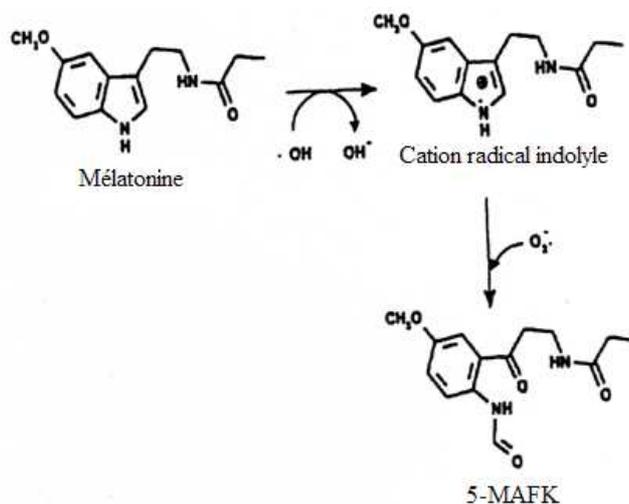


Figure 18 : Mécanisme selon lequel la mélatonine jouerait son rôle antioxydant [79]

Pour d'autres, le groupe méthoxy en position 5 serait indispensable pour piéger les radicaux hydroxyles et le groupement acétyle sur la chaîne latérale pourrait lui aussi jouer un rôle important.

Il semble également qu'au niveau des cellules neuronales, la mélatonine à des concentrations sériques physiologiques, soit capable d'augmenter l'ARNm des enzymes anti-oxydantes telles que les superoxydes dismutases (SOD-Cu-Zn et SOD-Mn), et la GSH-PX (Se-dependent glutathione peroxidase), en augmentant leur transcription.

Selon certains auteurs, les radicaux libres joueraient un rôle non négligeable dans certaines maladies dégénératives touchant les cellules cérébrales (maladie de Parkinson, sclérose en plaque, maladie d'Alzheimer, maladie de Huntington, schizophrénie, certaines formes de sclérose latérale amyotrophique, dyskinésie tardive due à l'utilisation chronique d'antipsychotiques,...), ainsi que dans des pathologies liées à l'âge (athérosclérose ou arthrite rhumatoïde). Or, dans certaines de ces pathologies, une diminution du taux de mélatonine plasmatique a également été observée. Suite à ce constat, certains pensent que la mélatonine posséderait un effet protecteur contre les maladies dégénératives, en protégeant les macromolécules et notamment l'ADN de l'oxydation. Néanmoins, pour retrouver cet effet les concentrations de mélatonine doivent être plus élevées que le pic nocturne de concentration plasmatique. Chez l'Homme, l'effet antioxydant de la mélatonine ne serait donc que pharmacologique.

Différentes études ont déjà été mise en place pour tester le potentiel thérapeutique de la mélatonine dans certaines maladies citées ci-dessus (épilepsie, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer). Dans l'ensemble, les résultats obtenus sont plutôt encourageants, mais d'autres études sont encore en cours afin de déterminer plus précisément le rôle de la mélatonine, qu'elle soit d'origine endogène ou exogène, dans la lutte contre la dégénérescence (physiologique et pathologique). Cela permettra peut-être la mise au point de nouvelles prises en charge des maladies dégénératives et du vieillissement.

1.4.2 Agrégation plaquettaire et ischémie cardiaque

Comme nous l'avons vu ci-dessus la mélatonine posséderait un effet antioxydant. Au niveau artérielle, elle empêcherait ainsi les radicaux libres de provoquer la dégénérescence athéroscléreuse des artères, d'où son effet protecteur vasculaire [78].

Chez les sujets coronariens, le taux nocturne de mélatonine plasmatique serait nettement inférieur à celui des sujets sains [78]. De plus, via les récepteurs à la mélatonine présents au niveau des artères cérébrales, l'administration de faibles doses de mélatonine chez

le rat entraîne une vasoconstriction, tandis que de fortes doses entraînent une vasodilatation. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, mais ils suggèrent une utilisation potentielle de la mélatonine dans le domaine des accidents cardiovasculaires et plus particulièrement les accidents vasculaires cérébraux [80].

Enfin, la mélatonine inhiberait également l'agrégation plaquettaire, ainsi que la libération de thromboxane [61]. En effet, des études réalisées chez des patients souffrant de thrombopénie, ont montré que l'administration de mélatonine permet d'augmenter significativement le taux plaquettaire. Ceci permet aussi d'entrevoir une utilisation possible de la mélatonine comme adjuvant de chimiothérapie (paragraphe 1.4.5) [81].

1.4.3 Vieillessement [78]

Comme nous l'avons montré au paragraphe 1.3.3.4, le taux de mélatonine plasmatique diminue progressivement avec l'âge. Cette diminution est une conséquence du vieillissement plutôt que la cause. En effet, avec l'âge, la glande pinéale se calcifie et les pinéalocytes dégénérés ne sont plus remplacés. De plus, la dégénérescence du noyau suprachiasmatique (NSC), synchronisateur endogène des rythmes biologiques, et la diminution de la sensibilité à la lumière de l'axe rétine-NSC-glande pinéale, peuvent également expliquer l'altération des fonctions pinéales. La diminution de la sécrétion de la mélatonine peut aussi être due à une exposition moindre aux synchronisateurs naturels, tels que la lumière intense, l'activité physique,... Le vieillissement peut également être responsable d'une augmentation du métabolisme de la mélatonine et de son excrétion. Enfin, au niveau de la membrane des pinéalocytes du rat, on a observé qu'avec l'âge, le nombre de récepteurs β adrénergiques et leur sensibilité diminuaient.

Cependant, comme nous venons de l'expliquer au paragraphe 1.4.1, la diminution de la mélatonine plasmatique liée à la dégénérescence du tractus rétinopinéale, entraîne une diminution de l'effet protecteur des radicaux libres, notamment au niveau du cerveau et de certains tissus dont les artères. On s'aperçoit alors, qu'il s'agit d'un cercle vicieux, puisque la diminution du taux de mélatonine favorise la dégénérescence sénile de ces tissus ainsi que celle de la glande pinéale.

Pour d'autres chercheurs, la mélatonine augmenterait la durée de vie grâce à son action immunomodulatrice ou par la correction du rythme circadien, dont l'atteinte serait responsable de l'altération de différents rythmes biologiques. D'autres encore pensent que la glande pinéale, à travers ses messages hormonaux, pourrait être l'horloge du vieillissement. La mélatonine permettrait alors d'indiquer à l'horloge l'écoulement du temps, tandis que la

décroissance du pic et la durée de sécrétion informeraient les cellules de l'organisme sur l'âge.

Plusieurs études, au cours desquelles on a administré à des animaux de la mélatonine ou des extraits pinéaux, ont mis en évidence une augmentation de la longévité de ces derniers. De même, chez des rongeurs, la restriction calorique (diminution de 40% des prises alimentaires), provoque une diminution de la morbidité et une augmentation de l'espérance de vie, en corrélation avec une augmentation de la mélatonine plasmatique. Suite à ces résultats, on peut donc supposer que la supplémentation en mélatonine et la restriction alimentaire pourraient prévenir les effets de l'âge.

Cependant, il faut rester vigilant face aux affirmations de certains scientifiques. En effet, en 1995, Pierpaoli et Regelsori ont prétendu que la mélatonine pouvait inverser le vieillissement [82]. Or, cette affirmation est basée sur une étude biaisée, réalisée chez des souris âgées. Au cours de cette expérience, on a observé un allongement de l'espérance de vie des souris, après transplantation de glandes pinéales jeunes et administration de doses pharmacologiques de mélatonine. Toutefois, les souches murines utilisées dans cette étude (BALB/c, C57BL/6, NZB) possèdent d'après d'autres chercheurs une altération génétique les empêchant de synthétiser la mélatonine. De plus, dans une autre étude effectuée avec des souris dont l'épiphyse produit un taux normal de mélatonine, l'administration de doses comparables de mélatonine a raccourci la survie des souris. Il semble donc déraisonnable, d'affirmer que les souris âgées de la première expérience puissent avoir été préservées du vieillissement grâce aux propriétés anti-âge de la mélatonine.

1.4.4 Immunité [78]

Il existe une interaction entre la glande pinéale et le système immunitaire. En effet, de nombreuses données montrent que le système immunitaire influence le fonctionnement de la glande pinéale. Par exemple, chez l'Homme, les hormones thymiques ont la capacité d'inhiber la synthèse de mélatonine, tout comme l'administration d'interleukine 2 (IL2) chez les patients anticancéreux abolit le pic nocturne de mélatonine. De même les interférons γ (INF γ) augmentent la production de mélatonine par les lymphocytes T humains et les macrophages *in vitro*. Ces différents phénomènes pourraient être expliqués soit par une stimulation directe, soit par l'intermédiaire d'une stimulation sympathique.

D'autres études mettent en avant la possibilité d'une action immunostimulante de la mélatonine. C'est en se liant aux cellules immunocompétentes et surtout au niveau des lymphocytes T CD4+, que la mélatonine pourrait stimuler la synthèse de lymphokines (IL2,

INF γ), ainsi que de peptides opioïdes et moduler ainsi les fonctions immunitaires. Des études réalisées *in vitro* décrivent au contraire un effet immunosuppresseur, lorsque l'on administre de la mélatonine à des lymphocytes humains. Cependant, ceci a été expliqué par la nécessité, pour que la mélatonine exerce son effet stimulant, d'une cascade d'évènements que seul l'Homme est capable de réaliser. Des études sont donc encore en cours afin d'élucider cette action.

Des expériences effectuées chez des animaux *in vivo*, ont démontré que l'administration de mélatonine à long terme augmentait de nombreux processus physiologiques, dont la présentation d'antigènes par les macrophages, la réponse Ag-Ac, la stimulation des cellules T helper, mais aussi l'activité « Natural Killer », la production d'IL2, d'INF γ et de cytokines ainsi que celles d'autres facteurs médullaires, tel que le GM-CFU (granulocyte-macrophage colony forming unit).

Chez l'Homme, *in vivo*, l'administration de mélatonine stimule la synthèse d'ARN codant pour l'interleukine 1 (IL1) des monocytes.

L'hypothèse d'un rôle de la mélatonine dans l'immunité humaine semble être confirmée par la découverte récente de récepteurs de haute affinité pour la mélatonine au niveau des lymphocytes et des neutrophiles circulants, ainsi que sur les lymphocytes T helper humains. Toutefois, avant de pouvoir envisager l'utilisation de la mélatonine dans le traitement de l'immunosuppression liée à l'âge et au cancer, ces données devront être confirmées par la mise en place de nouvelles études.

1.4.5 Cancer [78]

Plusieurs études cliniques réalisées chez des sujets atteints de maladies néoplasiques, et en particulier de cancers hormono-dépendant (cancer du sein, de l'endomètre ou de la prostate), ont démontré que chez ces personnes, les concentrations plasmatiques et urinaires en mélatonine étaient inférieures à celles des sujets sains du même âge.

Une corrélation statistique a été retrouvée entre la calcification de la glande pinéale et le cancer du sein, sans néanmoins pouvoir déceler un lien de cause à effet, étant donné que le risque de ces deux évènements augmente avec l'âge.

In vitro, des taux de mélatonine physiologiques ou pharmacologiques provoquent l'inhibition des lignées de cellules tumorales du sein (MCF-7), ou de cellules du mélanome malin (M6).

Des expériences menées sur des animaux ont quant à elles démontré que la pinéalectomie stimule la croissance tumorale, alors que l'ingestion de mélatonine inverse cet effet, ou inhibe la tumorigenèse causée par les substances carcinogènes.

Différents modes d'action permettent d'expliquer les effets de la mélatonine sur les cellules cancéreuses. Tout d'abord, la mélatonine posséderait un rôle anti-œstrogénique à la manière du tamoxifène. Ainsi, elle diminuerait la fixation des œstrogènes, et inhiberait la transcription du gène codant pour leurs récepteurs, d'une façon dépendante de la dose administrée, et du temps d'action dans les cellules cancéreuses du sein MCF-7. De même, par inhibition de la GH, FSH, LH, IGF-1 (insulin-like growth factor), et des œstrogènes, elle limiterait la fonction proliférative causée par ces facteurs. Comme nous venons de le voir, la mélatonine aurait également un rôle immunomodulateur. En effet, elle stimulerait le système immunitaire pour le rendre plus apte à détruire les cellules tumorales, en augmentant la production de cytokines responsables de l'activation des cellules T cytotoxiques et « Natural Killer ». De plus, elle atténuerait les effets de la chimiothérapie sur les granulocytes et les macrophages en augmentant la synthèse de GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor). Finalement, par son action antioxydante, la mélatonine protégerait l'ADN des mutations qui sont à la base des proliférations cellulaires.

Des études ont été réalisées chez des patients atteints d'un cancer à un stade avancé. Au cours de celles-ci, des doses importantes de mélatonine (20 à 40 mg) ont été administrées chaque jour, par voie orale, aux patients en combinaison avec la radiothérapie ou la chimiothérapie. Dans l'une des études, les patients atteints de glioblastomes, traités à la fois par radiothérapie et mélatonine, vivent plus longtemps que les patients traités par radiothérapie seule (pourcentage de survie à un an de 43% au lieu de 6%) [83]. De façon similaire, la prise concomitante de mélatonine et de tamoxifène par 14 patientes souffrant d'un cancer du sein métastasié, ne répondant pas au tamoxifène, a permis chez 10 d'entre elles de stabiliser, voire même de ralentir la progression tumorale. Une autre étude conduite avec 40 patients, présentant un mélanome malin à un stade avancé a montré que l'administration de doses très importantes de mélatonine (700 mg/jour), provoque une diminution de la taille de certaines masses tumorales. Enfin, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastasié, réfractaire à la chimiothérapie par 5-fluorouracil, un traitement par IL2, mélatonine, soins palliatifs antalgiques et anxiolytiques permet d'obtenir une meilleure stabilisation ou même une régression à un an de la tumeur, que l'on ne retrouve pas avec un traitement palliatif seul.

La mélatonine réduirait également la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse. Une étude réalisée sur 80 patients atteints de différents cancers et traités par différentes molécules anticancéreuses, a montré que l'administration journalière de 20 mg de mélatonine en fin de journée, provoquait une forte diminution de la thrombopénie, de l'asthénie, ainsi que des neuropathies et des vomissements psychogènes. La mélatonine a en particulier un rôle

intéressant sur la cachexie, avec une perte de poids moins fréquente chez les patients traités par la mélatonine [84].

En conclusion, il faut noter que grâce à son pouvoir antioxydant, la mélatonine protège les cellules des effets toxiques des radiations ionisantes ; c'est pourquoi elle semble réduire la toxicité de la radiothérapie avec un ratio efficacité/toxicité favorable, lorsqu'elle est administrée en parallèle de celle-ci [85].

Toutefois, dans ces études, il est difficile de différencier les effets de la mélatonine de ceux de l'ensemble du traitement, puisqu'elle n'est jamais administrée seule et souvent selon des protocoles non contrôlés. Seules de nouvelles études randomisées permettront d'avoir une idée plus précise de l'action anti-tumorale de la mélatonine.

1.4.6 Dépression [78]

La mélatonine pourrait également avoir une action sur l'humeur et notamment sur la physiopathologie de la dépression. En effet, de nombreux arguments vont dans ce sens, comme par exemple la recrudescence saisonnière des accès dépressifs, les conséquences des modifications des rythmes biologiques sur l'humeur (changement de fuseaux horaires, travail à horaires décalés,...), l'incidence des troubles du sommeil dans la dépression, ainsi que l'effet bénéfique de la privation de sommeil dans le traitement de certains états dépressifs.

Plusieurs études ont montré que chez les patients déprimés, les concentrations plasmatiques et urinaires en mélatonine sont inférieures à celles retrouvées chez les sujets sains. Quelques expériences ont mis en évidence un retard de phase du pic de sécrétion nocturne de la mélatonine, tandis que d'autres n'ont retrouvé aucune modification de la sécrétion. Enfin, très peu d'études ont démontré une augmentation du taux de mélatonine. Parallèlement à la diminution du taux de mélatonine observée chez les personnes déprimés, on retrouve chez ces patients une augmentation de l'activité de l'axe thalamo-hypophyso-surrénalien, qui peut être expliquée par la levée de l'effet inhibiteur de la mélatonine sur cet axe. A l'inverse, l'effet inhibiteur de la CRH (Corticotropin-releasing hormone sécrétée par l'hypothalamus), et de l'hyperactivité corticosurrénalienne sur la fonction pinéale pourrait entraîner la baisse du taux de mélatonine chez les déprimés.

Une étude menée par l'équipe de Leibenluft, a montré que l'administration par voie orale de mélatonine (10 mg à 22h00 pendant 12 semaines), ne provoquait aucune modification de l'humeur ou du sommeil, chez des patients atteints de dépression bipolaire à cycles rapides. Néanmoins, dès l'arrêt du traitement des modifications de l'humeur ont été observées, ce qui peut laisser penser à un éventuel effet rebond.

1.4.7 Maturation et reproduction sexuelle [78]

Il semble que la mélatonine puisse être impliquée dans la régulation du développement pubertaire et de la reproduction, en inhibant l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Effectivement, lors de la puberté le taux de mélatonine diminue (paragraphe 1.3.3.4). Or, cette levée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique pourrait déclencher le développement pubertaire. Ainsi, chez les enfants présentant une puberté précoce, les taux de mélatonine sont-ils souvent bas pour leur âge, alors que chez ceux dont la puberté est retardée, les concentrations nocturnes de mélatonine sont généralement élevées. Cependant, cette hypothèse que la mélatonine puisse jouer un rôle dans le « timing » de la puberté ne repose pas sur des données scientifiques suffisantes. De plus, selon une autre théorie, il semblerait que les stéroïdes gonadiques (oestrogènes et progestérones), dont les concentrations augmentent lors de la puberté, puissent aussi inhiber la synthèse de la mélatonine.

La mélatonine pourrait également intervenir dans le caractère saisonnier de la reproduction. Bien que l'Homme ne soit pas un animal saisonnier, les études épidémiologiques font remarquer une distribution saisonnière des naissances, avec par exemple, des conceptions rares en hiver en Arctique. De façon similaire, dans les pays nordiques, l'allongement de la période nocturne et l'augmentation de la sécrétion de mélatonine qui en découle, entraînent une diminution de l'activité ovarienne. C'est pourquoi, on suppose que la lumière puisse jouer, via la mélatonine, un rôle dans le « timing » de la reproduction. L'effet inhibiteur de la mélatonine sur la reproduction peut être expliqué par différents mécanismes. En effet, non seulement la mélatonine posséderait une action anti-oestrogénique, mais elle inhiberait aussi la LH, tout en augmentant la sensibilité du GnRH aux hormones circulantes et en modifiant la sécrétion pulsatile de ce dernier. L'ensemble de ces données coïncide avec la découverte récente de récepteurs mélatoninergiques sur l'axe hypophysio-gonadique (au niveau des cellules de la granulosa, de la *pars tuberalis* de l'hypophyse antérieure et du noyau suprachiasmatique).

Le mécanisme par lequel la mélatonine régulerait la reproduction ferait intervenir le pic de LH. Au début de ce dernier, la concentration en mélatonine paraît plus basse qu'aux autres moments de la journée, et qu'aux autres périodes du cycle (*Figure 19*). Ceci peut s'expliquer par l'effet inhibiteur de la mélatonine sur la LH. De même, on retrouve une augmentation de la sensibilité des cellules hypophysaires à LH à la GnRH. Celle-ci pourrait aussi être due à la diminution du taux de mélatonine, elle-même provoquée par l'augmentation d'oestradiol lors de la phase folliculaire. Toutefois, d'autres mécanismes sont

probablement à prendre en compte, car dans certaines études l'apparition du pic de LH ne correspond pas toujours à la baisse matinale du taux de mélatonine.

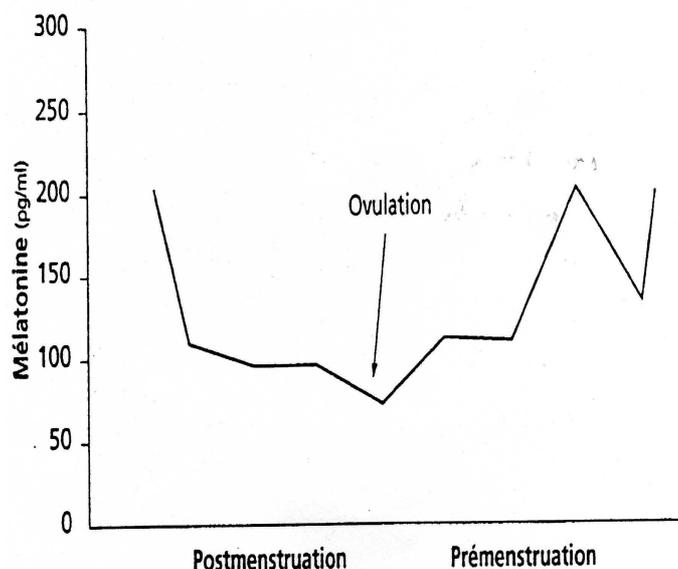


Figure 19 : Taux de mélatonine durant le cycle menstruel [86]

Si, comme nous l'avons déjà suggéré, on suppose que l'augmentation hivernale de la sécrétion de mélatonine est responsable d'une diminution de la fonction ovarienne, on peut penser qu'il serait possible d'obtenir un effet similaire avec l'administration de mélatonine exogène. Une étude a donc été mise en place pendant 4 mois chez des femmes saines, à qui l'on a administré 300 mg de mélatonine à des moments différents du cycle, avec association ou non d'un progestatif de synthèse. Cette supplémentation en mélatonine entraîne une diminution de la concentration en LH inversement proportionnelle à la dose de mélatonine ingérée. L'association de la mélatonine à un progestatif provoque l'inhibition de l'ovulation avec un taux de progestérone inférieur à 8 nmol/L. Les résultats obtenus suggèrent une éventuelle synergie entre la mélatonine et les progestatifs, puisque l'association de ces deux types de molécules provoque une anovulation [87]. Cela permet d'entrevoir la possibilité d'utilisation de la mélatonine comme contraceptif, ce qui présenterait un avantage évident dans la limitation des risques vasculaires par rapport aux oestrogènes, tout en ayant un éventuel effet protecteur vis-à-vis du cancer du sein. D'autres recherches sont encore nécessaires afin de confirmer ces données, et déterminer s'il existe ou non une diminution de l'efficacité du traitement lorsque celui-ci est prolongé.

Chez l'homme, l'administration de mélatonine n'a aucun effet sur le taux de testostérone, mais diminue la libération de LH.

1.4.8 Système endocrinien [78]

La mélatonine modulerait également les hormones hypophysaires : nous venons effectivement de voir de quelle manière elle inhibe la LH et la FSH. De plus, elle pourrait exercer un effet inhibiteur sur le CRF (Cortisol Releasing Factor). En effet, si on diminue le taux de mélatonine (à l'aide d'un β -bloquant par exemple), on a alors une désinhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, et on observe alors une augmentation de CRF entraînant une hausse de la cortisolémie.

On a également mis en évidence que l'administration à 17h de 5 mg par jour de mélatonine pendant 4 jours, n'a aucun effet sur l'hormone de croissance, mais augmente la libération de prolactine. Chez les jeunes gens, la mélatonine exogène peut avancer le pic nocturne de sécrétion du cortisol, ou au contraire n'avoir aucun effet sur celui-ci. Chez les femmes post-ménopausées, la mélatonine augmente le cortisol et l'ACTH (adrénocorticotrophine). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce résultat. Soit il y a une diminution du feed-back négatif du cortisol par diminution de la sensibilité de l'hypothalamus au cortisol, soit on a une modification des mécanismes régulateurs de la sécrétion de CRF, ou bien il y a une altération du pacemaker qui serait alors plus sensible à l'action de la mélatonine.

Enfin, au niveau de la post-hypophyse, l'administration de 5 mg de mélatonine entraîne une réduction des taux nocturnes d'ocytocine et de vasopressine. Ainsi, en agissant sur ces deux neurohormones, la mélatonine peut-elle réguler sa propre synthèse, puisque comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe 1.3.4.1), elles interviennent dans la transmission du message lumineux à la glande pinéale.

1.4.9 Migraine

Chez les migraineux, la concentration en mélatonine est inférieure à celle retrouvée chez un sujet sain. Plusieurs études ont démontré, que l'administration de mélatonine permettrait de diminuer la fréquence des crises chez les migraineux épisodiques (et non chez les migraineux chroniques) [88].

CONCLUSION :

La synthèse de la mélatonine par la glande pinéale varie en fonction de l'intensité lumineuse perçue au niveau de la rétine. Ainsi, observe-t-on un pic maximal de sécrétion en milieu de nuit. De plus, la lumière est le principal modulateur du rythme endogène de la sécrétion de cette hormone. Toutefois, d'autres facteurs tels que les champs magnétiques, l'âge, le poids, l'environnement hormonal, les traitements médicamenteux, peuvent aussi jouer un rôle non négligeable. De même, comme nous le verrons par la suite, lors de certaines situations (travail de nuit, décalage horaire,...), ou pathologies (retard ou avance de phase,...), on peut retrouver des perturbations de la courbe de sécrétion de la mélatonine. Cette dernière est également capable de modifier sa propre sécrétion, ce qui est la clé permettant de comprendre son utilisation dans le traitement des troubles du sommeil liés aux perturbations du rythme circadien.

Plusieurs types de récepteurs permettent ensuite à la mélatonine d'exercer son action au sein de l'organisme. Il semble que ce soit principalement les récepteurs MT1a qui soient à l'origine de son action sur le sommeil. Cependant, quels sont les mécanismes impliqués dans la régulation du rythme veille/sommeil ? C'est ce que nous allons développer dans la seconde partie de ce document.

Enfin, pour la plupart des propriétés citées précédemment, il semble encore prématuré de recommander son utilisation, car les effets n'ont pas encore été clairement démontrés chez l'Homme. De plus, on peut s'interroger sur les éventuels effets secondaires que pourrait entraîner son utilisation à long terme dans de telles indications. Effectivement ne risque t'on pas, en cas de dosage inapproprié, d'entraîner un effet inverse de celui souhaité, et d'observer alors des troubles du sommeil ? Nous apporterons des éléments de réponse à cette question dans la troisième partie de ce document.

PARTIE 2 : SOMMEIL ET DÉCALAGE HORAIRE

INTRODUCTION

Tous les êtres vivants alternent des périodes d'activité et des périodes de repos. Chez les végétaux par exemple, on observe une alternance saisonnière mais aussi une alternance journalière : ouverture ou fermeture de la corolle en fonction de l'intensité lumineuse. De même les insectes, les reptiles et les poissons ont des phases d'activité et des phases de repos. Néanmoins, pour tous ces animaux, on parle de "dormance", et non pas de sommeil. [89]

Le sommeil complexe, dans sa forme évoluée, est apparu il y a cent millions d'années avec les oiseaux, bien que celui-ci soit encore très différent du sommeil humain. Chez les mammifères (chats, rats, singes,...) on retrouve des états de vigilance très proches de ceux de l'Homme. Les animaux chasseurs, comme les grands fauves, ont un sommeil plus profond que leurs proies. Ces dernières ont une plus large part de sommeil léger, et très peu de sommeil paradoxal. En effet, la paralysie engendrée par celui-ci, les rendrait plus vulnérables. Le sommeil de l'Homme adulte conserve l'empreinte de cette évolution. [89]

On définit le sommeil comme un état naturel récurrent de perte de conscience (mais sans perte de la réception sensitive) du monde extérieur, accompagnée d'une diminution progressive du tonus musculaire, d'une posture stéréotypée (couché et les yeux fermés chez l'humain), et survenant à intervalles réguliers au cours des 24 heures : généralement la nuit. Il se différencie de l'inconscience (ou coma) par une absence d'abolition des réflexes : la personne endormie garde la capacité à ouvrir les yeux et à réagir à la parole et au toucher. De plus, il existe une organisation du sommeil : on parle de cycle circadien pour l'alternance entre la veille et le sommeil, et de cycle ultradien pour l'alternance entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal [90]. Enfin, il faut rappeler que chez l'Homme le sommeil occupe près d'un tiers de la vie : à 75 ans un homme a donc passé environ 25 années à dormir [91].

2.1 HISTORIQUE

Dès l'Antiquité, le sommeil intrigue. Les Grecs, pour répondre à ce mystère, s'en remettaient aux dieux : Hypnos, dieu du Sommeil, frère jumeau de Thanatos, dieu de la Mort, et Morphée, dieu des Songes. De même dans l'Egypte antique, celui qui veillait sur le sommeil et les rêves était le génie Bès, tandis qu'Isis, déesse magicienne, était censée écarter le malheur à venir grâce à la "clef des songes"... [92]

« Ainsi, nos lointains ancêtres pensaient que les rêves étaient des manifestations de l’Au-delà qu’il fallait interpréter. Hippocrate tenait d’ailleurs compte des rêves dans ses prescriptions...

Ces croyances donnèrent naissance à l’oniromancie, étude des rêves, très en vogue jusqu’au Moyen-âge. Cette discipline fut brutalement interrompue au XII^{ème} siècle par l’église catholique qui condamna la divination par les songes. L’étude du sommeil se cantonnera alors à l’interprétation "sous le manteau" des rêves, jusqu’au début du XX^{ème} siècle...

Le sommeil était considéré depuis des siècles comme un phénomène passif, réparateur, une "petite mort" inutile mais indispensable à la vie. Le rêve, quant à lui, était assimilé à une forme de sommeil plus léger, et les scientifiques se concentrèrent à nouveau au début du siècle sur sa signification. Freud voulut lui donner une portée psychologique en l’associant à des symboles. » [92]

Il fallu attendre 1924, avec la découverte de l’électroencéphalographie par Hans Berger, pour s’apercevoir qu’il existait une corrélation entre nos différents états de vigilance et certaines modifications de notre activité électrique cérébrale [93]. En 1937, le neurophysiologiste américain Alfred Lee Loomis réalise le premier électroencéphalogramme nocturne du sommeil, et met ainsi en évidence cinq phases successives dans une nuit de sommeil, qu’il nomma de A à E (A et B correspondaient à la phase d’endormissement ; C au sommeil léger ; D et E au sommeil profond). [90]

Puis Nathaniel Kleitman, qui dirigeait une unité de sommeil à l’Université de Chicago, réduisit le nombre de phases de sommeil à quatre : A et B constituaient un premier stade 1 ; C un second stade ; D un troisième ; E un quatrième, l’ensemble constituant le sommeil lent.

« Un de ses assistants, Eugène Aserinsky, remarqua sur l’électroencéphalogramme des oscillations de grande amplitude, correspondant à des mouvements oculaires, un relâchement du tonus musculaire de la nuque, suivi d’une intense activité du cortex cérébral lorsque les sujets amorçaient le quatrième stade. La présence de mouvements oculaires rapides permit d’assimiler cette phase aux rêves : elle fut alors baptisée « sommeil rapide » ou « paradoxal » en 1961 par le français Michel Jouvet, alors chercheur au CNRS à Lyon. » [90]

Depuis cette époque, des dizaines de centres spécialisés pour l’étude du sommeil se sont ouverts, d’abord aux États-Unis, puis en Europe. [93]

Enfin en 2005, alors que l’on pensait qu’aucun animal ne pouvait vivre sans sommeil, une équipe de chercheurs de l’Université de Californie à Los Angeles dirigée par le professeur Jerry Siegel, a mis en évidence que chez les grands dauphins et les orques, les femelles et leurs petits ne dormaient pas pendant le mois suivant l’accouchement, puis que petit à petit ils retrouvaient un rythme de sommeil « normal ». [90]

2.2 LES OUTILS PERMETTANT D'EXPLORER LE SOMMEIL

L'outil essentiel pour évaluer la qualité du sommeil est l'entrevue clinique. Au cours de celle-ci, a lieu un entretien approfondi qui aborde le côté psychologique, somatique, environnementale, et historique du sommeil. Néanmoins, afin de mieux connaître le sommeil, sa qualité et sa durée, des outils d'évaluation du sommeil et de la somnolence ont été mis au point, facilitant ainsi le diagnostic clinique, mais également l'analyse des résultats obtenus au cours d'études cliniques.

2.2.1 Agenda du sommeil, échelles et questionnaires

Afin de consolider l'investigation clinique, le médecin peut préconiser l'utilisation d'un agenda du sommeil (*Figure 20*). Il s'agit d'un relevé, nuit après nuit, des horaires de sommeil que les patients remplissent pendant 2 à 4 semaines [94]. Il permet de déterminer le profil de sommeil du patient : sommeil régulier ou non, petit ou grand dormeur, sujet dit du « soir » ou du « matin »,... [95]

Figure 20 : Agenda du sommeil [96]

Il existe également des échelles et des questionnaires qui sont utilisés pour mieux comprendre l'origine et l'importance des troubles du sommeil. On trouve par exemple, le PSQI (Index de qualité du sommeil de Pittsburgh), le questionnaire de Spiegel (étude quantitative relative au sommeil du patient), le questionnaire de Vis-Morgen (étude qualitative qui renseigne sur la qualité de la nuit du patient), le questionnaire du sommeil de l'Hôtel-Dieu (identifie les différentes pathologies du sommeil), l'échelle d'Epworth (quantifie la somnolence du patient),... [95]

2.2.2 La polysomnographie

Il s'agit d'un examen médical consistant à enregistrer, au cours du sommeil du patient, plusieurs variables physiologiques afin de mettre en évidence la succession des différents stades de sommeil [97] (Figure 21).

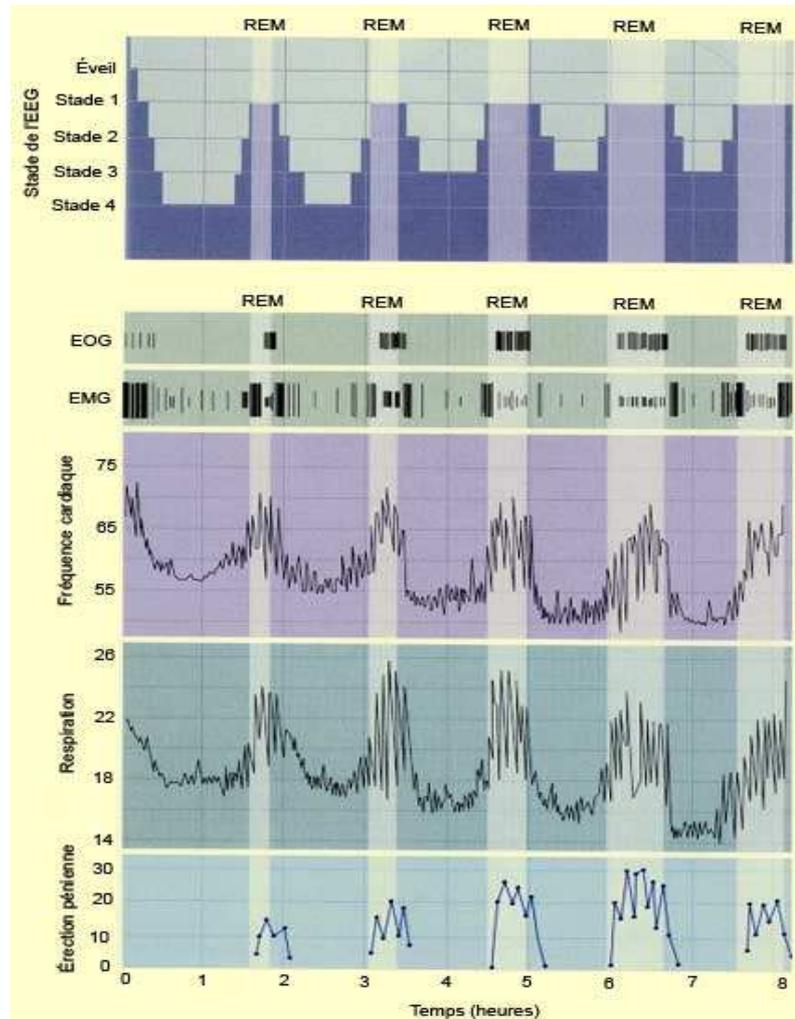


Figure 21 : Enregistrement polysomnographique [91]

Ainsi, plusieurs mesures sont enregistrées simultanément : l'électroencéphalogramme (EEG : électrodes collées au niveau du cuir chevelu pour mesurer l'activité électrique du cerveau), les mouvements des globes oculaires (EOG), l'électromyogramme (EMG : électrodes placées au menton et sur une jambe pour mesurer l'activité électrique des muscles), l'électrocardiogramme (ECG : pour mesurer l'activité électrique du cœur), le flux naso-buccal, l'effort respiratoire, la saturation en oxygène grâce à un saturomètre, les ronflements, la position du sujet, la réaction électrodermale,...(Figure 22).

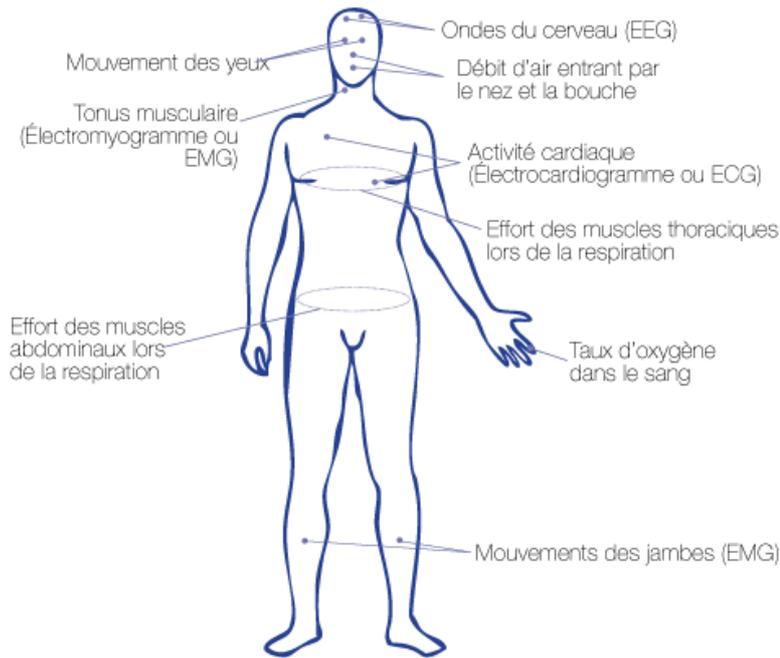


Figure 22 : Position des différentes électrodes au cours d'un enregistrement polysomnographique [98]

2.2.3 L'actimétrie

L'enregistrement actimétrique est réalisé à l'aide d'un actimètre, dispositif constitué d'un accéléromètre et d'un système d'enregistrement [99] renfermés dans une petite montre noire que l'on porte nuit et jour, au poignet non dominant, pendant une période de 2 à 3 semaines [95] (*Figure 23*). Cette montre enregistre le nombre et l'intensité des mouvements en fonction du jour et de l'heure. Les enregistrements permettent d'analyser de façon simple et précise le rythme veille-sommeil et les décalages de phases, ainsi que d'évaluer la qualité et la quantité du sommeil : horaires du coucher et du lever, décalage entre la semaine et le week-end, temps d'endormissement, mais aussi temps de sommeil total par 24 heures, temps de sieste et nature de l'horloge biologique: du « soir » ou du « matin ». [95] [99]



Figure 23 : Actimètre [94]

2.2.4 La polygraphie ventilatoire

La polygraphie ventilatoire est un examen qui permet d'enregistrer tous les paramètres de la respiration au cours du sommeil. Cet examen est réalisé le plus souvent en ambulatoire à l'aide de différents capteurs. Un premier capteur avec 2 petits embouts narinaires permet de capter le flux de l'air qui passe au niveau des narines. Un second capteur collé à la base du cou enregistre les sons de la respiration et du ronflement [95]. Un doigtier posé sur l'index permet d'analyser l'oxygénation du sang. Enfin 2 ceintures, l'une thoracique, l'autre abdominale enregistrent les mouvements respiratoires. [94]

La polygraphie ventilatoire permet de diagnostiquer un syndrome d'apnées du sommeil [95]. Cet examen est facile à réaliser, dans des délais rapides, et il donne un diagnostic précis si le sommeil est continu [94].

2.2.5 Les tests de vigilance

Ces tests réalisés en laboratoire « servent à évaluer la propension au sommeil, ou au contraire, à lutter contre le sommeil en conditions monotones. On trouve tout d'abord les tests itératifs de latence d'endormissement (TILE ou MSLT), qui permettent d'objectiver la somnolence, et au cours desquels on étudie la structure du sommeil obtenu. Ils permettent d'affirmer le diagnostic de narcolepsie (accès subits et répétés de sommeil, au cours duquel le tonus musculaire faiblit ou disparaît totalement), dès qu'il y a 2 endormissements en sommeil paradoxal. A l'inverse les tests de maintien d'éveil (TME ou MWT) permettent de voir si le patient arrive à lutter contre l'envie de dormir. » [94]

Afin de réaliser ces tests on demande au patient de s'allonger et de se laisser aller au sommeil (pour les TILE), ou de s'asseoir confortablement dans le noir et de lutter contre le sommeil (pour les TME), 4 ou 5 fois toutes les 2 heures pendant 24 heures. [94]

2.3 PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL NORMAL

L'enregistrement polysomnographique permet de distinguer deux phases au cours d'une nuit de sommeil normal : le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Ces dernières ont une durée globale d'environ 110 minutes, et se répètent en général 4 ou 5 fois au cours de la nuit. [100]

2.3.1 Le sommeil lent

« Au cours de la première demi-heure, voire des quarante-cinq minutes qui suivent l'endormissement, on distingue quatre stades de sommeil. Ces derniers sont de profondeur croissante et d'une durée totale d'environ 90 minutes. » A ce moment là, l'enregistrement électroencéphalographique met en évidence des ondes présentant une fréquence plus basse que pendant l'état de veille, mais avec une amplitude plus élevée : elles sont donc de moins en moins fréquentes mais plus grandes. Enfin, pendant cette phase, la température du corps, la fréquence respiratoire, le pouls, et la pression artérielle, s'abaissent progressivement. [100]

2.3.1.1 Repos éveillé, les yeux fermés

Lors d'un repos éveillé, l'électroencéphalogramme présente majoritairement des ondes alpha formées d'oscillations régulières : entre 8 et 13 Hertz (ou Hz, 1 Hz étant égal à une oscillation par seconde) selon les sujets (*Figure 24*). Leur amplitude varie entre 30 et 100 microvolts et elles sont localisées au niveau des régions occipitales [101]. En début de nuit, l'enregistrement d'ondes alpha montre que le sujet a bien les yeux fermés et qu'il est détendu, ce qui le distingue d'un sujet éveillé et alerte, qui lui présentera majoritairement des ondes bêta (fréquence : 13-15 à 60 Hz, amplitude : 30 microvolts), et des ondes gamma (fréquences supérieures à 30-35 Hz). [91]

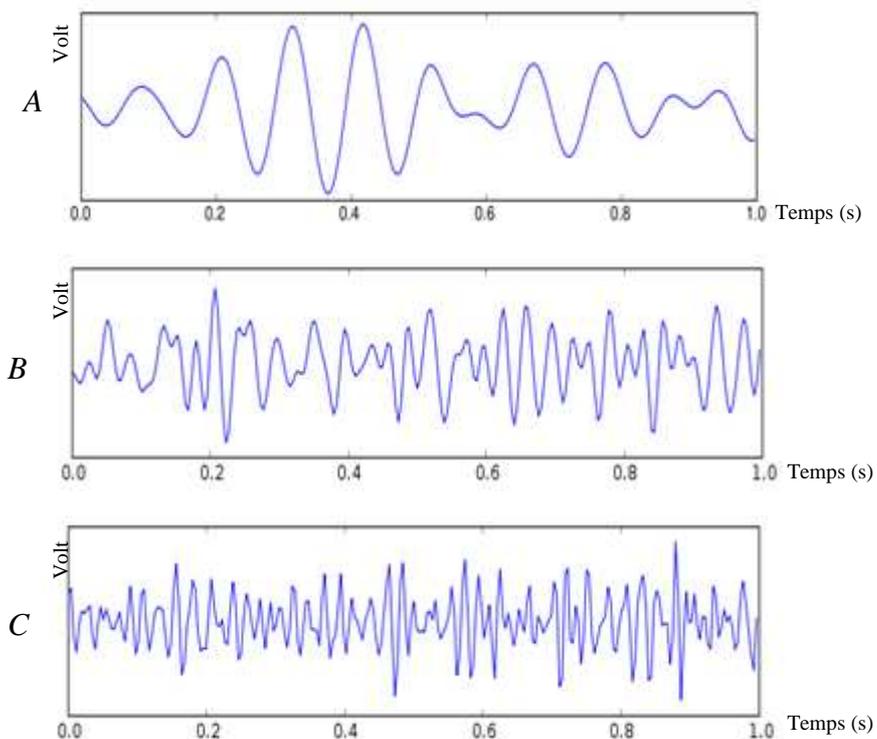


Figure 24 : Ondes cérébrales alpha (A), bêta (B), et gamma (C) [102]

2.3.1.2 Phase de somnolence

Cette phase correspond au stade 1 du sommeil lent : le sujet n'est pas encore endormi, ni éveillé, mais il ressent un besoin important de sommeil. Ce stade 1 marque l'entrée dans le sommeil et s'observe donc, soit en début de nuit, soit après des phases de réveil nocturne lors d'un second endormissement. [101]

Au début de cette phase il existe souvent une alternance entre le stade d'éveil et le stade 1 : les ondes alpha observées au stade précédent deviennent très rapidement fragmentées, puis disparaissent laissant place aux éléments caractéristiques du stade 1 [103]. L'activité cérébrale est alors composée d'ondes thêta de faible amplitude : 50 à 100 microvolts, et avec une fréquence moyenne de 3-4 à 7-8 Hz [91] (*Figure 25*). Des pointes vertex de faible amplitude peuvent aussi être enregistrées [101]. Il s'agit d'évènements isolés présentant une polarité positive suivie d'une grande négativité, et qui correspondraient à un potentiel évoqué auditif tardif sur le vertex (sommet du crâne). [104]

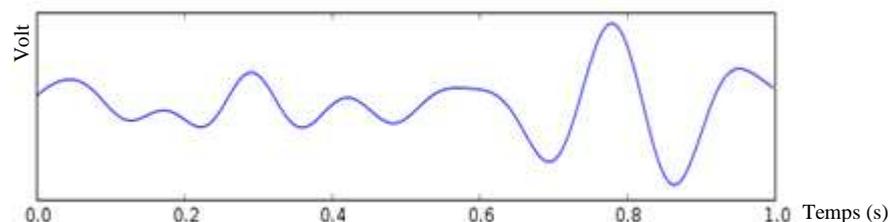


Figure 25 : Ondes cérébrales thêta [102]

Au cours de ce premier stade, on peut également constater une diminution du tonus musculaire caractérisée par la diminution des mouvements. Chez certaines personnes on observe des myoclonies d'endormissement. Celles-ci peuvent être massives se traduisant alors par des sursauts du sujet, ou parcellaires : la secousse ne concerne alors qu'un membre ou un segment de membre. [101] [103]

Parallèlement à cela, on enregistre des mouvements oculaires lents, horizontaux, pouvant avoir une grande amplitude [103]. De plus, la respiration devient plus instable. En effet, le niveau de référence métabolique de la PaCO₂ (pression artérielle en dioxyde de carbone) augmente, ce qui entraîne une légère hypoventilation. L'instabilité entre l'état de veille et de sommeil entraîne donc une alternance de phase d'hypoventilation lors de l'endormissement, et d'hyperventilation lors de l'éveil (diminution de la PaCO₂). [101]

Au cours de ce stade, des hallucinations dites hypnagogiques peuvent être perçues par le dormeur. Ces dernières sont majoritairement visuelles et parfois auditives. Elles sont soit élémentaires, soit plus structurées, élaborées, et complexes, en rapport ou non avec l'activité diurne de la journée précédente. Plus rarement certaines personnes évoquent la sensation de se

sentir tomber. Ces manifestations peuvent ou non réveiller le sujet, qui va alors les mémoriser, ou les oublier. [103]

Enfin il faut noter que si une stimulation survient à ce stade de sommeil, l'éveil est immédiat et l'activité mentale rapportée est généralement riche [103]. Lorsqu'on interroge le dormeur sur son état de conscience, celui-ci explique qu'il venait juste de s'endormir ou bien qu'il était en train de s'endormir. Des rêves courts ou des pensées errantes sont aussi souvent rapportés durant ce stade qui dure généralement de 3 à 12 minutes, et représente donc environ 5% du sommeil total. [91]

2.3.1.3 Sommeil léger

Après quelques minutes de stade 1, le passage en sommeil de stade 2 est caractérisé par des fréquences mixtes caractéristiques sur l'EEG [103]. On peut alors observer principalement des ondes thêta, mais aussi quelques ondes delta (fréquence : 0,5 à 3-4 Hz, amplitude : 100 à 200 microvolts) [91] (*Figure 26*) : moins de 20%, ainsi que des éléments électro-physiologiques typiques faciles à identifier : le complexe K et les fuseaux de sommeil. [101]

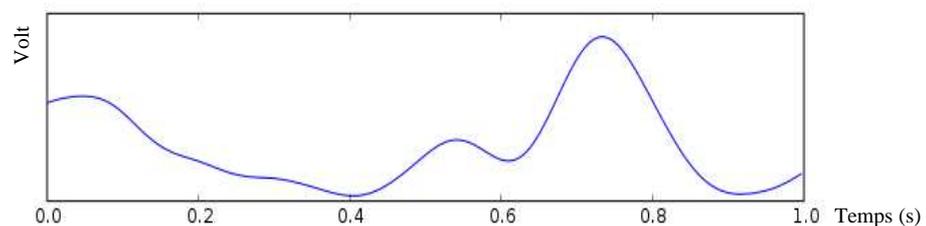


Figure 26 : Ondes cérébrales delta [102]

Le complexe K est une onde delta facilement visible sur l'EEG. Généralement isolé, il survient soit spontanément, soit suite à une stimulation externe ou endogène. Cet élément, considéré comme une activation corticale, est caractérisé par une grande amplitude et une fréquence de survenue comprise entre 1 à 3 par minute. [101]

Les fuseaux du sommeil ou spindles, sont des ondes rapides de 8 à 14 Hz et de 50 à 150 microvolts d'amplitude (*Figure 27*). Ces fuseaux durent généralement 1 à 2 secondes, et sont produits par des interactions entre les neurones thalamiques et les neurones corticaux [91]. Ils sont plus ou moins nombreux selon les individus, avec une moyenne de 3 à 10 spindles par minute, et peuvent être augmentés par les psychotropes [101]. De plus, ils seraient plus abondants chez la femme que chez l'homme [103].

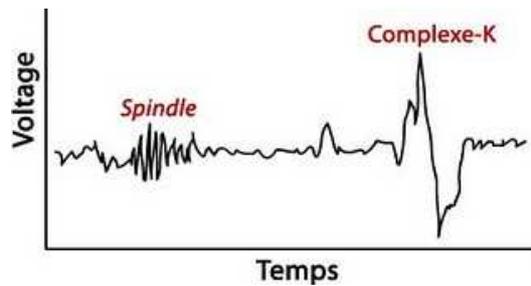


Figure 27 : Fuseau du sommeil (spindle) et complexe K [105]

Au cours de cette phase, les mouvements oculaires ont disparu, le tonus musculaire est plus faible, et la respiration est bien régulière [101]. « Il est alors peu probable qu'une personne réagisse à une lumière ou un bruit, à moins qu'il soit extrêmement fort. Toutefois, à ce stade il est encore possible de réveiller les dormeurs, même si ceux-ci rapportent qu'ils dormaient vraiment durant les 10 à 20 minutes que dure cette période au début de la nuit. Enfin, étant donné qu'un dormeur passe plusieurs fois par le stade 2 durant les cycles du sommeil, c'est le moment où l'adulte passe le plus de temps, soit près de 50% du temps de sommeil d'une nuit. » [91]

2.3.1.4 Sommeil lent profond

Les stades 3 et 4 du sommeil constituent le sommeil lent profond. [101]

2.3.1.4.1 Le stade 3

« Le stade 3 du sommeil lent marque le passage du sommeil moyennement profond à profond » [91]. On observe alors sur l'EEG près de 50% d'ondes delta. Comme nous l'avons vu plus haut, la fréquence de ces dernières est comprise entre 0,5 à 3-4 Hz, c'est la raison pour laquelle on parle de sommeil lent. De plus, on retrouve, tout comme au stade 2, les fuseaux du sommeil et les complexes K, cependant leur fréquence est nettement moins importante. Durant les stades 3 et 4, l'EOG montre également une activité plus grande, toutefois ce phénomène reflète probablement la grande amplitude de l'activité de l'EEG dans les régions préfrontales plutôt que des mouvements des yeux. [91]

Au cours de ce stade qui dure environ 10 minutes lors de sa première apparition (mais n'est présent que 7% du temps global d'une nuit), les muscles ont encore du tonus, mais le dormeur est très peu réceptif aux stimuli extérieurs, à moins que ceux-ci ne soient très forts ou n'aient un sens particulier pour lui (la mère qui entend son enfant pleurer ou son nom par exemple). [91]

2.3.1.4.2 *Le stade 4*

Le stade 4 du sommeil lent est le niveau le plus profond du sommeil. L'activité neuronale est à son plus bas, et ce sont principalement les ondes delta que l'on retrouve sur le tracé de l'EEG. La température du cerveau est aussi à son plus bas, tandis que le rythme cardiaque et la pression sanguine sont ralentis par le système parasympathique [91]. De même, le rythme respiratoire est diminué et présente une régularité remarquable avec une SaO₂ (saturation en oxygène) parfaitement stable [101]. La motilité du tube digestif quant à elle augmente beaucoup [100].

Cette phase dure environ 35 à 40 minutes chez l'adulte, soit 15% à 20% du temps total de sommeil. A cet instant, les muscles ont toujours leur tonus, c'est pourquoi des mouvements des bras, des jambes et du torse sont possibles [91]. Un dormeur normal peut changer de position toutes les 20 minutes environ [100]. Ce stade est celui où le sommeil est le plus réparateur pour le corps et où il est le plus difficile de réveiller le dormeur. Enfin, c'est durant cette période que peuvent apparaître des épisodes d'énurésie, de somnambulisme et de terreur nocturne chez les enfants. [91]

2.3.2 Le sommeil paradoxal

Environ 90 minutes après l'endormissement, survient le sommeil paradoxal qui termine le cycle du sommeil [100]. Ce cinquième stade présente des séquences plus longues en fin de nuit, et occupe 20 à 25% du temps total de sommeil [101].

Sur l'EEG on retrouve des rythmes mixtes proches de ceux du stade 1, ainsi que des ondes thêta en dents de scie. De plus, le tonus musculaire strié disparaît totalement, laissant place à un état de véritable paralysie physiologique. Cette atonie musculaire est toutefois interrompue par des mouvements phasiques du corps (mouvements brefs des extrémités visibles sur l'EMG), plus nombreux que dans les autres stades [103], et qui ne doivent pas être confondues avec les myoclonies d'endormissement [101]. On observe aussi des salves de mouvements oculaires rapides, c'est la raison pour laquelle le sommeil paradoxal a été appelé sommeil MOR (Mouvements Oculaires Rapides, ou Rapid Eye Movements (REM)) [101]. C'est donc l'association de ces trois critères (EEG proche du stade 1, atonie musculaire et mouvements oculaires rapides) qui permettent de repérer le sommeil paradoxal [103].

Au stade 5 la température du corps augmente, les battements du cœur s'accroissent, la pression artérielle s'amplifie et la motilité de l'estomac et des intestins diminue. La respiration quant à elle est irrégulière et dysrythmique [101]. On notera d'autre part, qu'à ce stade, le

cerveau consomme une grande quantité d'oxygène, probablement plus importante que lorsque l'individu est éveillé [100].

C'est durant cette phase de sommeil paradoxal que les rêves surgissent. En effet, pour certains chercheurs, les mouvements des yeux seraient en relation directe avec le rêve lui-même. De plus, les mouvements effectués dans les rêves remplaceraient ceux qu'il n'est pas possible de faire pendant le sommeil paradoxal, puisque les muscles sont paralysés. Enfin, le souvenir des rêves semble meilleur si on réveille un individu pendant le sommeil paradoxal [100]. Un sujet réveillé au cours de ce stade de sommeil, raconte avec précision un rêve dans 80% des cas environ, alors que s'il est réveillé en stade 2 du sommeil lent, il n'en raconte un, que dans 13 à 15% des cas seulement [103].

Le cycle de sommeil paradoxal se termine souvent par un court passage en stade 1, et une phase d'éveil brève durant généralement moins de trois minutes. Puis, le sujet se rendort très rapidement, c'est pourquoi cet éveil est généralement inconscient chez le sujet jeune, mais perçu chez la personne âgée [101].

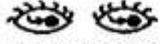
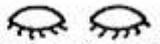
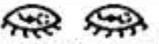
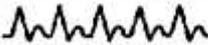
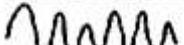
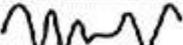
CARACTERISTIQUES	EVEIL	SOMMEIL LENT	SOMMEIL PARADOXAL
 EEG	 Activité rapide	 Activité de plus en plus lente et ample	 Activité rapide
EOG	 Yeux ouverts, mouvements oculaires rapides	 Yeux fermés, pas de mouvements oculaires	 Yeux fermés, mouvements oculaires rapides
EMG	 Tonus musculaire important	 Tonus musculaire réduit	 Tonus musculaire absent, Paralysie
 ECG	 Rapide, régulier	 Lent, régulier	 Rapide, irrégulier
 Respiration	 Rapide, irrégulière	 Lente, régulière	 Assez rapide, irrégulière
Capacité d'éveil		S. lent léger = réveil facile ; S. lent profond = réveil très difficile	Réveil difficile

Tableau III : Principales caractéristiques des différents stades du sommeil [106]

2.4 ORGANISATION D'UNE NUIT DE SOMMEIL NORMAL

Les limites du sommeil se situent habituellement entre 23 heures et 7 heures du matin. Ces horaires sont imposés par les contraintes socioprofessionnelles, et peuvent notamment varier pendant les vacances ou le week-end, surtout chez les jeunes [103]. La durée de sommeil moyenne de la population française est de 7 heures 30 environ [101]. Cependant, il existe des « petits » ou « courts » dormeurs qui dorment moins de 6 heures par nuit (environ 10% des adultes), et des « longs » dormeurs qui eux dorment plus de 9 heures (environ 15% des adultes) [103]. Ce besoin de sommeil serait génétiquement programmé, et si un long dormeur dormait seulement 8 heures au lieu de 10, il serait en dette de sommeil [101].

Une nuit de sommeil présentera les mêmes caractéristiques que le sujet soit dit du soir (« couche-tard ») ou du matin (« couche-tôt »). Le sujet du soir se couche plus tard que la moyenne de la population (minuit ou plus), et se lèvera donc plus tardivement. On parle dans ce cas d'un retard de phase physiologique [101]. Le sujet du matin quant à lui se couche légèrement en avance par rapport à la majorité de la population (vers 22 heures) et se lèvera vers 7 heures en dehors de toute contrainte [103].

Les différents stades du sommeil ne surviennent pas de manière aléatoire au cours de la nuit. En effet, l'électroencéphalogramme de sujets dormant des nuits complètes révèle une organisation cyclique. Un cycle correspond à l'intervalle entre deux phases de sommeil paradoxal, et dure en moyenne 90 min [101].

Chaque soir, autour de la même heure, le sujet ressent une sensation de fatigue, de manque de concentration ou de froid l'incitant à aller se coucher. S'il se couche à cet instant, l'endormissement est de manière générale rapide (environ 10 minutes). Le dormeur va alors passer par les stades 1 et 2 pendant une dizaine de minutes, puis très vite le sommeil lent profond apparaît [101]. Ensuite, le sommeil redevient léger pour quelques minutes, puis soudain survient un premier épisode de sommeil paradoxal. Celui-ci est relativement court puisqu'il ne dure que 5 à 15 minutes. C'est ainsi, qu'une heure et demie à deux heures après l'endormissement, se termine le premier cycle de la nuit de sommeil [91] (*Figure 28*).

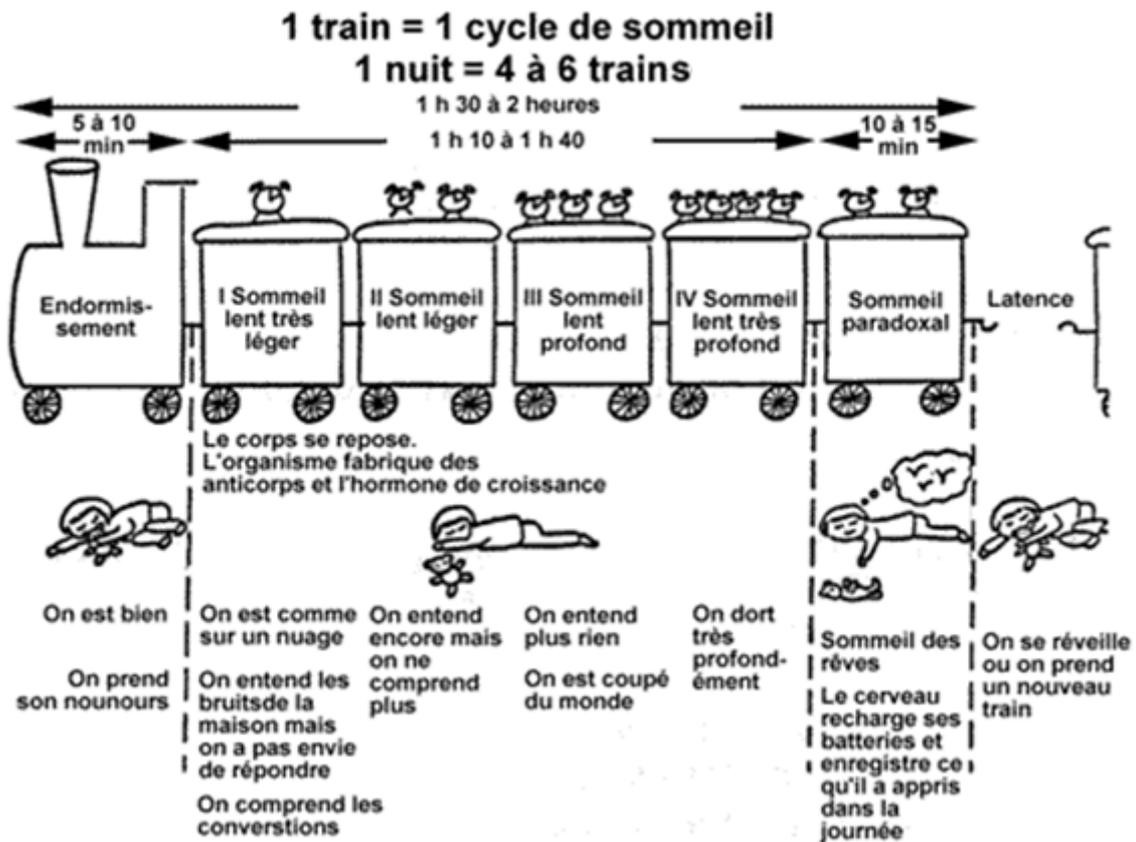


Figure 28 : Le petit train du sommeil [91]

Au cours d'une nuit complète, 4, 5 voire 6 cycles de sommeil peuvent s'enchaîner (Figure 29). Comme nous l'avons vu précédemment, à la fin de chaque cycle survient un moment où l'éveil est très facile, et où le sujet se réveille d'ailleurs très fréquemment. Il en profite souvent simplement pour changer de position, puis se rendort en débutant un nouveau cycle. Cependant, si la personne est trop stimulée, il faut parfois un cycle complet avant qu'elle ne puisse s'endormir à nouveau. Après les deux premiers cycles de sommeil, la fréquence de ces éveils et leur longueur augmentent. C'est la raison pour laquelle, certaines personnes peuvent rester éveillées plusieurs dizaines de minutes entre 4 et 6 heures du matin, puis elles réussissent finalement à s'endormir profondément. [91]

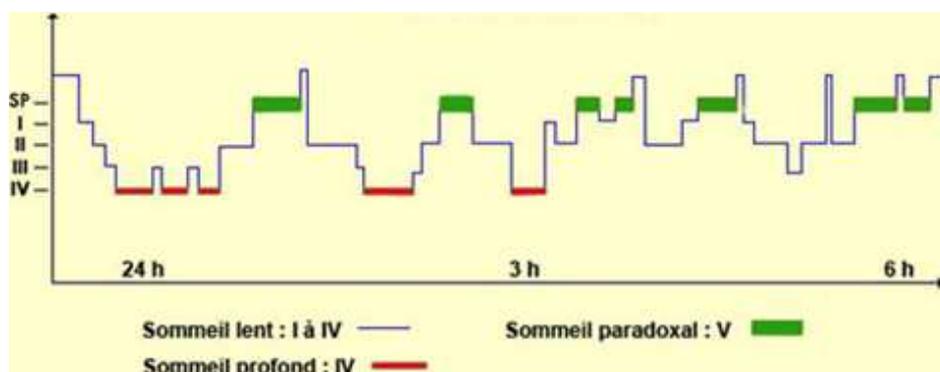


Figure 29 : Hypnogramme d'un sommeil normal [91]

Suite à une période d'éveil durant la nuit, on repasse obligatoirement par des stades de sommeil lent, (sauf en cas de narcolepsie où le sujet passe directement du stade d'éveil au stade de sommeil paradoxal). [91]

L'analyse de l'EEG montre que les cycles évoluent au cours de la nuit (*Figure 30*). Pendant les deux premiers cycles, le sommeil profond est abondant, puis il diminue et disparaît durant les derniers cycles. On observe une décroissance exponentielle de la puissance des ondes delta, qui comme nous venons de le voir ci-dessus sont caractéristiques du sommeil profond. [101]

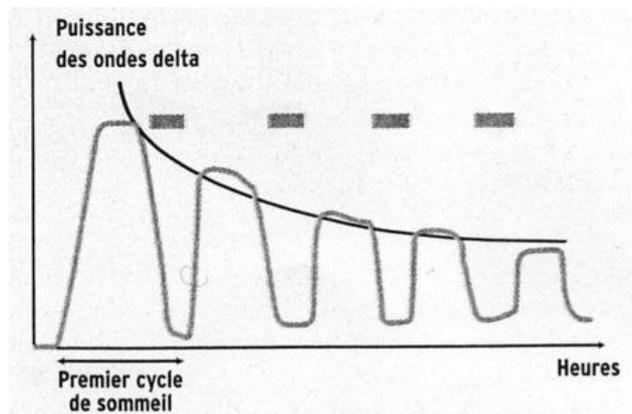


Figure 30 : Evolution de la puissance des ondes lentes delta au cours de la nuit et des cycles de sommeil assimilable à l'évolution du processus homéostatique selon une décroissance exponentielle [101]

En contrepartie, en fin de nuit, le sommeil lent léger et le sommeil paradoxal sont proportionnellement plus importants. En effet, la durée des périodes de sommeil paradoxal peut alors atteindre jusqu'à 30 à 50 minutes. Néanmoins, il semble que même en fin de nuit, une période de sommeil lent d'au moins 30 minutes est nécessaire entre les périodes de sommeil paradoxal. [91]

Le nombre de cycles de sommeil par nuit est variable en fonction des sujets. La durée moyenne d'un cycle est la même, que le sujet soit court ou long dormeur [101]. Cependant, les longs dormeurs présenteront plus de sommeil lent léger et de sommeil paradoxal, tandis que leur quantité de sommeil lent profond restera identique à celle des courts dormeurs. L'index d'efficacité du sommeil est donc plus élevé chez les courts dormeurs que chez les longs dormeurs [103].

2.5 STRUCTURES ANATOMIQUES LIÉES AU CYCLE VEILLE-SOMMEIL

Comme nous l'avons précisé dans l'introduction de cette seconde partie, on distingue chez tous les vertébrés un cycle repos-activité. Deux théories ont été proposées pour expliquer les mécanismes de régulation des états de vigilance. La première, dite « passive », considère que le sommeil serait simplement la conséquence de la cessation de l'éveil. Cette théorie est la plus ancienne et est fondée sur des résultats expérimentaux qui confère un rôle prépondérant au système réticulé d'éveil. D'après la seconde proposition, le sommeil serait la conséquence de la mise en jeu de mécanismes spécifiques : certaines structures interviendraient ainsi de manière « active » dans le déclenchement et le maintien de chaque stade du sommeil. [107]

Aujourd'hui, on pense que ces deux notions sont en réalité complémentaires. « Les régulations veille-sommeil résulteraient ainsi d'une interaction permanente entre les systèmes d'éveil et les systèmes de sommeil, comme une balance dont chacun des deux plateaux serait alternativement plus pesant l'un que l'autre. » [107]

2.5.1 L'éveil

L'éveil se présente sous un aspect cortical correspondant à la désynchronisation de l'activité cérébrale observée sur l'EEG, et un aspect comportemental correspondant à une activité motrice. Il serait contrôlé par un ensemble de systèmes interrégulés et redondants. [107]

Le « réseau exécutif de l'éveil » est constitué de l'hypothalamus postérieur, du thalamus intra-laminaires et du télencéphale basal (*Figure 31*). Cependant, ces structures sont elles-mêmes sous l'influence d'un réseau assez complexe d'une dizaine de structures situées pour la plupart au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral (systèmes modulateurs ascendants) et qui prennent en charge l'éveil. [108]

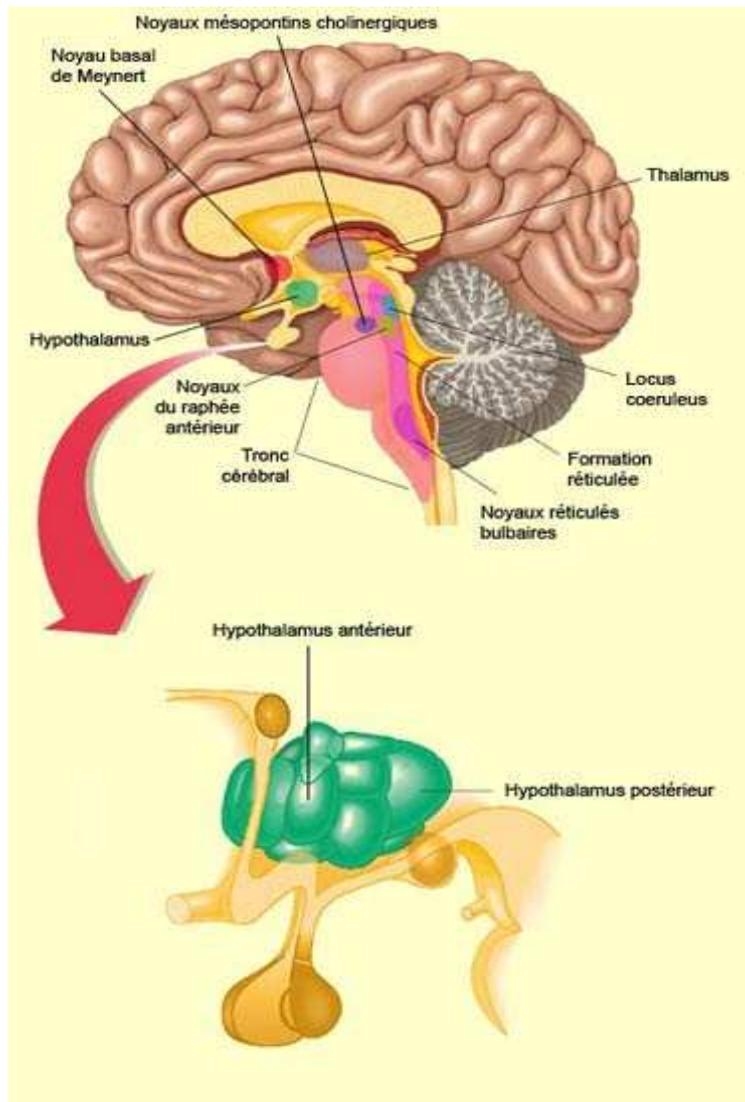


Figure 31 : Localisation des structures ayant un rôle dans le « centre de l'éveil » [91]

2.5.1.1 Le réseau exécutif

L'hypothalamus postérieur ventro-latéral régule l'éveil par l'intermédiaire du système histaminergique dont il contient tous les corps cellulaires [107]. Son activité est tonique lors de l'éveil, puis diminue progressivement au cours du sommeil pour s'arrêter pendant le sommeil paradoxal [109].

Le noyau intra-laminaire du thalamus comprend les neurones thalamo-corticaux qui se projettent sur l'ensemble du cortex. L'activation de ces neurones provoque la libération d'acides aminés excitateurs tels que l'aspartate et le glutamate contribuant à l'excitation corticale et à l'éveil. [91]

Le télencéphale basal contient quant à lui, un groupe de neurones appelés noyau de Meynert. Ces derniers synthétisent de l'acétylcholine et/ou du GABA. Leur stimulation est éveillante, mais leur lésion neurotoxique n'entraîne qu'une diminution transitoire de l'éveil [91]. Les neurones GABAergiques contrôlent la levée de l'inhibition sur les autres régions

corticales permettant ainsi l'élévation du niveau d'éveil. L'acétylcholine active, quand à elle, les neurones corticaux. Sa libération dans le cortex est maximale pendant l'éveil et minimale au cours du sommeil lent. [110]

2.5.1.2 Les systèmes modulateurs ascendants

Les composantes de ces systèmes modulateurs ascendants peuvent être groupées en deux grandes voies qui ont toutes deux leur origine dans une partie du noyau réticulé du bulbe rachidien. La première est la « voie réticulo-hypothalamo-corticale », qui se projette vers l'hypothalamus postérieur et le noyau de Meynert du télencéphale basal. La seconde, appelée « voie réticulo-thalamo-corticale » active les noyaux mésopontins cholinergiques, la formation réticulée mésencéphalique et le thalamus. [91]

Nous détaillerons ici, les noyaux les plus importants du tronc cérébral impliqués dans le système d'éveil.

2.5.1.2.1 La formation réticulée mésencéphalique

La formation réticulée mésencéphalique est essentiellement constituée de neurones cholinergiques, qui se projettent massivement sur les noyaux thalamiques qui vont ensuite influencer tout le cortex. Elle a un rôle de désynchronisateur du cortex, favorisant l'éveil mais aussi le sommeil paradoxal. [91]

2.5.1.2.2 Les noyaux mésopontins cholinergiques

Ces noyaux font partie, tout comme la formation réticulée de la voie réticulo-thalamo-corticale, et se projettent également sur le thalamus. L'acétylcholine produite par ces derniers diminue l'activité du noyau réticulaire thalamique appartenant au système du sommeil, tout en activant les neurones thalamocorticaux impliqués dans l'éveil. [91]

2.5.1.2.3 Les noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires

Les noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires sont composés de neurones cholinergiques ou à aspartate/glutamate. Ils sont à l'origine à la fois de la voie réticulo-thalamo-corticale et de la voie réticulo-hypothalamo-corticale et provoque un éveil intense. [91]

2.5.1.2.4 *Les noyaux du locus caeruleus*

Les noyaux du *locus caeruleus* sont situés dans la partie dorsale du pont. Ils participeraient à la stimulation de la vigilance [111], et interviendrait dans les mécanismes d'attention sélective et de discrimination des informations [107]. L'activité des noyaux du *locus caeruleus* est maximale chez le sujet éveillé et actif, réduite durant un éveil calme, encore plus réduite en sommeil lent, et complètement abolie en sommeil paradoxal. [91]

2.5.1.2.5 *Le système dopaminergique*

Le système dopaminergique nigro-strié, issu de la substance noire, intervient dans l'entretien de l'éveil comportemental, tandis que le système mésolimbique et mésocortical, issu du tegmentum ventro-médian est indispensable aux processus cognitifs ainsi qu'à ceux de l'attention focalisée. Ces systèmes dopaminergiques permettraient d'assurer l'organisation du comportement en adéquation avec l'environnement. [107]

2.5.1.2.6 *Les noyaux sérotoninergiques du raphé antérieur*

Les noyaux du raphé sont composés de neurones sérotoninergiques qui se projettent sur l'hypothalamus, le cortex et de nombreuses autres structures. Ces derniers jouent un rôle complexe dans la régulation de l'éveil. En effet, ils sont actifs pendant l'éveil, avec un effet global éveillant, mais paradoxalement, leur inactivation n'entraîne non seulement pas de somnolence, même passagère, mais provoque une insomnie prolongée de plusieurs jours. [91] [107]

Cette apparente contradiction entre le fait que le niveau d'activité du système sérotoninergique est élevé pendant l'éveil, et le fait que la déplétion en sérotonine se solde par une insomnie, viendrait du fait que pendant l'éveil, la sérotonine, par sa libération axonale, préparerait le sommeil en favorisant la synthèse de substances hypnogènes tel que l'adénosine, facilitant ensuite l'endormissement. Puis, pendant toute la durée du sommeil, elle assurerait le contrôle « permissif » sérotoninergique [107], en agissant sur des autorécepteurs qui provoqueraient l'inhibition des neurones du raphé, et entraînerait l'endormissement. De plus, ces neurones sérotoninergiques innervent également l'hypothalamus antérieur au niveau de l'aire préoptique et l'horloge circadienne située dans les noyaux suprachiasmatiques. Ils semblent ainsi pouvoir mesurer la durée et l'intensité de l'éveil. L'éveil, par une régulation homéostatique, pourrait donc provoquer sa propre inhibition. En d'autres termes, le fait d'être éveillé durant un certain temps conduit au sommeil. [91]

2.5.2 Le sommeil lent

Aujourd'hui, les mécanismes impliqués dans le déclenchement de l'endormissement commencent à se préciser. L'éveil provoque sa propre inhibition et l'endormissement peut apparaître une fois que tous les systèmes d'éveil sont mis au repos.

Le mécanisme du sommeil lent semble mettre en jeu une structure hypnogène, la région préoptique située dans la partie antérieure de l'hypothalamus et les noyaux du raphé. Ils assurent l'initiation du sommeil par des mécanismes d'activation et d'inhibition. Les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé antérieur présentent des décharges régulières stimulant la région préoptique. Cela active les neurones GABAergiques de cette région, qui vont eux inhiber la formation réticulée mésencéphalique et l'hypothalamus postérieur [112]. L'inhibition simultanée de ces deux structures impliquées dans l'éveil cortical, faciliterait alors l'apparition de fuseaux et d'ondes lentes au niveau du cortex [107]. C'est ainsi que l'éveil conduit au sommeil.

Chez le chat rendu insomniaque par un traitement à la PCPA, la région préoptique de l'hypothalamus antérieur est le seul site central où l'infusion de sérotonine induit le sommeil. De plus, l'inhibition par le muscimol et la lésion de cette structure anatomique entraîne une insomnie quasi-totale qui peut durer plusieurs semaines. [107]

« La localisation d'un tel système favorisant l'endormissement dans l'aire préoptique de l'hypothalamus est idéale puisqu'il s'agit d'un carrefour stratégique qui contrôle des fonctions vitales comme la thermorégulation, la faim, la reproduction,... L'aire préoptique serait donc en mesure d'analyser l'état fonctionnel de l'organisme afin de déclencher le sommeil avant que la fatigue ne soit trop intense, au moment idéal indiqué par l'horloge biologique » [91]. En effet, comme nous l'avons vu ci-dessus le raphé fait également partie des différentes structures cérébrales innervant les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (éléments principaux de l'horloge biologique) et les modulent via la sérotonine, induisant ainsi la sécrétion de mélatonine [14].

Cette étape d'endormissement est nécessairement suivie par la mise en jeu de systèmes de régulation actifs du sommeil lent, cependant, les mécanismes impliqués sont encore mal connus.

En résumé, les pacemakers du sommeil lent et du sommeil paradoxal sont sous le contrôle inhibiteur de l'éveil. L'éveil, réseau complexe de structures multiples et redondantes, est entretenu par les stimulations de l'environnement et du milieu interne. L'endormissement est le résultat du blocage de l'éveil à un moment donné du nyctémère (rôle de l'horloge

provient de l'action d'un petit groupe de neurones situés dans le *locus caeruleus* α , actif uniquement pendant le sommeil paradoxal. Ces derniers, via une cascade d'interactions neuronales, entraînent une inhibition des neurones moteurs de la moelle épinière, à l'exception des noyaux oculomoteurs et des moto-neurones respiratoires qui commandent le diaphragme. [114]

2.5.3.2 Mécanismes permissifs du sommeil paradoxal

Ils dépendent de structures monoaminergiques disposées de façon plus diffuse dans le tronc cérébral. Il s'agit en particulier des neurones noradrénergiques du *locus caeruleus* et des neurones sérotoninergiques du raphé [107]. L'inactivation de ces mécanismes permissifs provoque immédiatement l'apparition du sommeil paradoxal, alors que leur activation le supprime.

Les neurones aminergiques « SP-off » ont une activité soutenue pendant l'éveil, puis au cours du sommeil, celle-ci diminue et disparaît lors du sommeil paradoxal. Ceci provoque une désinhibition des neurones « SP-on » qui deviennent de plus en plus actifs et qui petit à petit, vont exciter les neurones « SP-off ». Lorsqu'ils sont suffisamment activés, ceux-ci vont inhiber les neurones « SP-on » ce qui termine la phase de sommeil paradoxal. Par une boucle de rétrocontrôle négative, les neurones « SP-off » deviennent de moins en moins actifs et un nouveau cycle recommence. [114]

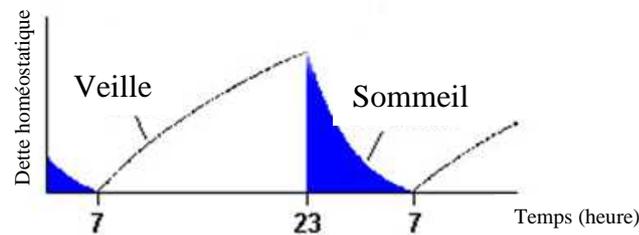
2.6 RÉGULATION DU SOMMEIL

Il existe trois types de régulation du sommeil : homéostatique, circadienne et ultradienne.

2.6.1 Processus homéostatique

Au cours d'une journée, un adulte reste éveillé environ 16 heures et dort à peu près 8 heures. Au fur et à mesure que la période de veille augmente, la nécessité absolue de dormir va se faire ressentir [115] (*Figure 33*). Des expériences de privation du sommeil chez l'adulte ont montré, qu'il existait une relation entre la quantité de sommeil lent profond et la durée de veille qui précède. Plus la durée de veille est prolongée, plus la quantité de sommeil lent profond est importante et inversement. Ce phénomène est indépendant de l'heure, et le sommeil lent léger n'est quant à lui pas modifié [103] [115]. Il est impossible de résister définitivement à la pression du sommeil, c'est pourquoi, si la dette de sommeil est trop importante, le besoin irrémédiable de sommeil peut entraîner un endormissement quelles que

soient les circonstances, y compris lors de périodes d'activité intense. De plus, des expériences réalisées chez le rat ont montré qu'une privation totale de sommeil entraîne inévitablement le décès de l'animal en 2 à 3 semaines [101].



La zone bleue représente la période de sommeil

Figure 33 : La dette homéostatique [116]

Les siestes peuvent également modifier le sommeil nocturne : plus elles seront réalisées tard dans la journée, plus elles diminueront la quantité de sommeil lent profond au cours de la nuit. Au contraire, une sieste effectuée le matin aura peu d'influence sur le sommeil nocturne. De même, lors d'une privation totale et prolongée de sommeil, on observe dès la première nuit, une augmentation importante et rapide du sommeil lent profond. La dette de sommeil lent profond est donc rapidement comblée, tandis que la récupération du sommeil paradoxal est différée, soit en fin de nuit, soit lors des nuits suivantes, en fonction de la durée du sommeil. [103]

Comme nous venons de le voir, lors de la période de veille, il y a une accumulation du besoin de sommeil, d'autant plus importante que la veille est prolongée. Cette augmentation ne cesse que lorsque le sommeil survient ; un repos allongé éveillé ne suffit pas pour l'arrêter. C'est l'adénosine qui semble être responsable de cet événement [101]. Cette dernière se fixe sur des récepteurs spécifiques qui inhiberaient l'adénylate cyclase, provoquant ainsi une diminution de l'entrée du calcium dans les terminaisons pré-synaptiques. Etant donné que cet influx calcique contribue à la relâche des neurotransmetteurs, la sécrétion de ceux-ci est diminuée, notamment dans les neurones associés à l'éveil. L'inhibition de ces neurones entraîne donc l'endormissement puis le sommeil. [91] [101]

En ce qui concerne les régions du cerveau qui sont reconnues pour contenir des neurones dont la stimulation favorise le sommeil, comme la région préoptique de l'hypothalamus antérieur, il a été démontré que l'adénosine possède au moins deux sous-types de récepteur aux effets inverses : le récepteur A1, qui est inhibiteur, et le récepteur A2a, qui lui est excitateur (*Figure 34*). C'est la raison pour laquelle l'adénosine peut avoir à la fois des effets inhibiteurs via les récepteurs A1 sur des neurones actifs durant l'éveil, et des effets

stimulants via les récepteurs A2a dans des régions où l'activité neuronale favorise le sommeil. [91]

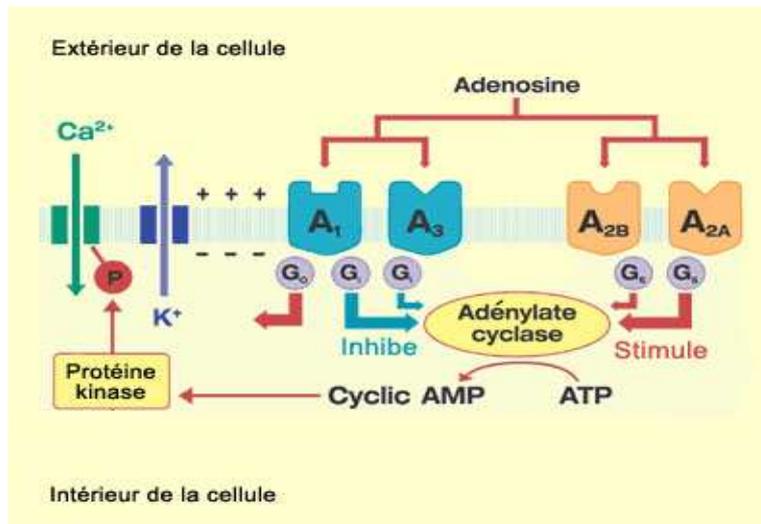


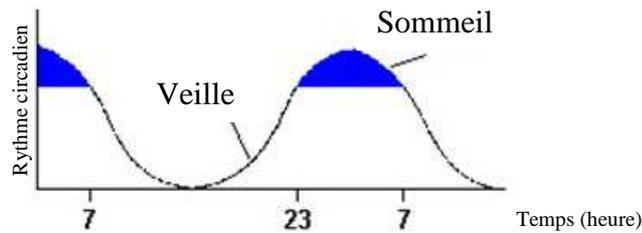
Figure 34 : Les récepteurs de l'adénosine [91]

Dans ce modèle homéostatique, l'accumulation progressive de substances hypnogènes (dont l'adénosine) atteint un seuil « haut » qui, lorsqu'il est atteint, conduit au sommeil. Néanmoins, si l'on résiste à la pression du sommeil, ce seuil physiologique peut être franchi. La période de veille va alors se prolonger, et les substances hypnogènes vont s'accumuler jusqu'à un seuil maximal non défini, propre à chaque individu et génétiquement programmé, pour lequel le sommeil survient, quelles que soient les circonstances. Puis au cours du sommeil, les substances hypnogènes (adénosine) vont être dégradées, entraînant ainsi une diminution de leur concentration jusqu'à un niveau bas qui, lorsqu'il est atteint, provoque le réveil du sujet normalement en forme. [101]

La régulation homéostatique détermine donc principalement la quantité de sommeil lent profond. Elle peut modifier la structure du sommeil mais a peu d'influence sur sa durée totale. [103]

2.6.2 Processus circadien et horloge biologique

Parallèlement à la régulation homéostatique il existe également une régulation circadienne (Figure 35). L'alternance veille-sommeil est liée à l'alternance régulière du jour et de la nuit, et suit un rythme circadien, c'est-à-dire un rythme de vingt-quatre heures, imposé par la rotation de la terre. [101] [103]

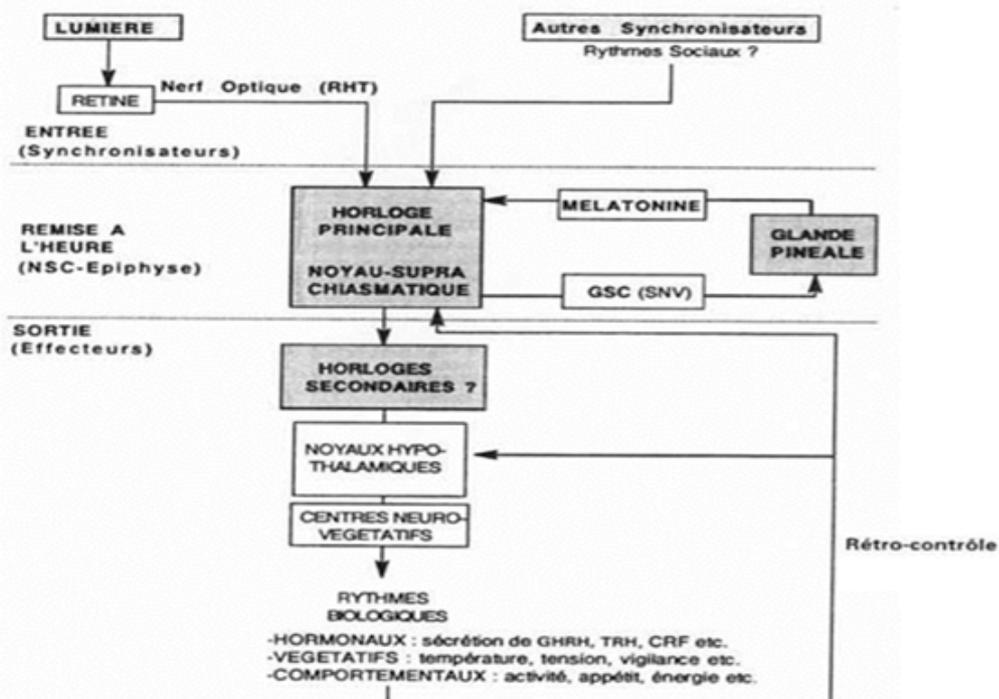


La zone bleue représente la période sommeil

Figure 35 : Le rythme circadien [116]

Parmi les différents facteurs qui entrent en jeu dans la régulation du rythme veille-sommeil, nous parlerons essentiellement ici de l'horloge biologique ; puis nous verrons dans au paragraphe 2.7.2 les synchroniseurs externes capables d'influencer cette dernière.

L'horloge biologique est nettement impliquée dans la périodicité du cycle veille-sommeil. Chez l'Homme, cette dernière est composée de deux structures anatomiques principales : les noyaux suprachiasmatiques (amas de quelques dizaines de petits neurones situés au niveau de l'hypothalamus antérieur, de chaque côté du troisième ventricule) et l'épiphyse (paragraphe 1.3.1), ainsi que d'une afférence informatrice principale (rétine et nerf optique), et d'efférences multiples, vers les noyaux neurovégétatifs hypothalamiques (Figure 36). [117]



CRF : facteur de libération de l'hormone corticotrope ; GHRH : facteur de libération de l'hormone somatotrope ; GSC : ganglion cervical supérieur ; NSC : noyau suprachiasmatique ; RHT : tractus rétino-hypothalamique ; SNV : système nerveux végétatif ; TRH : facteur de libération de l'hormone thyroïdienne

Figure 36 : Proposition de représentation de l'horloge interne chez l'Homme [117]

Chez l'Homme, le fonctionnement moléculaire de l'horloge biologique met en jeu différents gènes, dont les principaux sont les trois types du gène *Period* (*Per1*, *Per2* et *Per3*) et les deux types du gène *Cryptochrome* (*Cry1* et *Cry2*) (Figure 37). Ces derniers sont localisés dans les neurones des noyaux suprachiasmatiques, et ne peuvent être activés, que si un complexe protéique (formé d'une protéine *CLOCK* et d'une protéine *BMAL1*) se fixe sur une région précise de leurs séquences d'ADN : le « E-box element ». La fixation du complexe *CLOCK/BMAL1* sur le « E-box element » permet la transcription du gène en ARN messager (ARNm). Contrairement à l'ADN des gènes, l'ARNm ainsi produit, va quitter le noyau grâce aux pores nucléaires. Une fois dans le cytoplasme il est traduit en protéine par les ribosomes. [91]

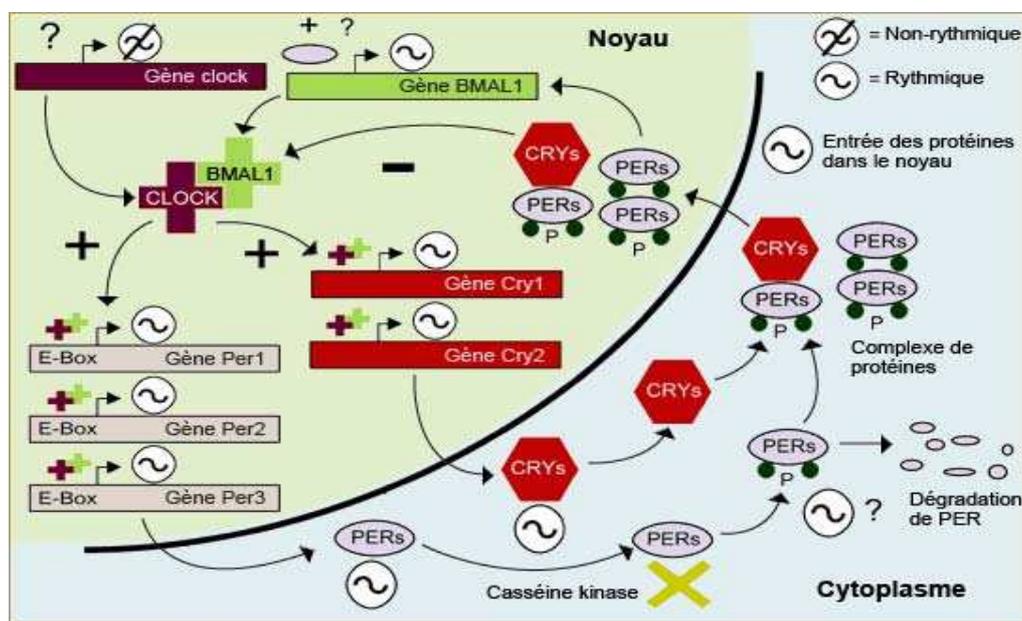


Figure 37 : Fonctionnement moléculaire de l'horloge biologique via les protéines *PER* et *CRY* [91]

Afin d'éviter une dégradation rapide, la protéine *PER*, résultat de la traduction de l'ARNm du gène *Per*, doit s'associer à une seconde protéine *PER*, ou à une protéine *CRY*. Les complexes obtenus vont ensuite pénétrer dans le noyau de la cellule, et interagir avec les complexes *CLOCK/BMAL1* afin de les rendre inactifs. Ainsi les protéines *PER* et *CRY* produites à partir des gènes *Per* et *Cry*, vont-elles inhiber leur propre production : on parle alors d'un rétrocontrôle négatif. [91]

Petit à petit, les complexes de protéines *PER* et *CRY* vont se dégrader et être remplacés par de nouveaux complexes ayant pénétré dans le noyau. Puis progressivement, les protéines *PER* et *CRY* n'étant plus produites, il n'y aura pas assez de complexes pour bloquer l'activation des gènes *Per* et *Cry*. L'inhibition du complexe *CLOCK/BMAL1* sera alors levée,

ce qui permettra à la transcription des ARNm de *Per* et *Cry* de reprendre. A ce stade, environ 24 heures se seront alors écoulées depuis le début du processus. [91]

L'horloge biologique est d'une grande régularité, avec un niveau de précision de l'ordre de 1%. Elle permet la synchronisation avec le cycle jour/nuit grâce à l'intensité lumineuse. Suite à une stimulation lumineuse, qui modifie une molécule photosensible (mélanopsine ou cryptochrome) localisée au niveau de la rétine, les fluctuations d'intensité lumineuse sont transmises aux noyaux suprachiasmatiques par l'intermédiaire de la voie rétino-hypothalamique. On observe ainsi une augmentation de la production de PER 1 et PER 2 dans les noyaux suprachiasmatiques, ce qui induit des changements dans la progression de la boucle [91]. Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce document, les informations sont ensuite transmises à la glande pinéale, entraînant alors la production de mélatonine ; cette dernière est déversée dans la circulation sanguine et peut alors atteindre tous les organes du corps. C'est ainsi qu'elle participe à la modulation des circuits du tronc cérébral, qui contrôlent en dernier ressort le cycle veille-sommeil.

L'ensemble de ce mécanisme permet donc d'expliquer comment l'organisme parvient à s'adapter aux modifications de l'alternance jour-nuit, en fonction des saisons. Au cours de l'année, l'adaptation aux variations des phases diurnes et nocturnes va se faire progressivement, sans que l'individu ne s'en aperçoive. En revanche, comme nous le verrons plus loin, lors d'un voyage transméridien, un changement brutal de la durée du jour et de la nuit oblige l'organisme à s'adapter plus rapidement. [101]

Enfin, il faut noter que cette horloge biologique coordonne également l'activité de nombreuses horloges situées dans différents tissus périphériques. C'est pourquoi, l'activité de la plupart des grands systèmes physiologiques de l'organisme fluctue selon le moment de la journée. C'est le cas par exemple de la température du corps, du niveau des hormones, de la production d'urine, de la circulation sanguine, du métabolisme, de la vigilance,... [91]

2.6.3 Processus ultradien

Il s'agit d'un processus rythmique dont la période est inférieure à 20 heures, et qui permet la régulation entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal [118] (*Figure 38*). La succession de ces stades de sommeil est due à l'alternance de l'activité de deux types de neurones interconnectés entre eux : les neurones « SP-on » et les neurones « SP-off » (paragraphe 2.4.3) [115]. Il existe une relation temporelle réciproque entre l'activité de ces deux populations de neurones, permettant l'apparition du sommeil paradoxal toutes les 90

minutes environ. Ce phénomène permet probablement d'assurer une quantité suffisante de sommeil paradoxal, en fonction des variations de la durée totale du sommeil [103].

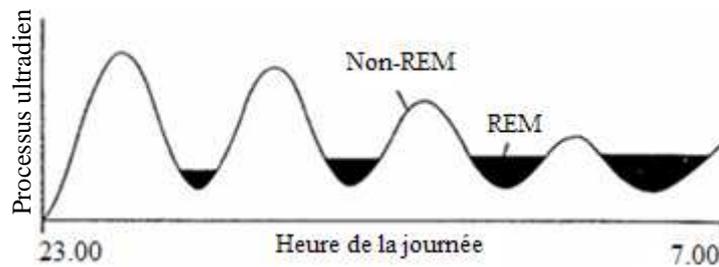


Figure 38 : Le rythme ultradien sommeil lent - sommeil paradoxal [119]

2.7 MODÈLES DE RÉGULATION DU SOMMEIL

2.7.1 Les différents modèles de régulation

Afin d'expliquer les rythmes endogènes et les phénomènes de désynchronisation interne, il a été postulé qu'il existait probablement plusieurs oscillateurs ou « horloges » internes au sein du système nerveux central [103]. Un modèle de régulation à deux oscillateurs a été proposé puis schématisé par Kronauer (Figure 39). Le premier oscillateur situé au niveau des noyaux suprachiasmatiques est dit « faible », car il serait sensible aux influences externes, et régulerait l'alternance veille-sommeil ainsi que les variations circadiennes de certaines hormones : prolactine, hormone de croissance,... Le second, vraisemblablement situé au niveau de l'hypothalamus est dit « fort », car il serait peu sensible aux facteurs externes, et influencerait le rythme de la température, les mécanismes du sommeil paradoxal, les sécrétions d'ACTH, de cortisol, le volume urinaire,... Ces deux oscillateurs seraient couplés entre eux et recevraient l'influence de synchroniseurs externes que nous décrivons par la suite. [103]

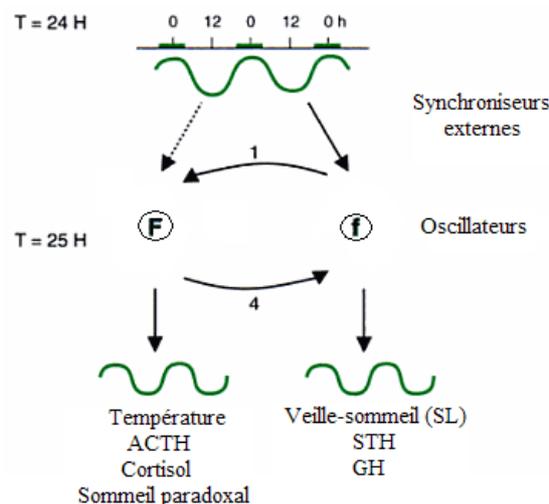
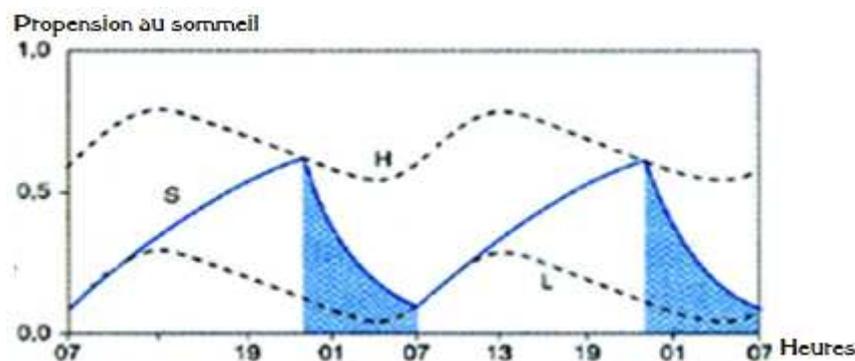


Figure 39 : Système circadien avec deux oscillateurs fort (F) et faible (f) [103]

En 1982, A. Borbély a proposé un modèle de régulation du sommeil, permettant de mettre en évidence les interactions entre les différents processus cités ci-dessus (*Figure 40*). Dans celui-ci on découvre tout d'abord le processus homéostatique (S). Il dépend de l'état de veille précédent et est défini par l'intensité du sommeil lent, c'est-à-dire par la présence d'ondes delta sur l'EEG. Le processus C quant à lui est contrôlé indépendamment de l'alternance veille/sommeil par le système circadien, et permet de moduler de manière périodique un seuil H haut, et un seuil L bas. La différence entre ces deux seuils dépend de facteurs endogènes propres à chaque individu, mais également de facteurs exogènes. Ainsi, pendant l'état de veille, le processus S augmente-t-il de façon exponentielle jusqu'au seuil H, coïncidant avec le moment où le sommeil est déclenché, puis au cours de ce dernier il décroît exponentiellement pour rejoindre le seuil L lors du réveil. [103] [115]



H : seuil haut, seuil circadien d'endormissement
L : seuil bas, seuil circadien d'éveil
S : processus sommeil dépendant
Les zones hachurées indiquent les périodes de sommeil.

Figure 40 : Modèle de régulation du sommeil à deux processus [120]

Ce modèle a ensuite été formulé mathématiquement par Daan, puis testé dans différentes conditions comme par exemple en situation d'isolement temporel ou de repos couché, mais aussi après modification de la durée de veille préalable, ou de l'intensité du sommeil lent profond par des stimulations auditives [115]. Néanmoins, ce modèle présente quelques lacunes, puisqu'il ne permet pas d'estimer la durée du sommeil, et n'apporte aucune explication sur l'alternance entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal. [103]

Plus récemment, l'équipe de Folkard a proposé un modèle faisant intervenir une troisième composante : le processus d'inertie hypnique. Cette dernière déforme la courbe de vigilance au réveil et reflète la difficulté à se réveiller complètement, ainsi qu'à atteindre son meilleur niveau de vigilance et d'efficacité le matin, après le réveil [103]. Cette inertie hypnique peu importante en physiologie, le devient nettement en pathologie, dans

l'hypersomnie idiopathique et lors de troubles du rythme veille-sommeil induits par un travail posté.

Dernièrement, Guilhem Pérémarty et Geneviève Tulloue ont réalisé une animation informatique en schématisant ce modèle par un double balancier (*Figure 41*). Cette dernière appelée « Balance du Sommeil » est au centre du programme d'un projet de l'association "ProSMG" appelé "École du sommeil". [120]

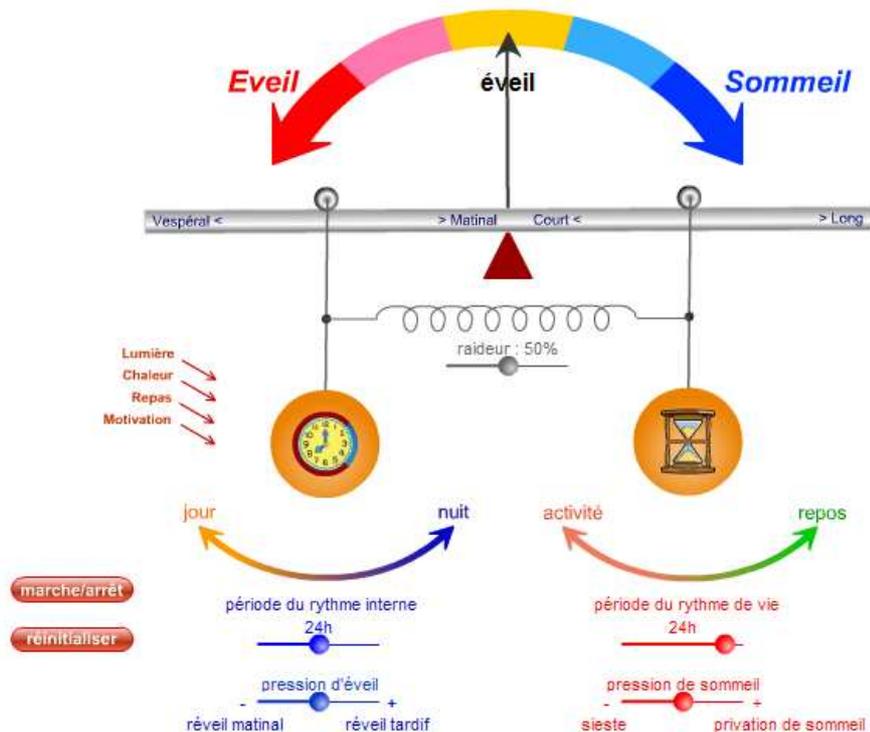


Figure 41 : Animation de la « balance du sommeil » : un système à double balancier en équilibre instable [120]

Sur cette animation, on observe tout d'abord à gauche, le balancier circadien. Il se comporte comme une véritable horloge qui marque, dans le temps, le moment du réveil et celui de l'endormissement. La masse de l'horloge représente la pression de l'éveil, elle augmente en cas de réveil tardif et diminue en cas de réveil précoce. À droite, le balancier homéostatique est comparable à un sablier, qui se retourne au bout d'un certain temps d'accumulation d'éveil ou de sommeil. La pression de sommeil dépend de la durée de l'éveil qui précède et inversement. La masse du sablier permet de schématiser la pression de sommeil, elle augmente en cas de restriction de celui-ci et diminue avec la sieste. On retrouve également les synchroniseurs externes qui comme nous le verrons par la suite permettent, dans certains cas, de restaurer la synchronisation initiale du système. Cette modélisation permet de constater, que la force des interactions entre les deux balanciers et la force d'inertie de tout le système conditionnent les capacités d'adaptation à des rythmes de sommeil

irréguliers. Enfin, les excitants, tels que le café, raidissent le système, tandis que les calmants, comme les somnifères, le relâchent. [120]

Au cours de l'animation, l'aiguille du fléau se déplace vers le sommeil ou vers l'éveil en fonction du mouvement des deux balanciers. Il est possible de paramétrer le centre de gravité initial du système en fonction du chronotype : long/court dormeur, matinal ou vespéral, souple ou rigide. Les quatre curseurs d'en bas représentent l'influence des choix de vie sur le niveau de somnolence ou d'éveil. Par exemple, la somnolence augmente si le levé a lieu très tôt et qu'il n'y a pas de sieste, surtout si le sujet est un gros dormeur et/ou "du soir". Inversement si le chronotype est court et matinal, il faut au contraire éviter de faire la sieste car cela effondre la pression de sommeil et expose à l'insomnie... Ainsi, il y a plusieurs milliers de possibilités. [120]

2.7.2 Les synchroniseurs externes

Les synchroniseurs externes ou « zeitegebers », sont des facteurs externes capables d'influencer l'horloge interne, permettant ainsi de synchroniser les rythmes biologiques sur vingt-quatre heures [103]. L'importance de ces facteurs est mise en évidence lorsque des individus sont privés de repères temporels (*Figure 42*). En effet, chez ces derniers on observe un allongement des durées de veille et de sommeil caractérisant une période circadienne endogène de 25,7 heures. Puis, après une quinzaine de jours, cette période peut augmenter jusqu'à 33 heures et plus, provoquant une désynchronisation de la structure interne du sommeil et de sa durée. [121]

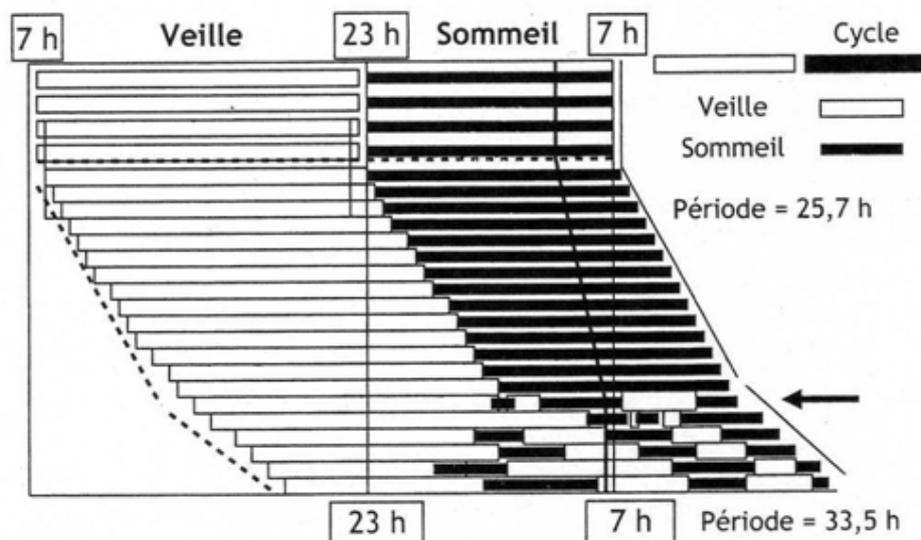
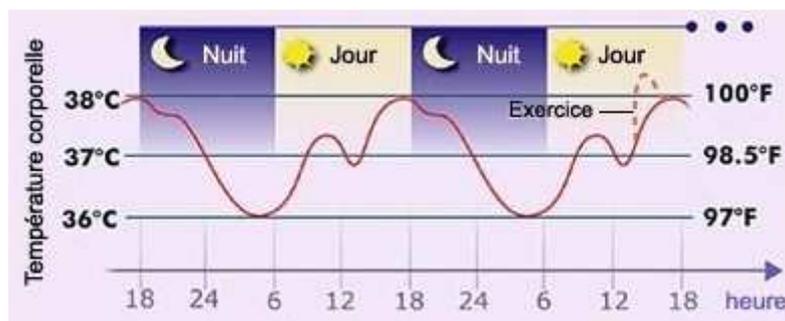
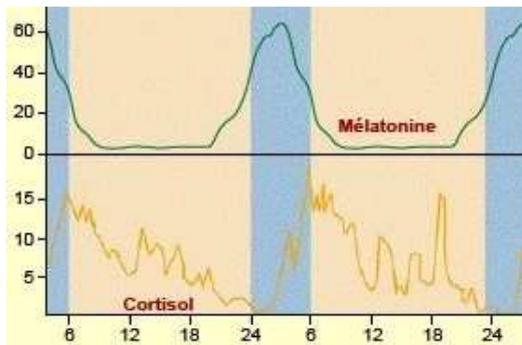


Figure 42 : Le libre cours [121]

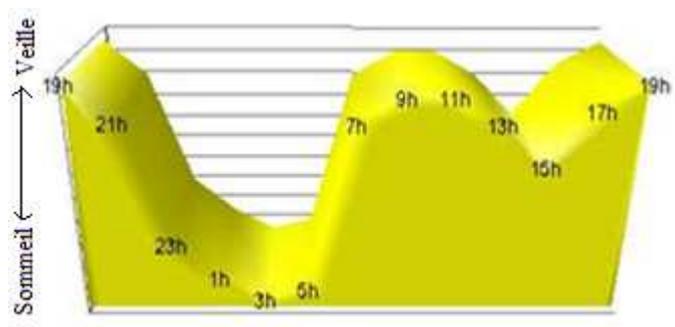
Les quatre principaux synchroniseurs connus sont : la lumière, la chaleur, l'alimentation et le plaisir [120]. Comme nous l'avons vu au paragraphe 1.3.4.5.1, l'intensité lumineuse influence la sécrétion de mélatonine. Toutefois, son action ne se limite pas là, puisqu'elle peut également modifier les rythmes circadiens de la température, du cortisol et de la vigilance (*Figure 43*). De plus, tout comme avec la mélatonine, en fonction de l'intensité lumineuse utilisée, ainsi que de la durée d'exposition et du moment circadien où celle-ci a lieu, les résultats obtenus peuvent varier. On observe alors des courbes doses-dépendantes avec un déphasage du rythme, qui s'accroît parallèlement à l'augmentation de l'intensité lumineuse et de la durée d'exposition, ainsi que des avances ou des retards de phase en fonction du moment d'exposition à la lumière par rapport au rythme considéré. [103]



A



B



C

Figure 43 : Rythme circadien de la température corporelle (A), de la mélatonine et du cortisol (B), et de la vigilance (C) [91]

Comme nous pouvons le voir sur la *Figure 43A*, la température interne atteint un minimum vers 5 heures du matin (36 à 36,5°C), puis augmente progressivement jusqu'à 12 heures. Après une légère baisse en début d'après-midi, elle remonte pour atteindre son maximum entre 18 et 21 heures (37 à 37,5°C). Le rythme circadien de la température interne au cours des 24 heures est étroitement lié à la latence d'endormissement, d'où son rôle de synchroniseur. En effet, une personne normale s'endort plus facilement au moment où sa température interne diminue, c'est-à-dire vers 23h (sommeil nocturne) et vers 13h (sieste). A

l'opposé, une personne aura plus de difficultés à s'endormir lorsque la température est proche de son maximum [122]. Le rythme de la température est également corrélé de façon négative à la sécrétion de mélatonine. L'augmentation nocturne de celle-ci, en renforçant la baisse de la température provoque indirectement l'accès au sommeil [40]. Des expériences ont permis de mettre en évidence, que les durées de sommeil les plus longues apparaissent après un endormissement proche du maximum de température. Effectivement, le sommeil peut alors se prolonger pendant toute la phase de chute de température, et il se termine quand cette dernière commence à remonter. A l'inverse, les durées de sommeil les plus courtes ont été observées lors d'un endormissement autour du minimum thermique, car le réveil arrive plus rapidement dès que la température remonte. Le minimum thermique est donc un moment particulier du rythme circadien, car à cet instant, la personne est soit très difficile à réveiller, soit très somnolente si elle est éveillée [123]. Enfin, il existe une relation entre la température interne et la survenue du sommeil paradoxal. Ainsi, le sommeil paradoxal apparaît-il toujours suite à une phase de sommeil lent léger, pendant laquelle on note une légère baisse de la température de l'hypothalamus [116].

Les facteurs sociaux, comme la vie sociale, le travail et ses impératifs horaires ont eux aussi un rôle de synchroniseurs [103]. L'exercice physique agit par exemple sur la température interne du corps ; or plus la température interne est élevée dans la journée, plus la chute de celle-ci est importante le soir (*Figure 44*), entraînant alors comme nous venons de le voir un meilleur endormissement. La pratique d'un sport d'endurance (marche, footing, natation,...) dans la journée permettrait d'obtenir un sommeil plus profond, néanmoins un exercice physique doit être évité dans les deux heures précédant le coucher. [120]

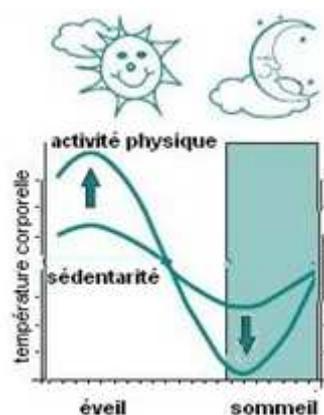


Figure 44 : Influence de l'activité physique sur les variations de la température corporelle [120]

De même les horaires de repas ont une action sur le sommeil par l'intermédiaire d'hormones telles que l'hypocrétine-orexine. Les contacts sociaux, l'amour, le rire et le plaisir

possèdent aussi un rôle non négligeable dans la synchronisation des rythmes de sommeil [120]. Ainsi, des expériences réalisées avec plusieurs individus placés en situation d'isolement temporel, montrent-elles que leurs rythmes internes se synchronisent mutuellement sur une période de même durée. Les troubles du rythme veille-sommeil rencontrés chez les personnes âgées sont également améliorés, grâce au maintien ou au renforcement des synchroniseurs externes. [103]

2.8 FACTEURS DE VARIATION

Hormis les processus homéostatique, circadien et ultradien, vus précédemment, l'organisation et la durée du sommeil sont également influencées par plusieurs autres facteurs.

2.8.1 Facteurs génétiques

Comme nous l'avons vu au paragraphe 2.4, la durée totale du sommeil est différente selon les individus. Certains individus feront partis des « petits dormeurs », tandis que d'autres seront de « moyens » ou de « longs dormeurs », et ils conserveront ce caractère durant toute leur vie.

Des études ont été réalisées sur le sommeil normal de jumeaux, afin de déterminer si les facteurs génétiques joueraient un rôle sur le sommeil. Les résultats obtenus ont montré que pour toutes les variables analysées, la corrélation était beaucoup plus forte entre les jumeaux monozygotes que dizygotes. [124]

2.8.2 Grossesse

A partir du cinquième mois de grossesse, on observe des périodes d'éveils plus nombreuses. La qualité du sommeil est donc diminuée, avec pour certains une baisse du sommeil lent profond, qui atteindrait alors un taux de 5 à 7% du temps de sommeil total, tandis que d'autres parlent d'une élévation, néanmoins relativement faible, de ce même sommeil lent profond. [103]

2.8.3 Age

2.8.3.1 *L'enfant*

La polysomnographie a permis de définir les différents stades de sommeil chez l'enfant, ainsi la notion de sommeil calme sera plus appropriée que celle de sommeil lent, et le terme de sommeil agité permettra de décrire le sommeil précurseur du sommeil paradoxal.

Le sommeil agité est caractérisé par une atonie musculaire brusque, des mouvements oculaires, des fréquences respiratoire et cardiaque irrégulières, ainsi que des activités phasiques des membres, du corps et de la face. Il est défini par la présence d'ondes thêta et occupe 50% du temps de sommeil.

Le sommeil calme se distingue par une activité tonique sur l'EMG associée à des fréquences respiratoire et cardiaque régulières. Sur l'EEG on retrouve des bouffées d'ondes lentes séparées par des phases d'activité irrégulière et de faible amplitude. Le sommeil calme occupe, quant à lui, 35% à 40% du sommeil.

Il existe aussi un sommeil dit « transitoire », au cours duquel les caractéristiques du sommeil agité et du sommeil calme sont incomplètes. Il précède, suit ou bien remplace le sommeil agité et occupe 10 à 15% du temps de sommeil. [125] [126]

A la naissance, le nouveau-né passe 65% de son temps à dormir (soit environ 16 heures par jour). Les périodes de veille et de sommeil sont également distribuées entre le jour et la nuit, avec des cycles de sommeil courts (environ 50 minutes), alternant les périodes de sommeil agité et de sommeil calme. Il ne possède pas encore de rythme jour-nuit et les périodes de sommeil durent entre 3 et 4 heures (*Figure 45*). [127]

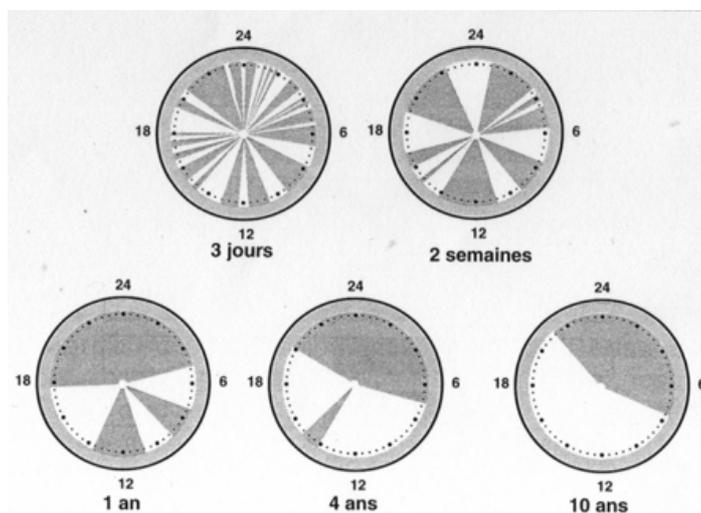


Figure 45 : Alternance veille-sommeil à différents âges chez l'enfant [103]

C'est au cours de la première année que les modifications de la structure interne du sommeil et de l'éveil sont le plus observées. La durée de sommeil s'allonge pour atteindre 9 à 12 heures, et le sommeil diurne se répartit en deux périodes : l'une vers 11h30 et l'autre vers 13-14h. Le sommeil agité fait place petit à petit au sommeil paradoxal et le sommeil calme se structure en deux phases de sommeil lent (stades 3 et 4) (*Figure 46*). Une organisation cyclique du sommeil semblable à celle de l'adulte apparaît à la fin de la première année,

toutefois celle-ci est très dépendante de l'environnement, de la relation mère-enfant, de l'alternance jour-nuit et de la régularité des prises alimentaires. [126] [127]

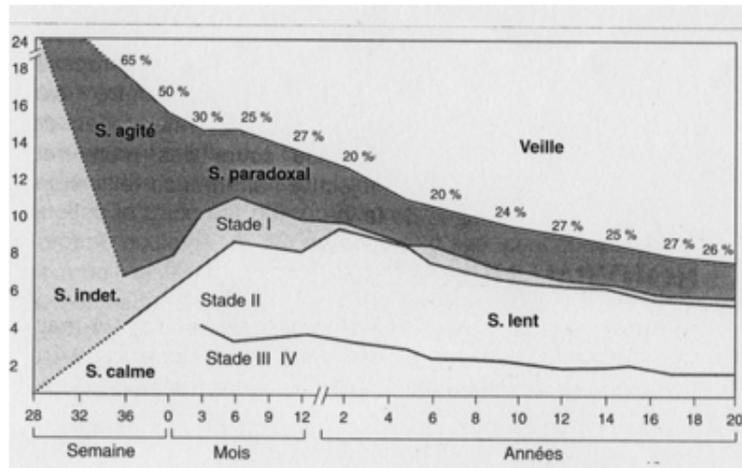


Figure 46 : Modification de la durée et de la structure du sommeil de la période fœtale (28 semaines) à 20 ans (en heure et en pourcentage) [103]

Entre 1 à 3 ans, les stades 2, 3 et 4 vont clairement se différencier, alors que les ondes caractéristiques du stade 1 apparaissent vers 18 mois. Entre 3 et 12 ans, on observe également un allongement des cycles de sommeil avec, comme chez l'adulte, une proportion plus importante du sommeil lent profond en première partie de nuit, contrastant avec le sommeil paradoxal, qui lui prédomine en fin de nuit. Au cours des années, les siestes disparaissent et le temps de sommeil total diminue : 13 à 14 heures par jour à 1 an, 10 à 12 heures par jour vers 5 ans et 8 heures par jour vers 14 ans. Ensuite, la durée du sommeil reste stable et la structure du sommeil change peu jusqu'à la puberté. [128]

2.8.3.2 L'adolescence

A l'adolescence, la durée du sommeil est soumise à de nombreux aléas liés au travail scolaire, aux distractions et à la vie en groupe, mais aussi aux modifications physiologiques/pubertaires. A cet âge, des difficultés d'endormissement et de maintien d'un rythme veille-sommeil stable apparaissent. L'adolescent a tendance à retarder son heure de coucher, et en période scolaire, l'heure de lever restant fixe cela entraîne une réduction importante du sommeil nocturne, et un allègement du sommeil lent profond au bénéfice du sommeil lent léger. Le temps de sommeil paradoxal reste, quant à lui constant. Ce déficit de sommeil, compensé pendant le week-end et les vacances scolaires par des levers tardifs, explique le fait que l'adolescent soit particulièrement somnolent à certaines heures de la journée. Le besoin de siestes réapparaît alors en raison de la privation partielle de sommeil, mais également parce qu'à cet âge le besoin de sommeil augmente. Enfin, c'est à cette période, souvent

psychologiquement instable, que débent certains troubles de la régulation circadienne veille-sommeil. [103]

2.8.3.3 La personne âgée

Chez la personne âgée on assiste à une modification de la répartition des phases de sommeil au cours des vingt-quatre heures, ainsi que de la qualité et du pourcentage des stades de sommeil (Figure 47).

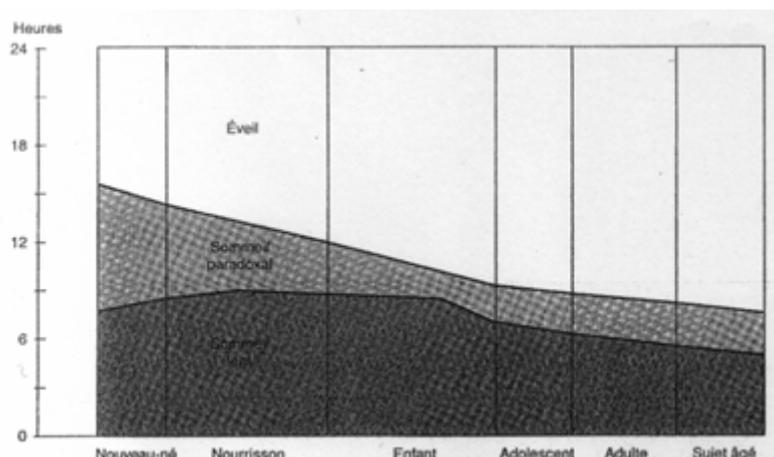


Figure 47 : Evolution de la durée de l'éveil et des différents stades du sommeil en fonction de l'âge [129]

On observe alors une diminution du sommeil lent profond (le stade 4 tend à disparaître), ainsi qu'une modification de la répartition du sommeil paradoxal, avec survenue plus précoce du premier épisode, associée à une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes (Figure 48).

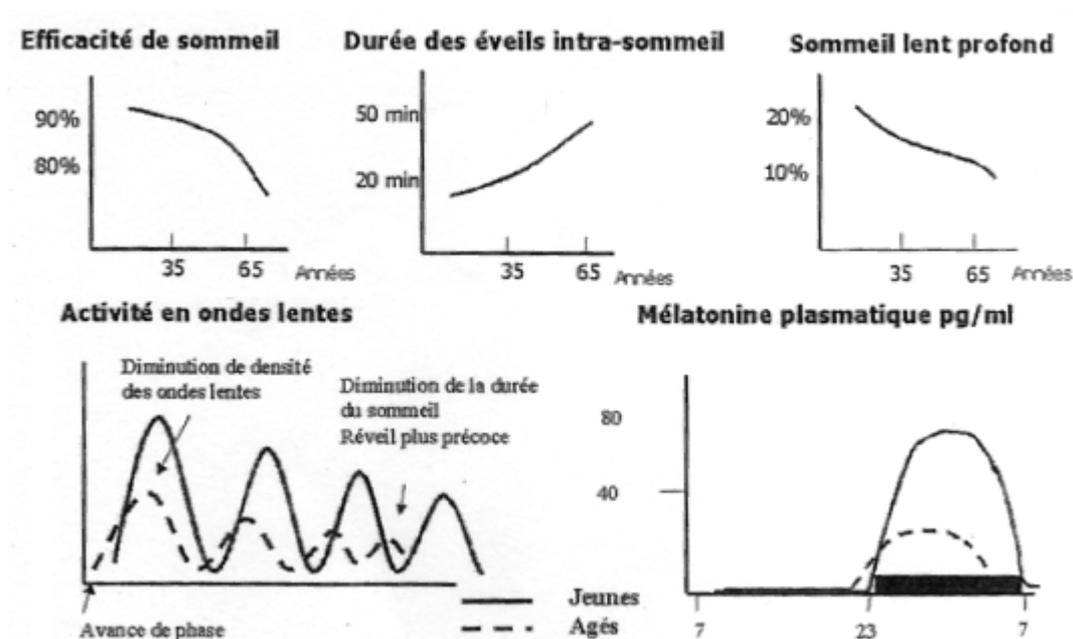


Figure 48 : Modifications des paramètres du sommeil et de la mélatonine plasmatique en fonction de l'âge

De plus, le sommeil a tendance à survenir plus tôt en début de soirée et à se terminer de bonne heure le matin, ce qui reflète une avance de phase du rythme circadien veille-sommeil. Cette avance de phase affecte de nombreux rythmes physiologiques tels que celui de la température, dont la remontée plus précoce explique les réveils prématurés retrouvés chez la personne âgée. Enfin, au cours du vieillissement le sommeil devient polyphasique. Le sommeil nocturne est fragmenté en plusieurs périodes et réapparaît en début d'après-midi sous forme de sieste. Ce phénomène est favorisé par la privation de sommeil préalable, une température extérieure élevée, un repas arrosé, mais aussi le désœuvrement, la monotonie des tâches, le manque de sollicitations extérieures,... Chez ces personnes, le manque d'exercice, l'absence d'exposition à la lumière, la vie en maison de retraite, contribuent aussi aux perturbations du rythme veille-sommeil et aggravent le caractère polyphasique du sommeil, tout comme la tendance à rester au lit. [103]

2.9 TROUBLES DU SOMMEIL

Le sommeil est en relation avec l'état physique et mental de l'individu. Les caractéristiques de celui-ci varient en fonction de nombreux facteurs, si bien que la qualité nécessaire en sommeil peut ne pas être atteinte. On parle alors de « troubles du sommeil ».

La classification internationale des troubles du sommeil établie par l'American Academy of Sleep Medicine en 2005, répertorie ces troubles de sommeil en 8 catégories distinctes [130]:

- Les insomnies : d'ajustements, psychophysiologiques, paradoxales, liées à une pathologie psychiatrique, liées à une hygiène du sommeil inadéquate, dues à une drogue ou à une substance, liées à une pathologie physique,...
- Troubles du sommeil en relation avec la respiration : syndromes d'apnées centrales du sommeil, syndromes d'apnées obstructives du sommeil, syndromes d'hypoventilation/hypoxie du sommeil, autres troubles en relation avec la respiration,...
- Hypersomnies d'origine centrale : narcolepsie, hypersomnie idiopathique, hypersomnie récurrente de Kleine Levin (maladie extrêmement rare caractérisée par un besoin excessif de sommeil (jusqu'à 20 heures par jour), ainsi que par des perturbations de l'humeur et du comportement),...
- Troubles du rythme circadien du sommeil : jet-lag, décalage de phase,...
- Parasomnies : somnambulisme, catathrénies (vocalisations expiratoires telles que des gémissements, grognements,...), paralysies,...

- Mouvements anormaux en relation avec le sommeil : impatiences, crampes,...
- Symptômes isolés : courts et longs dormeurs, ronflement simple, somniloquie (caractérisée par le fait de parler pendant le sommeil),...
- Autres troubles du sommeil : environnemental (bruit, température, altitude,...), troubles en relation avec une autre maladie (douleur, fièvre,...), troubles du sommeil associés à des pathologies classées ailleurs (fibromyalgie, reflux œsophagien, épilepsie, céphalées,...), autres troubles comportementaux et psychiques fréquemment rencontrés dans le diagnostic différentiel des troubles du sommeil (anxiété, dépression, toxicomanie,...).

Dans cette partie, nous décrirons plus particulièrement les insomnies et les troubles du rythme circadien du sommeil, puisque la mélatonine pourrait avoir une place dans la prise en charge thérapeutique de ces deux catégories de troubles.

2.9.1 Insomnies

2.9.1.1 Définition

L'insomnie est caractérisée par un sommeil perçu par le patient comme difficile à obtenir, insuffisant, insatisfaisant ou non récupérateur [131]. Du fait de la grande variabilité interindividuelle du sommeil, il est difficile de définir l'insomnie suivant des critères objectifs tels que la latence ou la durée totale du sommeil. C'est la raison pour laquelle, c'est la plainte d'un « mauvais » sommeil qui sert à déterminer l'insomnie avec des critères subjectifs comme la difficulté d'endormissement, la durée de sommeil, sa continuité, son caractère récupérateur et l'ancienneté du trouble [132]. De plus, la durée objective du sommeil peut être normale ou abrégée et l'endormissement peut être rapide, mais on repère de façon récurrente une fragmentation excessive de la phase de sommeil [131].

L'insomnie transitoire, occasionnelle ou à court terme est souvent opposée à l'insomnie chronique. La première dure généralement quelques jours, tandis que l'on parle d'insomnie chronique à partir d'une limite, qui selon la dernière classification internationale varie entre 3 semaines et 6 mois en fonction du type d'insomnie. [133]

Parmi les différents types d'insomnies, il existe une forme caractérisée uniquement par des difficultés d'endormissement, le reste du sommeil étant normal ou quasi normal. Dans la seconde forme, le patient s'endort facilement, mais se réveille au bout de 2 à 3 heures, puis, après quelques minutes, parfois quelques heures, il se rendort puis se réveille et ainsi de suite durant toute la nuit. Enfin, il existe une troisième possibilité, l'insomnie mixte, qui associe des difficultés d'endormissement et des réveils persomniques. [133]

Parallèlement, on constate souvent, chez les insomniaques, une très mauvaise appréciation du sommeil par rapport à ce que l'on observe en réalité sur un enregistrement polysomnographique du sommeil. La prise de conscience du sommeil est différente chez l'insulaque et chez le bon dormeur. L'insulaque surestime sa latence d'endormissement et sous-estime sa durée de sommeil. Il perçoit également mal son sommeil lent léger, qu'il prend pour de l'éveil, contrairement au sujet normal. C'est l'entrée en sommeil lent profond qui correspond pour lui à la perte de conscience et donc, à l'abandon du contrôle de l'activité mentale. L'altération de la perception du sommeil est une notion majeure dans la compréhension de l'insomnie chronique. [132]

Ce sommeil de mauvaise qualité peut induire des perturbations diurnes telles qu'une diminution des performances (difficultés de concentration, troubles de la mémoire), des troubles de l'humeur, de l'irritabilité, une prévalence importante d'affections à caractère psychosomatique (allergie, asthme, dorsalgie, hypertension, colite, migraine, ulcère...), le tout dans un contexte d'addiction (alcool, anxiolytiques, hypnotiques) sur fond de fatigue chronique (asthénie) émaillée de « coups de barre », avec le sentiment d'un état fluctuant entre l'éveil et le sommeil [132]. L'ensemble de ces perturbations diurnes permet de distinguer l'insulaque du « petit dormeur », et de déterminer si l'insomnie est minime (troubles légers), moyenne (gène modérée dans la journée) ou sévère (fatigue, difficulté de concentration,... handicapant le patient) [133].

L'insomnie est donc un symptôme qui nécessite un diagnostic différentiel précis. Ceci permettra de distinguer les différentes formes d'insomnies et d'en comprendre l'origine pour choisir le traitement approprié. [132]

2.9.1.2 Epidémiologie

Depuis 20 ans de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées. D'une étude à l'autre la prévalence de l'insomnie varie de 3 à 48%, et elle augmente avec l'âge. D'après l'étude menée par l'équipe de Bixter, 43% des adultes interrogés dans la région de Los Angeles ont souffert d'insomnie. Les trois quarts avaient un problème d'apparition récente alors que pour les autres, celui-ci était ancien. Chez ceux qui étaient alors insomniaques, 84% ont rapporté que leurs troubles duraient depuis plus d'un an, et la majorité d'entre eux se plaignait de troubles physiques ou de problèmes psychologiques. [133]

En France, deux études portant sur de larges échantillons de la population ont rapporté un taux de prévalence de 22%. Un Français sur 6, soit près de 9 millions de personnes, se plaignent de leur sommeil. [132]

Une seconde étude réalisée par Mellinger, montre une différence selon le sexe. Ainsi, il y a environ 4 à 8% plus de femmes que d'hommes qui se plaignent d'être insomniaques. Cependant, seulement 15% des patients avaient un traitement hypnotique, et bien souvent ce dernier est pris de manière irrégulière, puisque seulement 1 à 2% des patients interrogés étaient des consommateurs quotidiens de somnifères. Toutefois, très peu de gens avaient consulté pour leur problème d'insomnie. [133]

On retiendra que la majorité des insomnies sont de types transitoires, la forme chronique représentant entre 10 et 20% des cas. Enfin, l'insomnie survient le plus souvent à l'âge adulte, après 40 ans. [132]

2.9.1.3 Formes étiologiques

2.9.1.3.1 L'insomnie transitoire [133]

Elle est très courante, et est caractérisée chez un bon dormeur habituel par une ou plusieurs nuits de mauvaise qualité. Les causes sont habituellement faciles à déterminer, en relation avec une situation défavorable occasionnelle.

Tout d'abord, on trouve l'insomnie liée à des facteurs environnementaux (bruit, lumière, température, literie,...). Ce type d'insomnie passe rarement à la chronicité, car bien souvent le patient détectera de lui-même la cause de son trouble.

L'insomnie liée à l'altitude survient quant à elle en montagne (à partir de 2000 m), chez environ 25% des sujets, et est en partie liée au changement de rythme respiratoire [134].

L'insomnie due à une mauvaise hygiène du sommeil est caractérisée par un mode de vie inadapté (abus de café, d'alcool, d'activités physiques ou intellectuelles tardives, levers ou couchers irréguliers, temps passé au lit trop long, sieste,...) pour obtenir un sommeil de bonne qualité.

L'insomnie d'ajustement, ou due à des facteurs psychiques, survient à la limite d'un stress, de conflits familiaux, de soucis professionnels ou financiers, de deuil ou de séparation (divorce). Il existe pour ce type d'insomnie un risque de passage à la chronicité si la thérapeutique est inadéquate.

L'insomnie transitoire peut aussi être due à une cause d'origine organique occasionnelle (douleurs, toux, dyspnée respiratoire,...).

Enfin on trouve également l'insomnie de rebond qui apparaît suite à l'arrêt brusque de certains hypnotiques dont la demi-vie d'élimination est courte.

2.9.1.3.2 *Les insomnies chroniques primaires [133]*

Les insomnies chroniques primaires se présentent sous trois formes cliniques : les insomnies psychophysiologiques, les insomnies idiopathiques, et les insomnies de mauvaise perception. Elles font parties des insomnies intrinsèques (dont la cause a pour origine l'organisme).

L'insomnie chronique peut parfois débiter dans l'enfance, toutefois, elle apparaît habituellement à l'âge adulte entre 20 et 40 ans. La moyenne d'âge des insomniaques serait d'environ 43 ans. Elle peut être la prolongation d'une insomnie transitoire ou être inaugurale, et débute fréquemment suite à un évènement particulier.

Lorsque l'insomnie est l'unique motif de consultation, on parle d'insomnie primaire. Cela n'exclut pourtant pas d'autres troubles, somatiques ou psychiatriques, mais ces derniers n'interviennent pas comme promoteur de l'insomnie. On retrouve des difficultés d'endormissement, ou au contraire, un ou plusieurs éveils nocturnes après un endormissement normal. Parfois, suite à ces réveils, l'insulaire ne dormira plus de la nuit. A l'extrême, certains patients déclarent ne plus dormir du tout, et parlent de « nuit blanche ». Parallèlement, les sujets ressentent des difficultés dans la journée, et décrivent une inquiétude constante par rapport à leur sommeil. Un cercle vicieux se met alors en place, car plus la nuit précédente a été mauvaise, plus la tension pour essayer d'avoir une bonne nuit va être augmentée. Plus les patients essaient de dormir, plus cela devient difficile. Paradoxalement, ils s'endorment facilement dans leur fauteuil, en regardant la télévision ou lors de changement de lieu de vie (vacances,...).

Une des hypothèses pour expliquer l'insomnie chronique met en avant un phénomène d'hyper-éveil, qui empêcherait le bon fonctionnement des mécanismes du sommeil, sans toutefois qu'il y ait une déficience des mécanismes hypnogènes.

2.9.1.3.3 *Les insomnies chroniques secondaires [133]*

Les insomnies chroniques secondaires sont généralement dues à des maladies organiques, à des troubles mentaux ou à des états physiologiques. Elles peuvent se développer suite à des répercussions sur le sommeil des symptômes de ces maladies, à une atteinte des mécanismes du sommeil dans certains troubles neurologiques, mais aussi à cause de l'anxiété que peuvent engendrer ces maladies. On retrouve ce type d'insomnie dans certaines maladies neurologiques (maladie de Parkinson ou d'Alzheimer,...), ainsi que dans certaines maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque gauche,...), bronchopulmonaires (asthme nocturne,...), gastro-duodénales (reflux gastro-œsophagien,...), et rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde,...). De même, une insomnie chronique peut être secondaire à une

insuffisance rénale (dialyse,...), à la grossesse ou à la ménopause. L'existence d'autres troubles du sommeil tels que l'apnée du sommeil, la narcolepsie, le syndrome d'impatience des membres inférieurs,... peuvent aussi entraîner une insomnie chronique.

Enfin, l'insomnie chronique peut être secondaire à une dépendance vis-à-vis des médicaments, de substances donnant lieu à des abus, de la caféine, ou de l'alcool. L'utilisation au long cours d'hypnotiques entraîne en effet, un phénomène de tolérance, alors que les benzodiazépines peuvent induire une insomnie avec état d'agitation paradoxale. De même les antidépresseurs modifient profondément la structure du sommeil, tandis que l'alcool fragilise celui-ci en induisant de nombreux éveils persomniques.

2.9.2 Troubles du rythme circadien du sommeil

« Les troubles du rythme circadien veille/sommeil désignent un ensemble de troubles caractérisés par une désynchronisation des horaires de veille et de sommeil, par rapport aux heures conventionnelles de ces derniers. Il en existe de deux types. Les premiers, très fréquents, sont induits par des horaires veille/sommeil volontairement décalés, par rapport aux synchroniseurs locaux (troubles de la veille et du sommeil du travail posté), ou au lieu de destination (syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou « jet-lag »). Les seconds sont plus rares. Ils correspondent à un échappement pathologique du rythme veille/sommeil, à l'influence des synchroniseurs (syndromes de retard et d'avance de phase du sommeil, syndrome hypernycthéméral, rythme veille/sommeil irrégulier). Leur traitement en est encore à un stade expérimental. » [135]

2.9.2.1 *Troubles induits par des horaires de vie décalés*

2.9.2.1.1 *Travail posté*

Le travail posté se définit comme un travail organisé en équipes successives, qui se relaient en permanence aux mêmes postes. Il peut être continu (24 heures sur 24, sans interruption), ou semi-continu (avec un arrêt hebdomadaire). Actuellement, le nombre de salariés en France impliqués dans le travail de nuit ou à horaires décalés tend à augmenter, et concerne environ 20% de la population [136]. Le travail posté impose à ces derniers, des horaires de vie décalés par rapport à ceux considérés comme standards, ce qui entraîne chez ces personnes, des perturbations physiologiques, mais aussi sociales (troubles relationnels,...). Ainsi, lorsqu'on les interroge, les travailleurs abordent-ils très rapidement le thème du sommeil : « j'ai du mal à récupérer le sommeil qui me manque », ou « je ne dors pas assez »,... [137]

Le travail de nuit est très difficile à supporter par l'organisme puisqu'on lui impose d'être éveillé au moment où il a le plus besoin de sommeil, et de dormir le matin alors que tout l'incite à se réveiller. Parallèlement à cela, le travail posté, provoque des changements répétés des horaires de veille et de sommeil. De plus, les horaires de nuit ne sont généralement pas constants, étant donné que les horaires de travail sont souvent eux-mêmes irréguliers, et qu'en règle générale les travailleurs reprennent des horaires normaux plusieurs jours par semaine (notamment le week-end). L'organisme doit donc s'adapter très vite et très fréquemment aux changements d'horaires de veille-sommeil, en luttant contre des synchroniseurs qui tendent à maintenir le rythme veille-sommeil dans sa position habituelle. [103]

2.9.2.1.1 Rythmes biologiques

Chez les travailleurs de nuit, la perception d'informations conflictuelles par l'horloge biologique entraîne des perturbations plus ou moins importantes des rythmes biologiques. Néanmoins, les résultats obtenus au cours de différentes études sont contradictoires, puisque pour certains il existe une adaptation complète du système circadien au travail de nuit, tandis que pour d'autres, soit le degré d'adaptation dépend du moment et de la durée d'exposition quotidienne à la lumière naturelle, soit il n'existe aucune adaptation. En ce qui concerne la mélatonine, une étude réalisée par le Laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes Biologiques de l'Homme de la Faculté de Strasbourg, a mis en évidence que chez des sujets travaillant de nuit depuis au moins 2 ans, satisfaits de leur condition de travail et de sommeil, on observe des rythmes de sécrétion très variables d'un individu à l'autre (*Figure 49*). Les modifications des rythmes de cortisol et de TSH, qui reflètent également le fonctionnement de l'horloge endogène, sont quant à elles beaucoup plus homogènes que celles du rythme de mélatonine. [136]

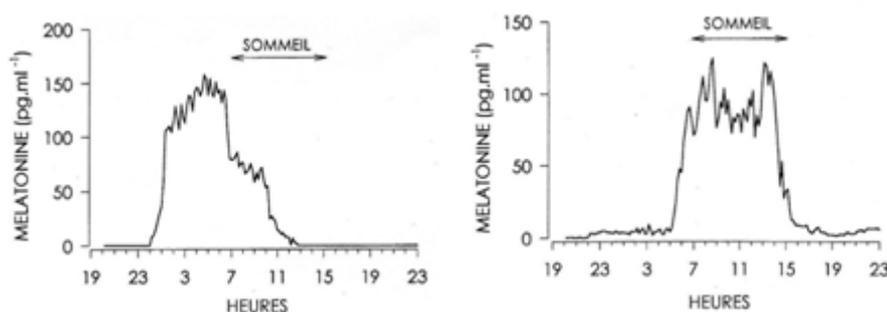


Figure 49 : Profils d'évolution individuels de la mélatonine au cours des 24 heures chez 2 travailleurs de nuit soumis à leur sommeil diurne habituel (7h-15h) [136]

Concernant le cortisol, l'acrophase (position de la plus haute valeur de la variable biologique mesurée) est adaptée au cycle veille-sommeil inversé, alors que la période d'activité sécrétoire réduite, survenant normalement en début de nuit est simplement partiellement décalée, et prend donc place durant la période de travail, à un moment qui requiert un haut niveau d'activité mentale et physique (*Figure 50*). On remarquera, que la prolactine (PRL), reflet de l'activité électroencéphalographique, présente à ce même instant un pic de sécrétion pouvant refléter une phase d'hypovigilance. D'autre part, au cours de la période de sommeil de ces travailleurs de nuit on retrouve une hypersécrétion de cortisol, incompatible à long terme avec une bonne structure du sommeil. De façon similaire, l'acrophase du rythme de TSH (hormone thyroïdienne), ainsi que la période de sécrétion réduite sont adaptées à l'activité nocturne prolongée. La diminution des concentrations plasmatiques de TSH se fait cependant plus rapidement, c'est pourquoi la durée entre l'acrophase et le retour aux valeurs basales est diminuée chez les travailleurs de nuit. [136]

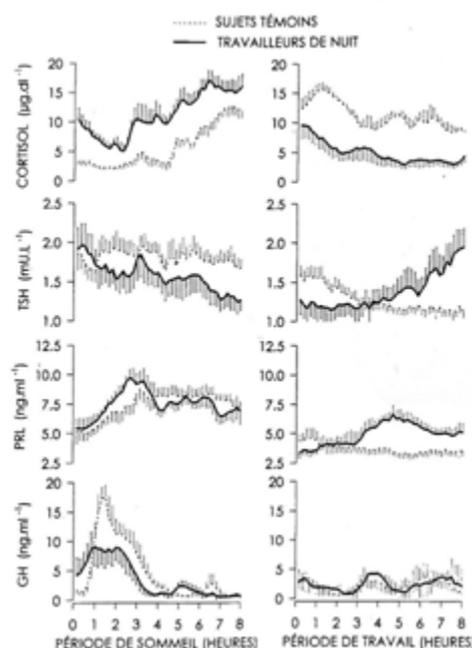


Figure 50 : Profils d'évolution (moyenne +/- erreur type) des hormones surrénaliennes et hypophysaires, cortisol, hormone thyroïdienne (TSH), prolactine (PRL) et hormone somatotrope (GH) durant la période de sommeil (à gauche) et durant la période de travail (à droite) des sujets témoins et des travailleurs de nuit [136]

2.9.2.1.1.2 Symptômes

Parmi les principaux symptômes cliniques observés chez les individus soumis à un travail posté, on retrouve tout d'abord la mauvaise qualité du sommeil. Des études au cours desquelles des travailleurs ont relevé leurs heures de sommeil, ont montré que chez la majorité d'entre eux, le sommeil qui a lieu dans la journée est raccourci de 1 à 4 heures par

rapport au sommeil nocturne. Sur la *Figure 51A*, on observe que la durée de la période principale de sommeil (moyennes et erreurs standard) est significativement plus courte les jours 11 et 12 que lors des nuits de base. Des études effectuées en laboratoire sans nuisances extérieures ont démontré que bien que le bruit, la lumière, le rythme de vie des autres individus,... puissent avoir une influence sur ce phénomène, cette diminution de la durée du sommeil est essentiellement due à l'heure à laquelle il se passe. Des difficultés d'endormissement, ainsi que des éveils au cours du sommeil, ou des réveils prématurés sont également souvent retrouvés. Sur la *Figure 51B*, l'analyse de la dimension fatigue/inertie du POMS (Profile Of Mood States) pendant la deuxième partie de la période de veille (moyennes et erreurs standard) montre que l'impression de fatigue est plus grande les jours 11, 12 et 13, que les jours de base. [137]

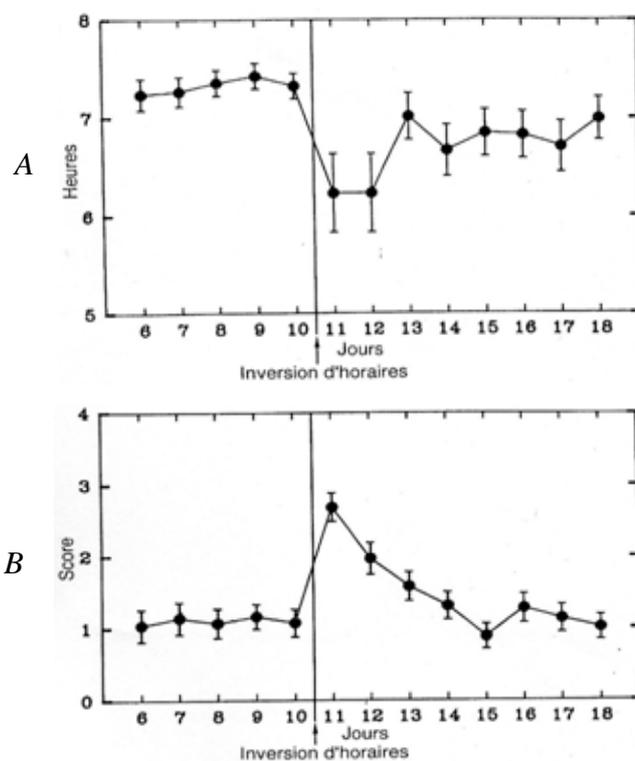


Figure 51 : Effets sur la durée de la période principale de sommeil (A) et sur le score fatigue/inertie (B) d'un décalage de 12 heures des horaires de sommeil par rapport aux horaires habituels chez 24 hommes entre 20 et 40 ans, après 10 jours de référence pendant lesquels les horaires de sommeil habituels sont respectés [137]

Durant la période de veille, surviennent à l'inverse des périodes de somnolence accrue. Ceci peut être expliqué par le fait qu'à certaines heures (3-5 heures du matin), il est très difficile de maintenir une vigilance élevée. Cette somnolence excessive est majorée par un temps de sommeil plus bref que ce dont l'organisme a réellement besoin. C'est ainsi que d'après certaines études il existe une relation entre les accidents nocturnes, et la baisse des capacités d'attention des individus pendant la nuit. [103]

D'autres troubles plus généraux ont également été décrits chez les travailleurs de nuit, tels que l'obésité, les troubles gastro-intestinaux et cardiovasculaires, les troubles du cycle menstruel, l'infertilité, les troubles de l'humeur,... (*Tableau IV*) [103]

	En équipe sans travail de nuit	En équipe avec travail de nuit	Travail de nuit	Ensemble des ouvriers
Troubles du poids	15,0	17,7	17,5	13,8
Troubles nerveux	4,3	3,3	2,8	2,6
Migraines	8,7	9,3	8,6	7,8
Troubles cardiaques	0,5	-	-	0,8
Ulcères	2,5	1,4	1,5	2,6
Troubles digestifs	9,2	12,1	10,3	6,4
Troubles intestinaux	0,4	1,6	1,3	0,9
Troubles du sommeil	7,3	5,1	5,6	5,5
Fatigue	3,2	5,2	4,5	3,4

Tableau IV : Quantification des effets indésirables en fonction de la période travaillée (en pourcentage) [137]

L'ensemble de ces difficultés peuvent aboutir au « syndrome de maladaptation ». Il s'agit d'une pathologie au cours de laquelle les troubles du sommeil jouent un rôle majeur à côté des problèmes digestifs, de la fatigue et des troubles de l'humeur. Le sommeil matinal devient lui aussi très mauvais, les récupérations lors du retour au sommeil de nuit sont médiocres et une insomnie chronique s'installe. Environ 10 à 15% des individus présentent ce syndrome après seulement quelques semaines de travail de nuit, avec pour seule solution possible pour guérir celui-ci, un retour à un horaire standard dans les cas les plus sérieux. [138]

A l'inverse, il semblerait que 10 à 20% des individus s'adaptent relativement facilement à ces horaires de veille-sommeil décalés ou inversés. Des études ont supposé que cela pouvait avoir un lien avec l'amplitude circadienne de leur rythme de température : les sujets dits « du soir » s'adaptant alors mieux au travail de nuit que ceux dits « du matin ». Néanmoins, cette hypothèse n'a pas été confirmée par les études ultérieures. [103] [137]

L'âge joue lui aussi un rôle important dans la capacité des travailleurs à s'adapter au travail de nuit : en effet, plus le sujet est âgé, plus cela lui sera difficile même s'il pratique depuis longtemps ces horaires décalés [103]. Cependant, actuellement on ne sait pas si c'est la dégradation avec l'âge du sommeil et de la rythmicité circadienne, qui rend l'individu moins

tolérant au travail posté, ou si c'est l'ancienneté du travail posté, qui augmente les difficultés de l'individu prédisposé à mal le supporter. [137]

2.9.2.1.2 *Syndrome de désynchronisation lié au franchissement des fuseaux horaires*

Le globe terrestre est divisé en 360 méridiens et 24 fuseaux horaires. Il faut quatre minutes aux rayons du soleil pour aller d'un méridien à un autre, soit une heure pour quinze méridiens, c'est-à-dire un fuseau horaire. [139] [140]

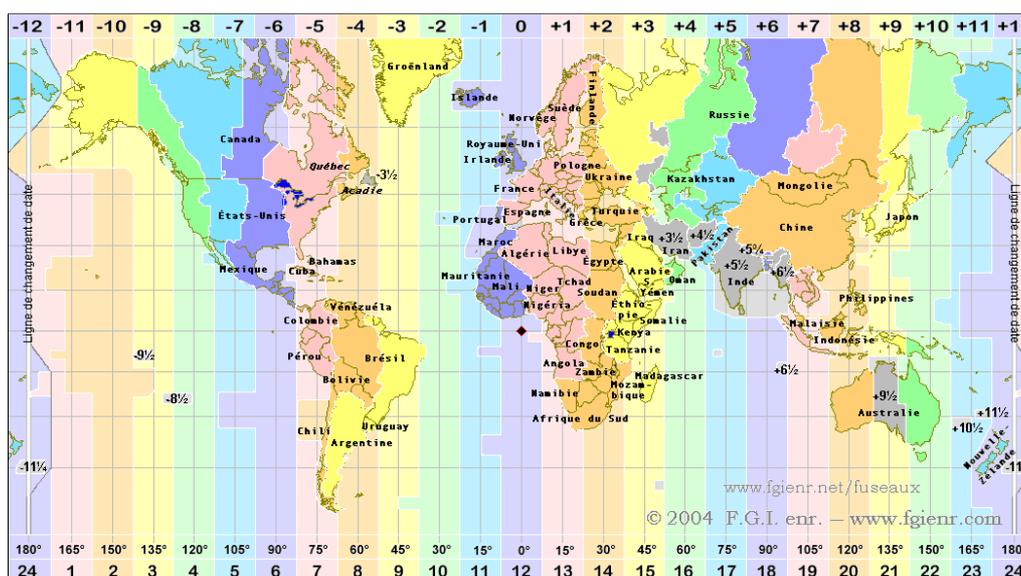


Figure 52 : Répartition des fuseaux horaires [141]

Aujourd'hui, les progrès de l'aéronautique permettent de passer très rapidement d'un point à l'autre du globe. Si les voyages nord-sud n'entraînent généralement qu'une fatigue limitée, liée au maintien plus ou moins prolongée de la position assise, les voyages ouest-est ou est-ouest induisent un phénomène supplémentaire : le décalage horaire [142]. En effet, les vols transmériidiens soumettent l'organisme à un décalage brutal entre son heure physiologique, synchrone de l'heure locale du pays de départ, et l'heure du pays d'arrivée. Les rythmes circadiens de l'individu vont alors subir l'influence des synchroniseurs externes de la destination: c'est le déphasage chronobiologique qui s'observe lors des déplacements transmériidiens, lorsque ceux-ci aboutissent au franchissement rapide d'au moins 3 fuseaux horaires, que l'on nomme classiquement « jet-lag ». [143]

2.9.2.1.2.1 *Etiologie*

Les symptômes observés lors du décalage horaire semblent dus à trois facteurs principaux. Tout d'abord on retrouve une désynchronisation externe. En effet, les pics et les

creux des rythmes biologiques ne sont plus situés aux heures habituelles, et ne sont donc plus en phase avec les synchroniseurs externes du nouvel environnement.

De plus, on retrouve une désynchronisation interne correspondant à l'altération de l'organisation temporelle du sujet. Ceci peut être expliqué par la modification de la position des acrophases de certains rythmes biologiques dans l'échelle des 24 heures, qui ne sont alors plus en situation physiologique. Cela concerne notamment la phase et la période des rythmes circadiens. Effectivement, lorsque la période s'allonge et devient supérieure à 24 heures, l'acrophase se déplace et prend du retard par rapport à sa situation habituelle, ainsi que par rapport à l'acrophase d'un autre rythme pour lequel la période reste égale à 24 heures. Ce phénomène peut aussi être observé, lorsqu'il y a un raccourcissement de la période ou un déplacement de l'acrophase sans changement de période. Cette désynchronisation interne peut présenter un caractère persistant ou transitoire, et être associée ou non à des manifestations cliniques. On parle d'allochronisme quand il n'y a pas de symptômes cliniques, ou de dyschronisme s'il existe des troubles cliniques comme c'est le cas dans le jet-lag. [144]

Enfin, la fatigue et la privation de sommeil, bien que pouvant jouer un rôle dans l'apparition du jet-lag, ne sont pas les principaux facteurs à prendre en compte, étant donné qu'elles peuvent être dues à la préparation du voyage, ou être liées aux perturbations du rythme veille-sommeil entraînées par les conditions de voyage (vols de nuit, en haute altitude, escales, service hôtelier, bruits, inconfort du siège, anxiété liée au vol...). On observe alors une dette de sommeil, qui constitue un des éléments révélateurs du syndrome de désynchronisation [143], sans toutefois lui être spécifique, puisque lors des vols de longue durée nord-sud, ces perturbations dues à l'environnement sont aussi présentes. [145]

2.9.2.1.2.2 Facteurs favorisant la désynchronisation

2.9.2.1.2.2.1 Le nombre de fuseaux traversés

La symptomatologie clinique apparaît à partir de cinq fuseaux horaires traversés, et est d'autant plus importante que le nombre de fuseaux horaires traversés est grand. [103] [145]

2.9.2.1.2.2.2 Le sens du vol transméridien

Dans le cas des vols nord-sud ou sud-nord, on observe rarement un phénomène de désynchronisation, puisque qu'aucun ou très peu de fuseaux horaires sont traversés. A l'inverse, lors de voyages transméridiens, il existe un phénomène de jet-lag plus ou moins marqué en fonction du sens du vol. [146]

En effet, lors de vols vers l'ouest, la journée est allongée et provoque un retard de phase. La période circadienne doit alors augmenter au dessus des 24 heures, jusqu'à ce qu'elle soit en phase avec les synchroniseurs locaux (*Figure 53*). Le sujet va réussir à s'endormir rapidement, mais il sera réveillé de façon précoce par l'augmentation de la température interne. [145]

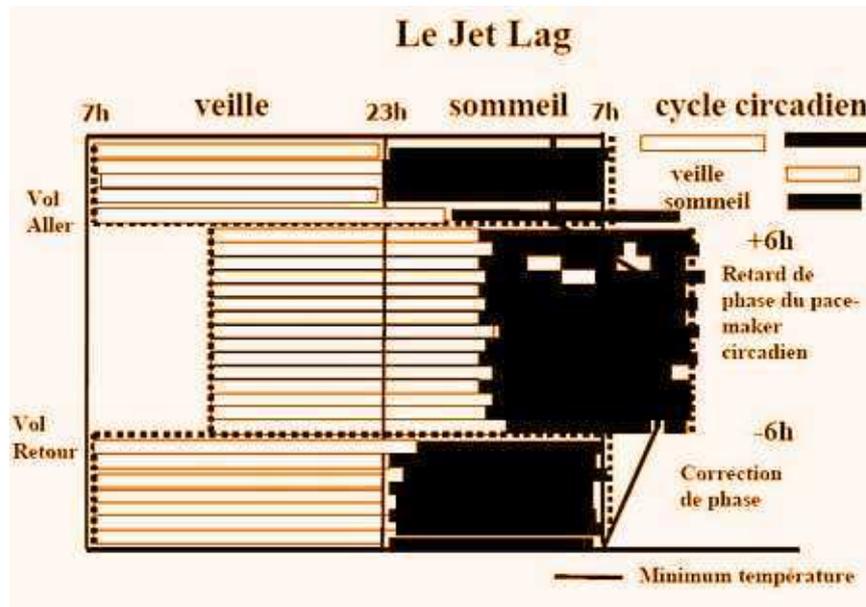


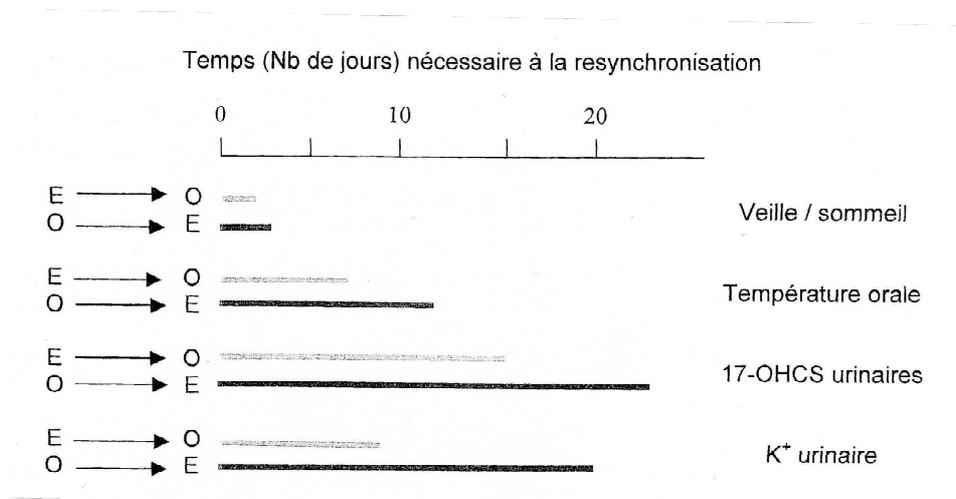
Figure 53 : Conséquences sur le rythme veille-sommeil d'un décalage horaire de 6 heures vers l'ouest [147]

A l'opposé, les vols vers l'est raccourcissent la journée et entraînent une avance de phase [145]. La période circadienne doit alors diminuer en dessous de 24 heures jusqu'à la resynchronisation complète [146]. Le voyageur ressent des difficultés d'endormissement à un moment où la température interne est à son maximum [145].

De manière générale, il est plus facile de réajuster le cycle veille-sommeil lors d'un voyage vers l'ouest que lors d'un voyage vers l'est. Cela est dû au fait que l'horloge biologique, dont la rythmicité endogène est le plus souvent de 25 heures en libre cours, accepte plus facilement de se réajuster sur une période supérieure à 24 heures, qu'inférieure à 24 heures [146]. Habituellement, la resynchronisation se produirait plus rapidement avec un déplacement de phase similaire au déplacement des synchroniseurs : dans ce cas l'horloge biologique suivrait la direction du vol. Cependant, il n'en n'est pas toujours ainsi lors d'un vol vers l'est. En effet, l'horloge interne ne prend pas toujours le chemin le plus court pour s'ajuster, et beaucoup de voyageurs vont allonger leur période jusqu'à 15 à 16 heures au lieu de la raccourcir. Une semaine après leur arrivée certains de leurs rythmes circadiens sont en avance (hormones), tandis que d'autres sont en retard (température interne corporelle) : il

s'agit d'une resynchronisation par partition, qui est observée dans certains cas sévères de jet-lag après des vols vers l'est. [145]

En moyenne, les temps de réajustement pour l'ensemble des variables étudiées sont d'une heure et demie par jour lors d'un vol vers l'ouest, et d'une heure par jour pour les vols vers l'est [146]. Ce réajustement est plus rapide lors des 24 premières heures, puis il diminue de façon exponentielle [145]. Néanmoins, il existe d'importantes variations selon les rythmes étudiés et selon les individus. Ainsi, lorsqu'un individu effectue par exemple, un vol de Paris à destination Montréal, 6 fuseaux horaires sont franchis, ce qui occasionne un déplacement de 6 heures des acrophases. Le voyageur va devoir ajuster ses rythmes biologiques de l'heure locale de Paris à celle de Montréal. Cependant, chez un même sujet, le temps nécessaire à cet ajustement diffère d'une variable physiologique à l'autre (*Figure 54*). Le rythme veille-sommeil va alors reprendre sa situation chronophysiologique au bout de deux à trois jours, le rythme thermique au bout d'une semaine, le rythme corticosurrénalien au bout de deux semaines,... tout se passe donc comme s'il existait des oscillateurs facilement entraînaibles (rythme veille-sommeil), et d'autres qui résistent plus longtemps aux manipulations des synchroniseurs. [144]



Espace de temps (en jours) nécessaire à l'ajustement au nouvel horaire (resynchronisation) après un décalage horaire de 6 heures résultant de vols Paris-New-York (retard de phase) et New-York-Paris (avance de phase). Il diffère d'une variable physiologique à une autre, pour un sujet donné (ici, un homme de 43 ans, en bonne santé), pour ce qui concerne les rythmes veille/sommeil, la température orale, les 17-OHCS et le potassium (K⁺) urinaires. En outre, il diffère aussi avec la direction du vol. L'ajustement de ce sujet est plus lent après un vol ouest-est (OE) qu'après un vol est-ouest (EO).

Figure 54 : Temps nécessaire à la resynchronisation [146]

2.9.2.1.2.2.3 Les facteurs individuels

Aux facteurs précédemment cités, s'ajoutent différents facteurs individuels jouant un rôle non négligeable dans la sévérité du jet-lag.

Selon certaines études les femmes seraient plus sensibles au décalage horaire que les hommes, en raison de l'irrégularité de leurs cycles menstruels. [148]

Les sujets âgés présenteraient également un risque supérieur de difficultés d'ajustement lors de voyages transméridiens. Ceci serait dû à une diminution de la flexibilité circadienne liée à l'âge, avec une augmentation de l'amplitude des rythmes biologiques. Le vieillissement entraîne aussi un allongement du temps de récupération suite à une privation de sommeil. Enfin, il faut rappeler que les troubles du sommeil sont plus fréquents chez le sujet âgé, avec fragmentation des épisodes de sommeil et augmentation du temps de veille intrasommeil (paragraphe 2.8.3.3), ce qui augmentent les difficultés d'adaptation lors d'un décalage horaire. [145]

Les sujets dits du « matin » auraient moins de difficultés à avancer leur horloge biologique, que les sujets dits du « soir » et vice-versa [148]. Des études réalisées après un vol vers l'ouest (avec allongement de la journée et retard de phase), ont montré que chez les personnes du « soir », les pics des rythmes biologiques apparaissent plus tard dans la journée, ce qui explique qu'elles s'adaptent plus facilement à un retard de phase qu'à une avance de phase [149].

Une fois à destination, les individus possédant une certaine flexibilité dans leurs habitudes de sommeil, ou ne ressentant pas la fatigue durant la journée, vont être avantagés au cours de la période nécessaire au réajustement complet de l'horloge biologique, c'est-à-dire tant que les habitudes de sommeil et d'activité vont être perturbées. [148]

Plusieurs études ont mis en évidence que l'activité physique permettait de s'adapter plus facilement aux modifications du rythme veille-sommeil, ou de mieux maintenir un rythme repos-activité. [148]

Enfin, les personnes ayant déjà effectuées une première fois le voyage, connaîtront les effets du jet-lag et s'adapteront donc plus facilement à ces derniers, que celles dont c'est la première expérience. [148]

2.9.2.1.2.3 Symptômes

Les signes cliniques observés lors d'un syndrome de désynchronisation sont inconstants, multiples et variables, que ce soit dans leur expression, leur durée ou leur intensité. La sévérité et la durée de ces symptômes dépendent du nombre de fuseaux horaires traversés, de la direction du voyage (est ou ouest), de l'horaire du départ et de l'arrivée, ainsi que des facteurs individuels cités ci-dessus [145]. Toutefois, en règle générale, la durée de la symptomatologie est d'environ quatre à cinq jours, puis un nouvel équilibre s'établit [150].

Parmi les signes cliniques décrits, ce sont les troubles du sommeil qui occupent la place la plus importante. Ils sont caractérisés par une fragmentation et une diminution de la durée du sommeil, ainsi que par une somnolence diurne excessive. L'étude polysomnographique du sommeil suite à un vol vers l'est, a mis en évidence une augmentation du sommeil lent profond et une diminution du sommeil paradoxal. Après un vol vers l'ouest, il n'y aurait qu'une augmentation du sommeil paradoxal. Ainsi, l'efficacité du sommeil diminuerait-elle quelque soit la direction du vol, et la durée totale du sommeil serait toujours réduite avec augmentation du temps de veille intrasommeil. L'ensemble de ces troubles seront d'autant plus marqués que le nombre de fuseaux horaires traversés est important, et généralement plus intenses si le vol a lieu vers l'est (*Tableau V*). [145]

	EST > OUEST	OUEST > EST
Troubles du sommeil	44%	56%
Difficultés intellectuelles	5%	19%
Troubles de l'humeur	8%	14%
Troubles digestifs	12%	18%

Tableau V : Troubles cliniques ressentis selon le sens du décalage horaire

On retrouve également une baisse des performances cognitives, des troubles de l'humeur à type d'irritabilité, une anxiété, des phénomènes dépressifs et une diminution des performances sportives. D'autres symptômes aspécifiques, tels que des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, ballonnement,...) ont été décrits, néanmoins, ils doivent être distingués d'éventuels troubles liés aux modifications de régime alimentaire, ou à des facteurs infectieux. Certains signes cliniques liés à d'autres pathologies préexistantes peuvent être aggravés par le décalage horaire, tels que les symptômes affectifs dans le cadre d'une dépression, le risque d'acidocétose ou d'hypoglycémie en cas de diabète,... [145]

2.9.2.2 Les troubles du rythme circadien veille-sommeil par échappement pathologique de ce rythme à l'influence des synchroniseurs

2.9.2.2.1 Le syndrome de retard de phase du sommeil

Il s'agit de la pathologie d'origine circadienne la plus fréquente [103]. Elle se définit par un retard irréductible des moments d'endormissement et de réveils, qui surviennent à peu près toujours aux mêmes heures. Le plus souvent le sommeil est impossible avant 2, 3 voire 4 heures du matin [138]. Plus l'individu essaie de se coucher tôt plus il met de temps à

s'endormir, et toutes tentatives pour avancer l'heure du sommeil s'avèrent habituellement inutiles. Ces patients font partie en règle générale du type extrême des sujets dits du « soir ». Une fois installé, le sommeil est normal, que se soit qualitativement ou quantitativement, si l'heure du réveil spontané, c'est-à-dire 7 ou 8 heures plus tard, peut être respectée [151]. Un réveil imposé le matin provoque un état de somnolence majeur, semblable à celui que ressentirait un individu avec des horaires de sommeil normal, s'il était réveillé vers 2 ou 3 heures du matin [138]. Le degré de somnolence diurne dépend ainsi de la quantité de sommeil, autrement dit de l'heure du lever [151]. Le sujet récupère son manque de sommeil le week-end, en décalant ses heures de lever [103].

Ce syndrome représente environ 5 à 10% des insomnies avec une prévalence d'environ 0,1 à 0,4% de la population générale. Il survient le plus souvent à l'adolescence, voire dans l'enfance, sans cause bien précise. Cependant, il peut aussi survenir plus tard, suite à des événements vitaux variés : problèmes socio-affectifs, activité intense dans la soirée ou la nuit, interventions chirurgicales [151],... chez des sujets dits du « soir » donc prédisposés à dormir tard. Ce trouble semble un peu plus fréquent chez l'homme, avec un sex ratio d'environ 1,7. [138] [151]

2.9.2.2.1.1 Symptômes et données circadiennes

La physiopathologie de ce syndrome n'est à ce jour pas encore bien définie. Des troubles psychologiques modérés à sévères sont retrouvés chez deux tiers des patients [103]. On peut alors observer des troubles de la personnalité (troubles de l'humeur, personnalité « borderline »), ou des symptômes dépressifs. De plus, un certain refus des synchroniseurs sociaux (refus d'aller à l'école, opposition aux parents, réaction à un contexte familial conflictuel [103]) pourrait jouer un rôle dans la chronicité de ce syndrome. [138]

Une étude réalisée chez neuf patients avec retard de phase a montré qu'il n'y avait pas de différence significative pour l'acrophase de la mélatonine, bien qu'elle soit en moyenne plus tardive que chez les sujets normaux. De même, aucune différence de sensibilité de la glande pinéale à la lumière n'a été mise en évidence. [151]

2.9.2.2.1.2 Diagnostic

Le diagnostic repose dans un premier temps sur l'interrogatoire, qui permet de déterminer le besoin de sommeil, la typologie du sujet, et va permettre d'éliminer une insomnie d'endormissement ou une insomnie par troubles de l'hygiène du sommeil (travail de nuit, horaires décalés,...) [103]. Ces informations seront confortées ou infirmées par les

résultats de l'agenda du sommeil (tenu pendant au moins 3 semaines), et par l'enregistrement actimétrique ambulatoire du rythme activité-repos, à l'aide d'un moniteur porté au poignet non dominant (*Figure 55*). Ce dernier permet d'apprécier la durée du sommeil, la position des réveils nocturnes, et la situation temporelle du rythme veille-sommeil dans les 24 heures. [138]

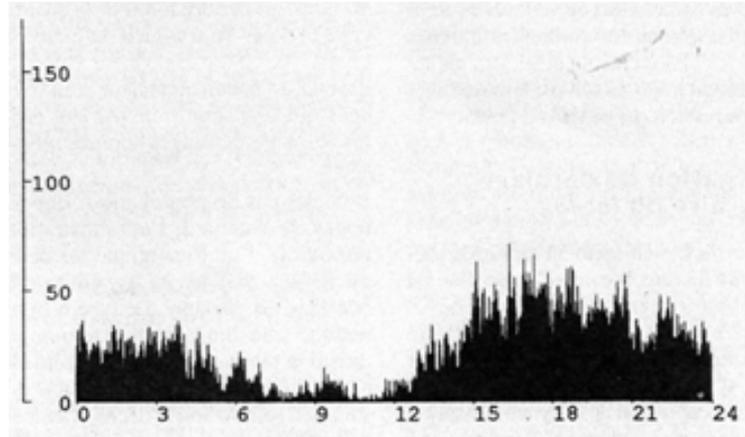


Figure 55 : Profil moyen du rythme activité-repos sur 24h, établi par actimétrie pendant 2 semaines chez une femme de 54 ans présentant un syndrome de retard de phase. La période moyenne de sommeil se situe entre 6h et midi [138]

L'agenda du sommeil permet aussi de différencier un syndrome de retard de phase qui reste synchronisé sur 24 heures, d'un syndrome hypernycthémal correspondant à un rythme veille-sommeil non synchronisé sur 24 heures. En effet, pendant les périodes de vacances les horaires seront décalés mais stables dans le cas du syndrome de retard de phase, alors que les horaires de coucher se décaleront de jour en jour s'il s'agit d'un syndrome hypernycthémal. [103]

Une polysomnographie ambulatoire ou en laboratoire est souvent réalisée pour confirmer la normalité de la structure du sommeil, et éliminer une autre cause pouvant provoquer une insomnie : impatiences des membres inférieurs, apnées du sommeil... [103] [151]. Afin de mieux comprendre le trouble, et envisager une prise en charge thérapeutique, on enregistre fréquemment la température interne pendant 24 heures, ainsi que certaines hormones comme la mélatonine ou le cortisol [151]. Un bilan neurologique et endocrinien est réalisé pour écarter une cause neuro-endocrinienne [103]. De même, un bilan psychologique permet d'éliminer une insomnie d'origine psychiatrique, et d'apprécier l'importance et la nature des troubles psychopathologiques fréquemment retrouvés dans les syndromes de retard de phase [103].

2.9.2.2.1.3 *Hypothèses physiopathologiques*

Trois mécanismes peuvent être envisagés en fonction de l'implication ou non du système circadien principal dans le retard de phase. [151]

2.9.2.2.1.3.1 *Insomnies par retard de phase de l'ensemble de la structure circadienne*

L'hypothèse la plus ancienne supposait, que la courbe de réponse en phase du système circadien présentait une asymétrie avec réduction de la portion d'avance de réponse en phase. D'autres mécanismes ont cependant été décrits. Le premier présume, que la période propre au pacemaker circadien serait trop longue pour pouvoir être entraînée sur 24 heures par les synchroniseurs externes. Le second mécanisme suppose que malgré une courbe de réponse en phase normale, le temps qui sépare le minimum thermique et l'heure du réveil est modifié. Les synchroniseurs, tels que la lumière, ne peuvent alors plus agir sur la portion d'avance de la courbe de réponse en phase, ce qui empêche la synchronisation des rythmes sur vingt-quatre heures. La zone d'éveil vespérale, habituellement située de 7 à 9 heures avant le minimum thermique, est donc elle aussi décalée. [103] [151]

2.9.2.2.1.3.2 *Insomnies par retard isolé du rythme veille-sommeil*

Dans un certain nombre de cas, seul le rythme veille-sommeil est retardé, alors que les autres rythmes, dont celui de la température, restent à leurs horaires habituels. Or, le rythme veille-sommeil dépend en grande partie du synchroniseur socio-écologique, le refus plus ou moins conscient de celui-ci peut alors entraîner des anomalies de la synchronisation du rythme veille-sommeil sur 24 heures. Tout comme chez un individu en isolement temporel l'endormissement a lieu au moment où la température interne est minimale. Ce décalage est souvent observé chez des personnes (adolescents) souhaitant s'aménager un mode de vie, qui leur permet d'éviter certains contacts sociaux ou familiaux qu'ils refusent. C'est ce que Feber a appelé le « décalage voulu ». [103] [151]

2.9.2.2.1.3.3 *Sujets du « soir », gros dormeurs*

Chez ces individus, les impératifs socioprofessionnels ou scolaires imposent des réveils précoces, c'est pourquoi ils ne peuvent couvrir leur besoin de sommeil qu'en se couchant à une heure déterminée, pas trop tardive [103]. Toutefois, l'heure du coucher correspondant aux neuf heures de sommeil nécessaire à ces sujets peut tomber dans la zone vespérale d'éveil. Ceci provoque alors des difficultés d'endormissement plus ou moins

importantes, et conduit à un décalage progressif de l'heure du coucher. Cette hypothèse pourrait expliquer la fréquence des retards de phase observée chez l'adolescent, dont le besoin de sommeil est important. Puis, à l'âge adulte ce phénomène s'estompe, puis disparaît grâce à une réduction du besoin de sommeil, et à la dynamique des synchroniseurs sociaux liés à l'entrée dans la vie professionnelle. [151]

2.9.2.2.2 *Le syndrome d'avance de phase du sommeil*

Le syndrome d'avance de phase du sommeil se situe à l'opposé du syndrome de retard de phase [138] et est extrêmement rare [103]. Le besoin de sommeil est alors irrésistible en fin d'après-midi ou tôt dans la soirée, et le réveil a lieu entre 1 et 3 heures du matin. La durée et la qualité du sommeil ne sont pas altérées [138], et les sujets se plaignent essentiellement de somnolence en fin de journée gênant leur vie sociale, ainsi que d'une insomnie matinale [103].

Ce trouble est le plus souvent observé chez des personnes âgées, notamment chez les individus dits du « matin » tout au long de leur existence, et pourrait être expliqué par un raccourcissement de la périodicité circadienne endogène liée au vieillissement. [138]

Comme nous l'avons vu ci-dessus pour le syndrome de retard de phase, le diagnostic s'appuie sur la tenue d'un agenda du sommeil pendant plusieurs semaines, et sur l'enregistrement parallèle par actimétrie du rythme repos-activité (*Figure 56*). De plus, ce syndrome étant plus fréquent chez les sujets âgés, l'enregistrement polysomnographique est fortement recommandé, en raison de la plus grande fréquence chez ces derniers d'anomalies respiratoires et des mouvements périodiques nocturnes. [103]

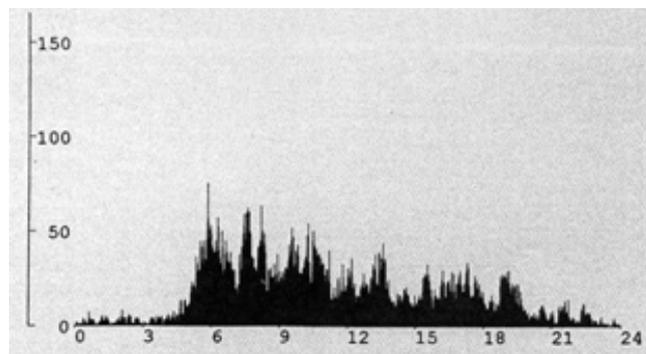


Figure 56 : Profil moyen du rythme activité-repos chez un homme de 72 ans dont le syndrome d'avance de phase s'est installé vers l'âge de 50 ans. Le réveil survient inéluctablement vers 4h du matin [138]

Toutefois, d'autres études devront être mises en place, afin de pouvoir évaluer correctement la prévalence de ce syndrome et les facteurs le favorisant, car les données actuelles restent trop peu nombreuses.

2.9.2.2.3 *Les syndromes hypernyctéméraux*

Les syndromes hypernyctéméraux se définissent par une absence de synchronisation du rythme veille-sommeil sur 24 heures, et sont généralement plutôt proches de vingt-cinq ou plus, tout comme ceux que l'on observe en condition d'isolement temporel. Les cycles veille-sommeil ne sont plus entraînés sur 24 heures malgré la présence des synchroniseurs externes [106], et se décalent avec un retard d'une à deux heures par jour par rapport à l'horaire légal. Le tableau clinique montre une grande variabilité d'un jour à l'autre. Certains jours, lorsque l'individu s'efforce de maintenir une activité professionnelle à horaire stable, le sommeil peut être en phase avec les autres rythmes, puis, progressivement le rythme peut se décaler, voire même s'inverser, le sujet ressent alors des difficultés d'endormissement et des réveils matinaux très difficiles, pouvant aller jusqu'à des nuits blanches associées à une somnolence diurne excessive. [103] [151]

Il s'agit d'un trouble relativement rare dans la population générale, mais toutefois assez fréquent chez les aveugles, puisque environ 40% d'entre eux souffrent de façon plus ou moins épisodique d'insomnie nocturne et de somnolence diurne [151]. Le syndrome hypernyctéméral peut se développer quelque soit l'origine de la cécité : congénitale ou acquise, à des âges variables, tant chez l'homme que chez la femme [103]. Ce phénomène serait dû chez le non-voyant, à une destruction de la voie rétino-hypothalamique qui permet d'apporter l'information visuelle au noyau suprachiasmatique, ou à des déficits neurologiques sévères impliquant l'hypothalamus [138]. Des troubles des rythmes circadiens de la mélatonine et de la température ont également été décrits chez ces patients. Ainsi, en fonction du décalage de la synthèse de la mélatonine par rapport à son horaire normale (première partie de nuit), le sujet pourra présenter ou non des épisodes de somnolence diurne et une qualité de sommeil variable. [103]

Cette anomalie est aussi parfois retrouvée en cas de pathologies cérébrales d'origines diverses (lésions ou tumeurs de la région péri ou suprachiasmatique,...) [151], ou chez des personnalités fortement introverties ou schizoïdes, refusant de synchroniser leur rythme veille-sommeil sur 24 heures, et vivant comme si l'alternance jour-nuit et l'heure n'existaient pas, c'est-à-dire comme si elles étaient privées de tout synchroniseur temporel externe [138].

Tout comme pour les deux troubles du rythme circadien précédemment cités, le diagnostic du syndrome hypernyctéméral repose sur l'interrogatoire et l'agenda du sommeil, complété d'un enregistrement actimétrique sur plusieurs semaines. Un examen neurologique permettra également d'éliminer une cause tumorale ou lésionnelle. Chez les sujets ne présentant pas de troubles visuels, des examens psychologiques et psychiatriques seront réalisés. De même une analyse des principaux rythmes circadiens (mélatonine, température,

cortisol) est souhaitable. Plus rarement, un enregistrement polysomnographique est effectué, et présente une organisation du sommeil proche de la normale si aucune pathologie cérébrale n'est associée. [103] [151]

2.9.2.2.4 *Rythmes veille-sommeil irréguliers*

Il s'agit d'une perte de la rythmicité circadienne ou ultradienne du sommeil, qui est caractérisé par des endormissements et des éveils imprévisibles, survenant à n'importe quelle heure de la journée ou de la nuit [103]. Toutefois, la durée totale de sommeil du sujet reste dans les limites de la normale. Ce trouble survient essentiellement chez des patients déments ou souffrants de sévères dysfonctionnements cérébraux d'origines variées, leur imposant un alitement ou une immobilisation prolongée favorisant l'endormissement dans la journée. Plusieurs cas ont également été décrits chez des personnes sans trouble cognitif qui ont cessé d'adhérer à un rythme veille-sommeil clairement défini [138].

PARTIE 3 : LA MÉLATONINE « MÉDICAMENT »

INTRODUCTION

Au sein de cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'utilisation de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil et du décalage horaire décrits précédemment. Tout d'abord, nous aborderons l'aspect thérapeutique, puis nous nous intéresserons à la commercialisation de la mélatonine en France, ainsi qu'au niveau international. Enfin, nous verrons les différentes alternatives que peuvent apporter les agonistes mélatoninergiques, et la luminothérapie dans la prise en charge des troubles du sommeil.

3.1. DONNÉES THÉRAPEUTIQUES GÉNÉRALES

3.1.1 Mode d'obtention

La mélatonine que l'on retrouve sur le marché est synthétique et fabriquée en laboratoire selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). La mélatonine dite « naturelle » est également disponible et provient de glande pinéale d'origine animale. Néanmoins, la source de cette dernière n'étant pas toujours bien définie, il faut faire preuve d'une grande vigilance face au risque de contamination. De même, il est difficile de contrôler les dosages obtenus. [152]

3.1.2 Posologies et voies d'administration

Les médecins américains utilisent des posologies variables en fonction de l'effet souhaité (*Tableau VI*). Toutefois, aucune des indications de la mélatonine n'est associée de façon claire à une dose optimale à administrer. [1]

Indications	Posologie orale	Heure d'administration
Décalage horaire vers l'est	5 mg	Au coucher, pendant 3 jours pour avancer le pic de mélatonine
Décalage horaire vers l'ouest	5 mg	Au coucher, pour retarder le pic physiologique du soir
Insomnie	1 à 2 mg	Au coucher

Tableau VI : Posologies recommandées par les médecins américains en fonction des différentes indications [1]

Pour ce qui est des voies d'administration, la mélatonine existe sous différentes formes pharmaceutiques: orale, perlinguale, nasale, transcutanée (patch, crème,...). Toutefois, les formes à libération immédiate administrées par voie orale semblent sans avenir, parce qu'elles créent une surcharge brutale pendant un intervalle de temps court (2 à 3 heures). A l'inverse, les préparations à libération rapide et prolongée générant des taux faibles répondent au concept de synchroniseur endogène. Certaines formes pharmaceutiques permettent de répondre à cette préoccupation [18]. Ainsi, une étude réalisée avec une formulation à libération prolongée a-t-elle mis en évidence, que le maintien d'une concentration efficace de mélatonine pendant 5 à 7 heures, permet d'obtenir un bénéfice vis-à-vis de la latence d'endormissement et de la qualité du sommeil. [153] En effet, sur la *Figure 57*, on remarque que l'utilisation d'une forme à libération normale de mélatonine permet d'obtenir une diminution de la latence d'endormissement d'environ 20 minutes en 1 semaine. Cependant, l'emploi d'une forme à libération soutenue pendant 2 mois, entraîne une diminution d'environ 40 minutes du temps d'endormissement, permettant alors d'obtenir des résultats similaires à ceux des personnes n'ayant pas de problèmes d'endormissement.

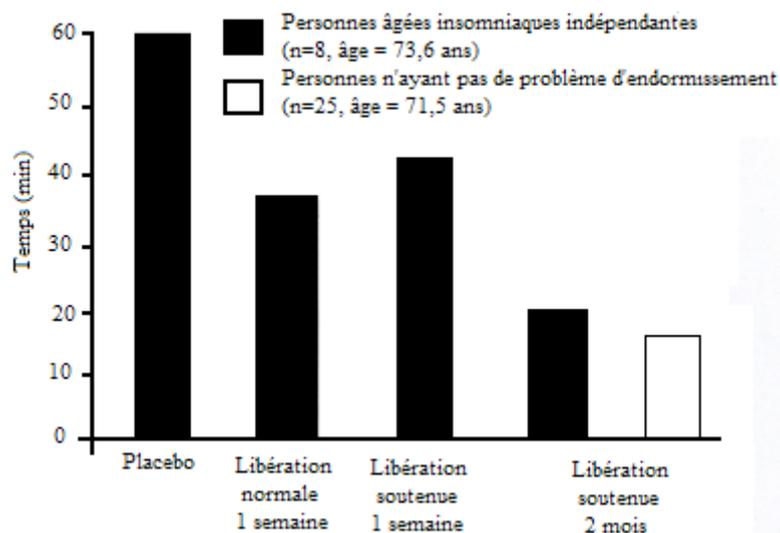


Figure 57 : Latence d'endormissement d'insomniaques vivant de façon indépendante et traités par différentes formulations de mélatonine [153]

De même, sur la *Figure 58*, on constate que l'administration d'une forme à libération soutenue de mélatonine permet d'obtenir de meilleurs résultats sur la diminution du niveau d'activité qu'une forme à libération normale. De plus, on observe une amélioration des résultats lorsque le traitement est maintenu pendant 2 mois.

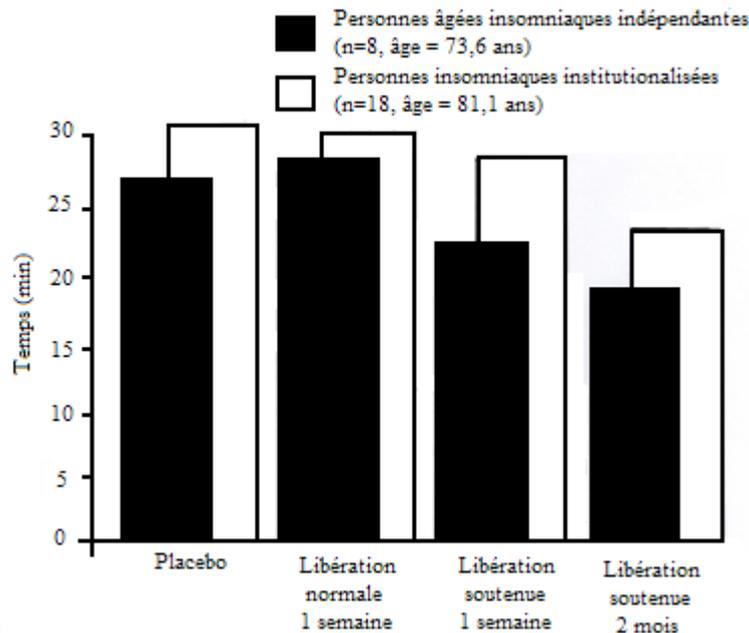


Figure 58 : Niveau d'activité de 2 groupes d'insomniaques traités par différentes formulations de mélatonine [153]

Cependant, il est difficile de retrouver un tel résultat avec la voie transdermique. En effet, en raison de sa lipophilie (paragraphe 1.3.5), la mélatonine se solubilise mal dans le *Stratum corneum* (couche cornée à la surface de l'épiderme de nature principalement lipophile). Ceci entraîne un passage sanguin retardé dans le temps, puisque c'est seulement lorsqu'elle atteint le derme (riche en vaisseaux) que la mélatonine passe dans la circulation sanguine. De plus, la mélatonine peut se concentrer dans le derme, avec pour conséquence un relargage prolongé de l'hormone dans le sang. Enfin, le passage transcutané de la mélatonine présente une grande hétérogénéité inter-sujet. [18]

3.1.3 Pharmacocinétique d'une prise orale

D'un individu à l'autre, la biodisponibilité de la mélatonine administrée par voie orale est très variable [154]. Les concentrations plasmatiques de mélatonine, ainsi que la demi-vie de cette dernière dépendent de la dose, de l'heure d'administration et du type de préparation orale administrée.

Généralement, une prise de 1 à 5 mg de mélatonine en gélule à libération simple, per os, entraîne 30 à 60 minutes après l'ingestion, une concentration plasmatique en mélatonine 10 à 100 fois supérieure au pic physiologique nocturne. De plus, celle-ci peut perdurer pendant 3 à 7 heures [154]. L'administration de 0,1 à 0,3 mg de mélatonine 2 à 4 heures avant l'heure habituelle du coucher, permet quant à elle d'obtenir des taux plasmatiques similaires au pic nocturne mais d'une durée plus courte [1].

La demi-vie d'absorption de la mélatonine est inférieure à 30 minutes, tandis que la demi-vie d'élimination est comprise entre 40 et 60 minutes [1]. Les autres caractéristiques pharmacocinétiques de la mélatonine exogène sont similaires à celles que nous avons vu précédemment pour la mélatonine endogène (paragraphe 1.3.5 et 1.3.6), avec majoritairement une métabolisation hépatique en sulfate de 6-hydroxymélatonine, puis une élimination urinaire.

3.1.4 Action sur le sommeil

La mélatonine agit sur le sommeil par l'intermédiaire de ses propriétés hypnotiques, mais aussi grâce à sa capacité à induire des déplacements de phase du rythme veille/sommeil (paragraphe 1.3.4.5.6) [155].

De nombreuses études ont été mises en place afin d'étudier les effets d'une administration exogène de mélatonine chez l'Homme. Aaron Lerner fut le premier à démontrer la capacité de la mélatonine à induire une somnolence transitoire diurne. Puis, de nouvelles études cliniques furent réalisées. Toutefois, le grand nombre de protocoles rend l'interprétation des résultats difficile et parfois contradictoire. En effet, en fonction des études, les doses administrées (allant de 0,1 à 10 mg), le nombre de prise, le moment (30 minutes à 2 heures avant le coucher) et la voie d'administration peuvent varier [156] [157]. De même, d'autres facteurs tels que les méthodes d'évaluation du sommeil (paragraphe 2.2), les variations de pureté de la mélatonine utilisée [158], les critères d'inclusion et d'exclusion... peuvent expliquer les discordances observées.

Au cours de différentes études, l'enregistrement polysomnographique suite à l'administration de 5 mg de mélatonine en début de soirée, a permis d'observer une diminution de la latence d'endormissement et de la survenue du stade 2 du sommeil, ainsi qu'un allongement du premier épisode de sommeil paradoxal et du temps de sommeil total. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec les hypnotiques tels que les benzodiazépines, le zopiclone ou le zolpidem. [159]

Une autre étude a été réalisée chez 12 jeunes adultes ne présentant aucun trouble du sommeil. Une faible dose (0,3 mg) de mélatonine leur a été administrée par voie orale à 21 heures, permettant ainsi d'élever les taux de mélatonine plasmatique jusqu'au niveau physiologique nocturne de cette dernière. Comme dans l'expérience précédente, ceci a permis de démontrer une diminution des latences d'endormissement et de la survenue du stade 2. [160]

Ces études prouvent donc que l'administration diurne de mélatonine, au moment où le taux endogène est le plus bas, provoque une diminution statistiquement significative du temps

de latence à l'endormissement. D'autres résultats plus variables présentent une diminution de la vigilance et des performances, ainsi qu'une augmentation de la somnolence subjective, de la fatigue et de la durée du sommeil. Toutefois, aucune différence significative n'a pu être démontrée entre des doses physiologiques de mélatonine (0,1 ou 0,3 mg : doses qui ne permettent pas de dépasser le pic physiologique nocturne de mélatonine), et des doses pharmacologiques (supérieures à 1 mg : doses capables d'élever la mélatonine plasmatique au-delà du pic nocturne). D'autre part, la mélatonine agissant sur des récepteurs situés sur différents tissus et organes, elle est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques. Il est donc important de respecter des doses proches des taux physiologiques, ainsi que l'heure d'administration. Ainsi, une étude suggère-t-elle l'existence d'un seuil supraphysiologique pour les effets hypnotiques situé entre 0,3 et 1 mg, alors que d'autres études proposent l'existence d'un effet « dose-dépendant », qui semble néanmoins être faible, comparé à celui existant pour les hypnotiques classiques [78]. De plus, un accroissement des doses de mélatonine au-delà de ces taux n'apporte pas d'efficacité supplémentaire, et peut provoquer si l'administration a lieu dans la journée, des effets secondaires, tels qu'un allongement du temps de réaction lors des tests de performance, une diminution de la vigilance et des troubles des rythmes circadiens. Parallèlement, le sommeil viendrait plus rapidement si l'administration se fait à 21 heures (c'est-à-dire environ une heure après), par rapport à 19 ou 20 heures (soit environ 2 heures après) [78]. Enfin, dans tous les cas, aucun effet de somnolence diurne matinale suite à une administration au coucher n'est observé, contrairement à d'autres hypnotiques. [161]

Au niveau de l'enregistrement polysomnographique, les résultats de l'EEG sont eux aussi discordants. Ainsi, certains auteurs décrivent-ils qu'après plusieurs jours d'administration, la mélatonine prolongerait le stade 2 du sommeil et le sommeil paradoxal, tout en diminuant les stades 3 et 4, tandis que d'autres pensent que contrairement aux benzodiazépines, elle présenterait l'avantage de ne pas modifier l'architecture du sommeil. [18]

La mélatonine possède donc un effet hypnotique grâce à sa capacité à augmenter la propension au sommeil, et à améliorer sa qualité lorsque celle-ci est administrée le jour. Une administration nocturne, au moment du pic endogène, chez des adultes sains, n'entraînent quant à elle peu ou pas d'effets sur le sommeil. [161]

Enfin, quelques études ont été réalisées, afin de déterminer si la mélatonine pouvait permettre de faciliter l'arrêt d'un traitement par les benzodiazépines, chez des patients souffrant d'insomnie primaire et présentant des difficultés à arrêter leur traitement [162] [163]. Cependant, tout comme nous l'avons précisé précédemment, la variabilité des

protocoles entraînent l'obtention de résultats contradictoires, nécessitant ainsi d'autres investigations pour clarifier l'intérêt réel ou non de la mélatonine.

3.1.5 Indications thérapeutiques dans les troubles du sommeil

En ce qui concerne la prise en charge des troubles du sommeil par la mélatonine, les principales indications de cette dernière sont comme nous l'avons décrit dans la deuxième partie de ce document, celles liées aux perturbations du rythme circadien (paragraphe 2.9.2).

3.1.5.1 *Troubles du rythme veille-sommeil chez les patients aveugles*

La mélatonine est en premier lieu indiquée dans les troubles du rythme veille-sommeil chez les patients aveugles, par énucléation ou interruption des voies optiques préchiasmatisques [164]. Différentes études réalisées chez l'enfant et chez l'adulte, ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Ainsi, chez l'adulte l'administration de 5 mg de mélatonine à 22 heures pendant 3 semaines, permet-elle d'avancer et de stabiliser la phase du rythme endogène de la mélatonine et du cortisol. Ceci est donc en faveur d'une action de la mélatonine exogène sur le pacemaker circadien lui-même. De plus, chez l'un des sujets souffrant depuis plus de dix ans d'un syndrome nyctéméral, l'ingestion de 7 mg de mélatonine à 21 heures a provoqué une nette amélioration des troubles du sommeil ressentis par cette personne, ainsi qu'une stabilisation des rythmes endogènes sur 24 heures. [151]

De même, une étude a été menée par James Emery Jan chez plus de 100 enfants. Parmi eux, 54% présentaient une cécité, et 85% avaient des troubles neurologiques (cécité et neuropathie, retard mental, épilepsie, anomalie chromosomique, maladie dégénérative du système nerveux central, tumeurs cérébrales...). Dans 82% des cas, l'administration de mélatonine sur des périodes allant de quelques semaines à 4 ans, a permis d'obtenir une amélioration complète ou partielle des troubles du sommeil. Celle-ci étant parfois très rapide, dès la première dose, parfois plus tardive, après quelques semaines ou mois. Un bénéfice a également été retrouvé sur le comportement de la journée, les enfants étant plus calmes et plus attentifs. Toutefois, les résultats obtenus doivent tenir compte de la prise en charge du symptôme, dans des consultations au cours desquelles les dimensions environnementales, éducatives et psychologiques du sommeil sont abordées. [165]

La mélatonine semble donc être un traitement intéressant dans les cas où le stimulus lumineux est absent, et où les autres synchroniseurs ne suffisent pas à maintenir le rythme sur 24 heures.

3.1.5.2 *Syndrome de retard de phase*

La mélatonine peut également être utilisée dans la prise en charge du syndrome de retard de phase. En effet, comme nous l'avons vu dans la première partie de ce document (paragraphe 1.3.4.5.6), la mélatonine est capable d'influencer sa propre sécrétion, permettant notamment d'obtenir une avance de phase du pic de sécrétion physiologique, lorsque son administration a lieu en fin d'après-midi. Une étude menée par l'équipe d'Arendt, a montré que chez le sujet normal, l'administration de 2 mg de mélatonine à 17 heures pendant un mois augmente sensiblement la fatigue vespérale [151].

De façon similaire, une étude croisée contre placebo a été réalisée chez 8 personnes présentant un syndrome de retard de phase du sommeil. Au cours de cette dernière, 5 mg de mélatonine était administrée par voie orale cinq heures avant l'endormissement, c'est-à-dire vers 22 heures environ, pendant 4 semaines. Dès le deuxième jour de traitement, une avance significative (82 minutes) de l'horaire de sommeil a été mise en évidence. Celle-ci s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude, puis a cessé entre un et deux jours après son arrêt. La latence d'apparition du stade 2 du sommeil a quant à elle été diminuée. [151] [166]

Enfin, une étude effectuée sur six patients avec contrôle polysomnographique, a mis en évidence une avance moyenne de 115 minutes du début du sommeil, et de 106 minutes de l'heure de réveil après administration de 5 mg de mélatonine, entre 17 et 19 heures (moment où la concentration de mélatonine dépasse 10 pg/mL), pendant 1 mois. Aucun changement significatif dans l'architecture du sommeil n'a été enregistré. [151] [167]

Ces études montrent donc, que la mélatonine semble être une thérapeutique efficace dans le traitement du syndrome de retard de phase du sommeil. Toutefois, d'autres études s'avèrent nécessaires, afin de déterminer les doses et les schémas thérapeutiques les plus efficaces, tout en restant vigilant sur les possibles effets secondaires à long terme (paragraphe 3.1.6).

3.1.5.3 *Syndrome d'avance de phase et syndrome hypernyctéméral chez les sujets « voyants »*

Dans le cas du syndrome d'avance de phase du sommeil, un traitement par la mélatonine peut être envisagé, si les rythmes de la température et/ou de la mélatonine sont également en avance de phase. [151]

En ce qui concerne le syndrome hypernyctéméral chez les sujets « voyants », un seul cas de traitement par la mélatonine a été décrit. Chez le sujet étudié, l'administration de 0,5 mg de mélatonine a permis d'obtenir une efficacité pendant environ 14 mois. [151]

Toutefois, dans ces deux pathologies il existe encore peu de données sur l'utilisation de la mélatonine, c'est pourquoi d'autres recherches restent indispensables pour définir son potentiel thérapeutique.

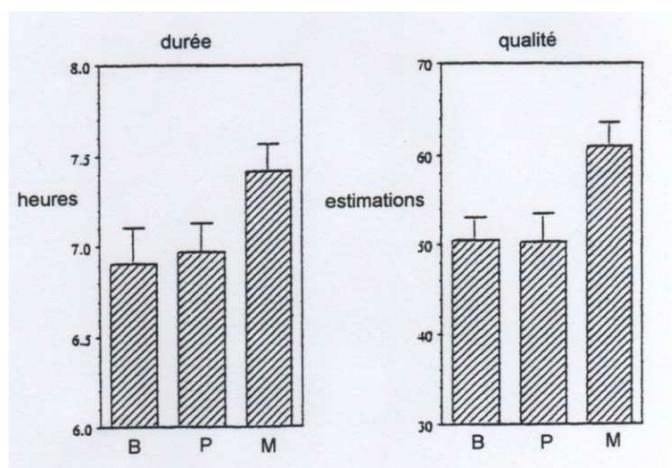
3.1.5.4 Troubles du sommeil et de l'éveil par décalage horaire

Comme nous l'avons vu précédemment, la sécrétion de mélatonine est inhibée par la lumière, ce qui lui permet d'informer l'organisme sur les changements de luminosité et d'horaire (paragraphe 1.3.4.1, 1.3.4.5.1, 2.6.2). Des essais randomisés, en double aveugle, ont montré qu'avec de faibles doses de mélatonine il est possible d'obtenir un effet hypnotique modéré (paragraphe 3.1.4), ainsi qu'une resynchronisation.

3.1.5.4.1 Travail posté

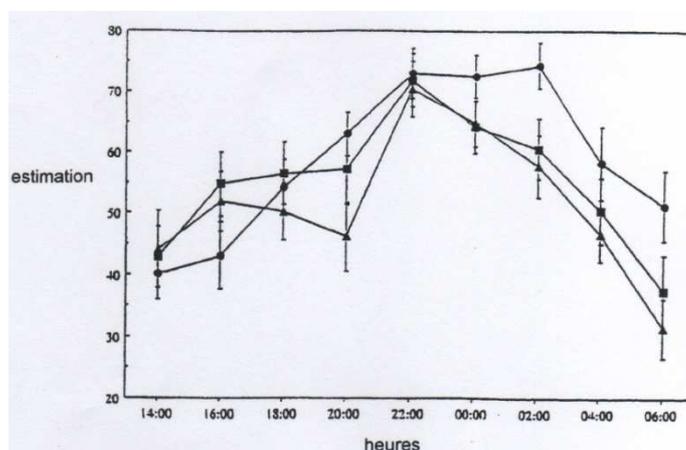
L'équipe de Sack a montré qu'après quelques nuits de travail, la sécrétion de mélatonine des travailleurs de nuit a tendance à s'inverser et a lieu le jour pendant leur sommeil. De plus, l'administration de mélatonine à l'heure à laquelle on suppose que débutera la sécrétion après inversement des horaires, permet d'accélérer l'adaptation du système circadien. Ceci a été démontré après un décalage horaire de 8 heures, et chez des travailleurs de nuit dans une station en Antarctique sans alternance nuit/jour. [137]

Une autre étude a été menée chez des travailleurs postés effectuant des rotations de 7 jours, dont une première période de 7 nuits successives. Ces derniers ont reçu 5 mg de mélatonine avant chacune des 6 journées de sommeil, c'est-à-dire vers 6 heures 40, puis avant chacune des 4 nuits de sommeil suivantes, soit vers 0 heure 40. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence une augmentation de la qualité subjective du sommeil et de sa durée, par rapport aux conditions de base et au placebo (*Figure 59*). Une avance de l'éveil a également été observée, tandis qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la latence d'endormissement. Toutefois, l'amélioration du sommeil de jour obtenue pendant la période de travail nocturne, ne semble pas avoir été retrouvée lors des nuits de sommeil suivantes. Enfin, au cours des nuits de travail, une augmentation d'environ 20% de la vigilance a été démontrée (*Figure 60*). On retrouve également une hausse d'environ 6% de la sensation de calme et de 10% de la bonne d'humeur. [159]



B : niveau de base ; P : sous placebo ; M : sous mélatonine

Figure 59 : Durée et qualité du sommeil pendant la période de travail nocturne [159]



Les carrés représentent le niveau de base, tandis que les triangles correspondent au placebo, et les ronds aux résultats obtenus sous mélatonine

Figure 60 : Estimation de la vigilance à différents moments de la nuit [159]

Cependant, les résultats obtenus au cours d'autres études divergent. En effet, chez des travailleurs de nuit en milieu hospitalier, l'administration de 5 mg de mélatonine au moment du coucher (soit environ à 22 heures la semaine de repos et à 9 heures la semaine de travail) provoque une avance, un retard de la DLMO (dim light melatonin onset : début de la sécrétion endogène de la mélatonine) ou aucun effet. Une autre étude réalisée chez des officiers de police travaillant de nuit montre que la prise de 5 mg de mélatonine au coucher (6 heures du matin ou minuit en fonction des semaines), permet d'augmenter la durée totale de sommeil diurne de 20 minutes, mais aussi d'améliorer la qualité du sommeil et de la vigilance pendant la seconde partie de nuit. D'autres études n'ont quant à elles pas montré d'effet significatif. [168]

Il existe une grande variabilité des schémas de travail et des réponses individuelles aux traitements, c'est pourquoi il n'est pas possible d'établir à ce jour des recommandations

universelles, pour la prise en charge des troubles du sommeil liés au travail posté. D'autre part, il n'est pas toujours judicieux d'adapter le système circadien, car on risque de compromettre l'activité et le sommeil de jour [169]. En effet, en cas de rotation rapide, l'adaptation n'est pas préconisée. Il vaut mieux dans ce cas garder un rythme conventionnel. La mélatonine pourrait alors être administrée chez les personnes présentant des difficultés à trouver le sommeil les soirs de repos. Ainsi, administrée avant le repos, en fin de journée sous faible lumière, elle permettrait de faciliter l'endormissement. De même, une utilisation à court terme pourrait permettre de faciliter le sommeil récupérateur diurne, sans nécessairement provoquer une modification de la phase du rythme. [170]

Une nouvelle fois, étant donné qu'à l'heure actuelle il existe très peu d'informations sur les effets possibles de l'utilisation au long court de la mélatonine, son utilisation chez le travailleur posté doit rester ponctuelle. De plus, les essais menés jusqu'ici ne tiennent pas compte des différentes variables pouvant interférer sur les résultats, c'est pourquoi d'autres études sont encore nécessaires pour déterminer le rôle que pourrait jouer la mélatonine, notamment associée à la lumière, dans la prise en charge des troubles liés au travail posté.

3.1.5.4.2 *Jet-lag*

Afin de prévenir le décalage horaire lié à un vol transmériidien vers l'est, une présynchronisation avec la mélatonine peut être mise en place. Celle-ci doit alors être administrée en fin d'après-midi (heure choisie en fonction du nombre de fuseaux horaires traversés), le jour du départ ou quelques jours avant, puis pendant les 4 jours suivants, à l'heure du coucher, soit entre 22 et 23 heures, heure locale. On observe alors une resynchronisation plus rapide, par avance de phase [145]. En effet, ce schéma permet d'induire et de maintenir une sécrétion de mélatonine plus précise, ainsi que de profiter des propriétés hypnotiques particulières de cette dernière (probablement médiées par l'hypothermie induite suite à son administration (paragraphe 2.7.2)), pour faciliter l'endormissement en début de nuit [78].

Lorsque le voyage se déroule dans le sens est-ouest, les effets observés après l'administration de mélatonine sont moins marqués, c'est pourquoi, le traitement n'est généralement mis en place que sur le lieu d'arrivée [145], pendant 3 à 7 jours, à l'heure du coucher. Ce schéma permet d'induire des retards de phase de l'horloge biologique et d'aider à l'endormissement. La présynchronisation n'est pas recommandée, car la mélatonine devrait être administrée le matin entraînant alors des problèmes de somnolence diurne [78].

Une étude a ainsi été réalisée sur 17 personnes voyageant vers l'est (franchissement de 8 fuseaux horaires de San Francisco à Londres). Trois jours avant le vol, elles ont reçu, soit

une dose journalière de 5 mg de mélatonine, soit un placebo à 18 heures, puis une fois en Angleterre elles ont pris le traitement pendant 4 jours entre 22 heures et minuit. Chez les patients sous mélatonine, on a alors pu observer une amélioration globale subjective du syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires, de la latence d'endormissement, ainsi que de la qualité du sommeil et de l'humeur. Parallèlement, les rythmes de sécrétion de la mélatonine endogène et du cortisol ont été resynchronisés plus rapidement, comparé aux personnes sous placebo. [171]

Des résultats similaires ont été obtenus dans une seconde étude effectuée chez 20 sujets âgés de 28 à 68 ans, traversant cette fois 12 fuseaux horaires vers l'est, puis retournant au point départ 3 semaines plus tard. Les sujets ont reçu la mélatonine ou le placebo à l'aller, et l'autre substance au retour. Ainsi, trois jours avant le départ, ils ont pris 5 mg de mélatonine afin d'induire une avance de phase. Une fois arrivés à destination, ils ont poursuivi le traitement pendant 3 jours avec des prises entre 22 heures et minuit. Tout comme dans l'étude précédente, les effets secondaires liés au décalage horaire ont été moins sévères chez les sujets sous mélatonine (*Figures 61 et 62*). [172]

Estimation du jet-lag (évaluation visuelle)

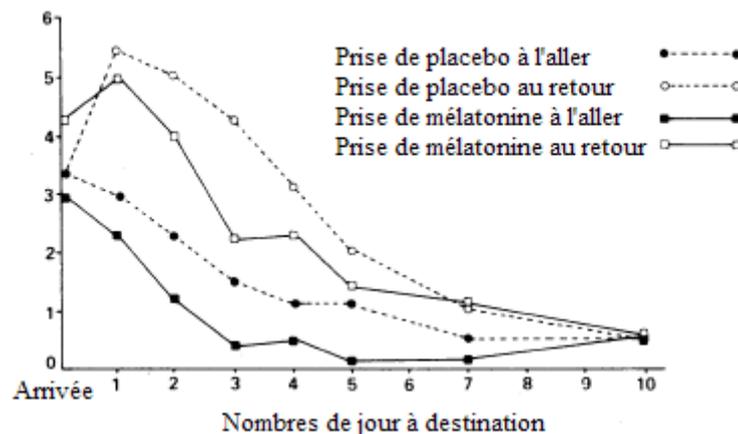


Figure 61 : Syndrome de jet-lag évalué sur une échelle visuelle dans des groupes expérimentaux ayant voyagé d'Auckland à Londres et inversement [172]

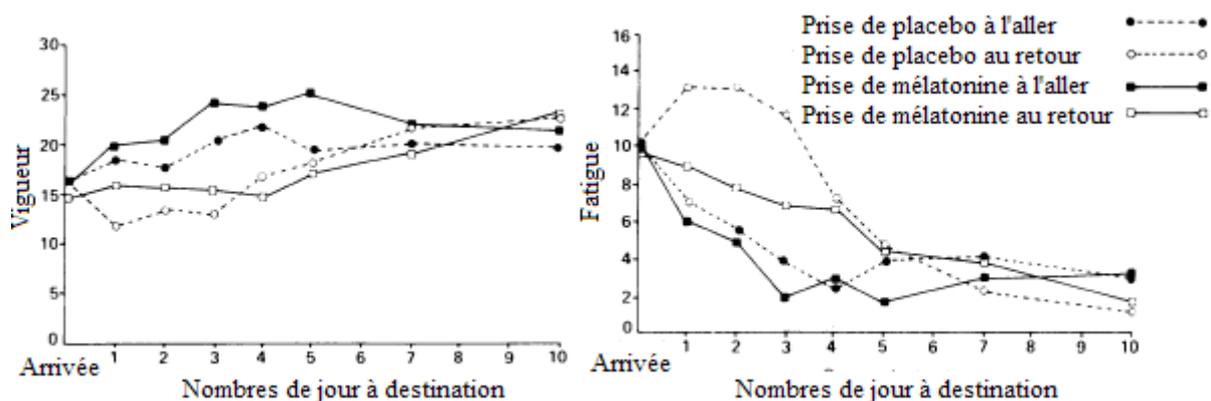


Figure 62 : Evaluation de l'activité et de la fatigue chez les mêmes voyageurs [172]

Lorsqu'elle est administrée correctement, la mélatonine permet donc de réduire le temps d'adaptation au nouvel horaire. On obtient ainsi une diminution d'environ 60% des effets du décalage horaire pour les vols vers l'est, et de 40% lors des vols vers l'ouest [145]. L'efficacité du traitement serait maximale lorsque huit fuseaux horaires ou plus sont traversés. Il faut également savoir que pour les membres d'équipages, les effets du traitement sont plus variables que pour les autres passagers, étant donné qu'ils sont en permanence soumis à des modifications de repères environnementaux, rendant difficile l'administration de mélatonine à une heure adéquate [154].

Les doses de mélatonine efficaces dans le jet-lag se situent entre 0,5 et 8 mg. Les comprimés de 2 mg représentent un bon choix de conditionnement de la mélatonine, dans le traitement des troubles induits par le décalage horaire en garantissant une concentration pharmacologiquement active. L'utilisation de la mélatonine dans cette indication étant de très courte durée, cela permet de ne pas se préoccuper des incertitudes concernant son utilisation à long terme. Cependant, administrée selon un mauvais « timing », elle pourrait altérer les performances intellectuelles du voyageur. D'autres études devront donc être réalisées afin de déterminer les doses et les formulations les mieux adaptées à l'effet souhaité. [78]

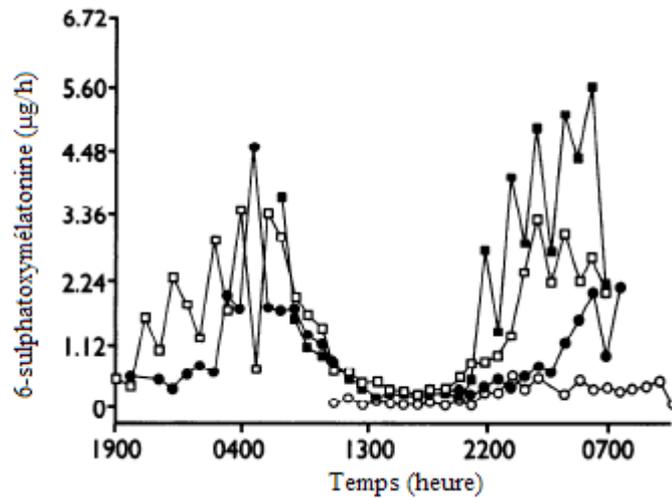
Enfin, une étude a été mise en place afin de comparer la mélatonine et le zolpidem, dans la prise en charge du jet-lag chez 137 sujets voyageant de la Suisse vers les Etats-Unis. Cette étude a démontré que le jet-lag était mieux vécu avec le zolpidem seul. Toutefois, l'association zolpidem/mélatonine a été moins bien tolérée que la mélatonine seule. Ceci met donc en évidence que cette dernière présente l'avantage par rapport aux hypnotiques de n'entraîner que peu d'effets indésirables [173].

3.1.5.5 Insomnie chez la personne âgée

Comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe 1.3.3.4), chez la personne âgée on observe un abaissement des concentrations plasmatiques de mélatonine, probablement due à une altération du système de synthèse de la mélatonine ou à une perturbation de la phase du rythme. De plus, au paragraphe 1.3.4.5.4, nous avons vu que l'utilisation fréquente de β -bloquants et de benzodiazépines chez ces personnes, ne fait qu'accentuer le phénomène.

D'après certains auteurs, il existerait un lien entre certains types d'insomnies primaires rencontrés chez les personnes âgées et leurs faibles taux de mélatonine nocturne. Ainsi, cette diminution pourrait-elle expliquer les plaintes rapportées par les patients : sommeil de mauvaise qualité, augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, levers plus précoces,...

Une étude réalisée chez des sujets âgés insomniaques a pu mettre en évidence un lien entre la mauvaise qualité du sommeil, et la diminution de l'excrétion urinaire de mélatonine (Figures 63 et 64). De plus, un retard de phase a été démontré par rapport au groupe témoin du même âge [174]. Toutefois, d'autres études n'ont pas rapporté de différence significative.



Les carrés vides représentent les sujets âgés sans troubles du sommeil, les ronds pleins correspondent aux sujets âgés insomniaques indépendants, tandis que les ronds vides décrivent les valeurs obtenues chez les sujets âgés insomniaques vivant en maison de retraite et les carrés pleins celles retrouvées chez les sujets jeunes sans troubles du sommeil.

Figure 63 : Concentrations moyennes urinaires de 6-sulfatoxymélatonine sur 24 heures chez 4 groupes de sujets [174]

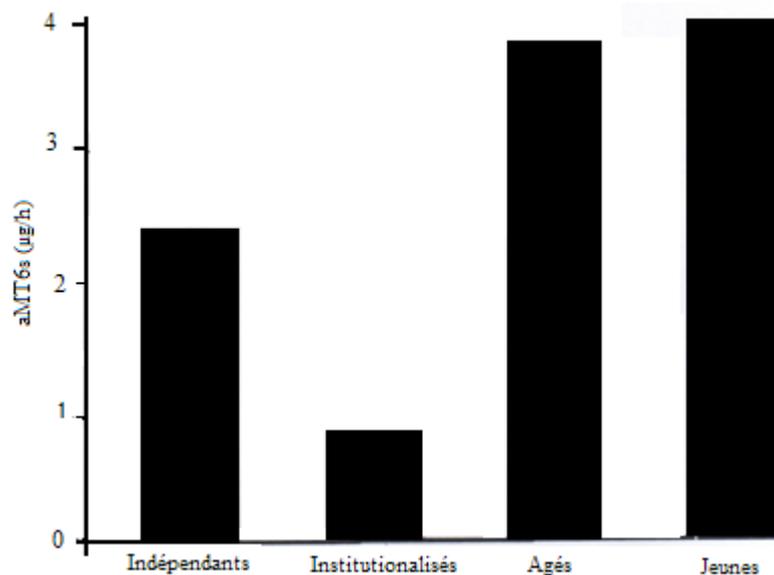


Figure 64 : Excrétion urinaire de 6-sulfatoxymélatonine (aMT6s) chez 4 groupes de sujets [174]

Une seconde étude effectuée cette fois sur 372 patients âgés de 55 à 84 ans (insomniaques et volontaires sains) et 30 jeunes volontaires sains, a permis de constater que le taux d'excrétion urinaire de la 6-sulfatoxymélatonine était plus bas chez les insomniaques (9 µg/nuit), que chez les volontaires sains du même âge (18,1 µg/nuit), et que chez les volontaires sains jeunes (24 µg/nuit). Parmi les insomniaques, environ 30% ont excrété un taux de 6-sulfatoxymélatonine inférieur à 3,5 µg/nuit. On parle alors d'excréteurs faibles. Les insomniaques ont ensuite été traités pendant 3 semaines par 2 mg de mélatonine. Ceci a permis d'améliorer la qualité du sommeil, notamment chez les excréteurs faibles, chez qui on observe une meilleure réponse au traitement (58% contre 47%). Ces résultats montrent donc, que la déficience en mélatonine semble bien être associée aux phénomènes d'insomnie retrouvés chez les personnes âgées, et que ces patients seraient donc plus susceptibles de répondre favorablement à un traitement par la mélatonine [175].

Une autre étude a été menée chez 26 personnes âgées insomniaques et déficientes en mélatonine. Ces dernières ont reçu pendant 2 mois, 1 ou 2 mg de mélatonine 2 heures avant le coucher. On a alors pu constater une latence d'endormissement plus faible, et un assoupissement plus prolongé chez ces patients, comparé au groupe témoin. De plus, après l'arrêt du traitement, la qualité du sommeil s'est à nouveau dégradée [176].

Une étude a également été réalisée chez des sujets âgés de 51 à 78 ans. L'administration intradermique de 2 mg de mélatonine pendant 3 jours consécutifs a entraîné une diminution de la latence d'endormissement, du nombre de mouvements par nuit, ainsi que des réveils nocturnes. Enfin, la qualité subjective du sommeil semble aussi avoir été améliorée [160].

L'ensemble des études citées ci-dessus, permet donc de conclure que la mélatonine serait plus un inducteur de sommeil qu'un hypnotique, et elle présenterait l'avantage de ne pas entraîner de dépendance, ni d'insomnie rebond à l'arrêt du traitement. Contrairement aux hypnotiques, elle semble également ne pas provoquer d'augmentation rapide de la somnolence subjective, mais induit le sommeil en neutralisant le processus de maintien de l'éveil généré par le système circadien (paragraphes 2.5.2 et 2.6.2) [177].

3.1.6 Innocuité et effets indésirables

Comme nous le verrons par la suite, la mélatonine est diffusée de façon massive dans de nombreux autres pays, et n'a pas fait l'objet de signalisation au niveau des centres anti-poisons, ce qui est en faveur d'une certaine innocuité. Toutefois, comme de nombreux

médicaments, elle est catabolisée par le CYP1A2 ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses. [164]

Actuellement, il existe très peu de données concernant les effets indésirables de la mélatonine. Toutefois, au vu des effets pharmacologiques, on peut penser à de potentiels effets indésirables sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire et plaquettaire, le métabolisme du glucose ou encore sur le système immunitaire. Une étude a été mise en place afin de comparer les effets de la mélatonine à un placebo. En ce qui concerne les paramètres biologiques et les effets indésirables, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes. Seule une diminution de la phase 1 du sommeil a été mise en évidence par polysomnographie. [164]

Divers effets indésirables cliniques ont cependant été rapportés dans la littérature scientifique. On trouve tout d'abord des effets secondaires d'ordre neurologique : somnolence, baisse de la vigilance, céphalées,...(*Tableau VII*) Certaines études rapportent que des doses de 3 mg de mélatonine ont induit des troubles du sommeil, et que le traitement répété par cette molécule a entraîné des troubles de l'humeur. Un épisode psychotique a également été décrit, ainsi qu'un effet convulsivant. En effet, au cours d'un traitement pour troubles du sommeil, une recrudescence des convulsions a été observée chez 4 enfants présentant de lourdes pathologies neurologiques. A l'arrêt du traitement ces troubles ont régressé, mais sont réapparus suite à la réadministration. [164]

	Mélatonine	Placebo
Somnolence	8,3%	1,8%
Céphalées	1,7%	2,7%
Nausées	0,8%	0,9%
Baisse de la vigilance	0,6%	0%

Tableau VII : Pourcentages d'effets indésirables retrouvés chez 586 patients prenant 5 mg de mélatonine ou un placebo [178]

Des effets au niveau digestif ont aussi été observés, tels que des douleurs abdominales et des nausées. Un cas d'hépatite auto-immune chez une femme a été décrit deux semaines après le début du traitement. De même, une publication rapporte une cytolyse aiguë survenue après 3 semaines d'administration de mélatonine. [164]

On retrouve également des effets indésirables au niveau cardio-vasculaire (hypotension), au niveau endocrinien (inhibition de la fertilité, diminution de la libido,

hypothermie, gynécomastie), au niveau ophtalmologique (anomalie rétinienne), et au niveau cutané (érythème pigmenté fixe : éruption érythémateuse récidivante laissant une pigmentation résiduelle). [164]

Néanmoins, les effets secondaires dans le cadre d'un usage à long terme de la mélatonine n'ont quasiment pas été étudiés. L'utilisation pendant plus de 18 ans, de doses quotidiennes 100 fois plus élevées que celles utilisées dans le traitement du jet-lag, et dans celui des troubles du sommeil, n'a pas occasionné d'effets secondaires majeurs [78]. Il a simplement été observé que l'usage prolongé de fortes doses de mélatonine pouvait entraîner une suppression de l'ovulation, par une diminution du pic du taux de l'hormone lutéinisante (paragraphe 1.4.7). En l'état actuel des connaissances, l'utilisation chronique de doses pharmacologiques (supérieures à 1 mg) n'est donc pas conseillée [78].

3.2. LA MÉLATONINE EN FRANCE

3.2.1 Législation

En France, tout produit contenant de la mélatonine est soumis à la réglementation du médicament. En effet, selon le Synadiet (Syndicat des fabricants de produits naturels diététiques et compléments alimentaires) une substance de nature hormonale ne peut pas rentrer dans la composition de compléments alimentaires [179].

De plus, selon la circulaire de la Direction générale de la santé n°95/101 du 11 décembre 1995 relative à la commercialisation de la mélatonine, « cette substance doit être considérée comme un médicament, elle peut être administrée à l'Homme ou à l'animal en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques comme énoncé dans l'article L.511 du Code de la santé publique ». Sa commercialisation sous forme de spécialité pharmaceutique est subordonnée à l'obtention préalable d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). De même, la fabrication et la distribution nécessitent une autorisation. [1]

Selon le Code de la santé publique :

- Les préparations officinales (préparées en pharmacie selon les indications de la Pharmacopée, et destinées à être dispensées directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie) sont interdites puisque par définition, elles ne peuvent être réalisées qu'avec des substances inscrites à la Pharmacopée, ce qui n'est pas le cas de la mélatonine. [1]
- Les préparations magistrales (préparées extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé) réalisées par un pharmacien d'officine, à partir d'une prescription médicale sont en théorie possibles. Toutefois, en pratique elles

sont discutables si l'on applique la déontologie pharmaceutique avec rigueur : « le pharmacien ne peut dispenser des produits, que dans la mesure où ces produits sont bénéfiques pour la santé du patient à court et à long terme ». [1]

Certains pharmaciens préparent donc des gélules de mélatonine, à libération immédiate, prescrites sur ordonnance par un médecin. Pour cela, ils peuvent se procurer de la mélatonine auprès de la Coopération pharmaceutique française COOPER (voir annexe 1) ou de l'INRESA France (établissement pharmaceutique agréé par l'AFSSAPS, qui centralise les matières actives et les médicaments oubliés et orphelins) (voir annexe 2) [180] [181]. Néanmoins, la mélatonine n'étant pas inscrite à la Pharmacopée, il n'existe pas de bonne pratique de fabrication des gélules de mélatonine. Il appartient donc au pharmacien de s'assurer que la qualité de la matière première utilisée ne présente aucun risque pour le consommateur. De plus, la délivrance de ces gélules est donc sous la responsabilité du pharmacien, qui serait personnellement responsable de tout désagrément survenant au patient.

En Europe, le 29 Juin 2007, l'agence européenne du médicament (EMA) a délivré une AMM européenne pour la mélatonine dans une forme à libération prolongée (LP), dosée à 2 mg de mélatonine sous le nom de Circadin[®], avec comme indication : « traitement de l'insomnie primaire chez les personnes de plus de 55 ans ». Depuis cette date, cette spécialité n'était disponible en France que sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Puis, en Juin 2008, ce médicament a été commercialisé suite à l'obtention d'une AMM française. [182] [183]

Enfin, l'arrêté publié au « Journal Officiel » du 7 avril 2009 a classé la mélatonine sur la liste I des substances vénéneuses, afin d'harmoniser les conditions de délivrance des médicaments indiqués dans la prise en charge de l'insomnie. [184]

3.2.2 Circadin[®]

3.2.2.1 *Composition qualitative et quantitative [185]*

Ce médicament est présenté sous forme de comprimés à libération prolongée contenant 2 mg de mélatonine, et est destiné à être administré par voie orale (*Figure 65*). Les excipients utilisés pour la formulation sont le copolymère d'ammonio-méthacrylate type B, l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté, le lactose monohydraté (80mg), la silice colloïdale anhydre, le talc et le stéarate de magnésium.



Figure 65 : Conditionnement primaire et secondaire du Circadin®

3.2.2.2 Fabrication

La mélatonine est fabriquée via la synthèse organique à partir de la 5-méthoxytryptamine. Cette voie de synthèse renferme trois étapes. Tout d'abord, la réaction entre la 5-méthoxytryptamine et l'anhydride acétique permet d'obtenir l'acétate d'éthyle et la mélatonine brute. Puis, la recristallisation dans le tétrahydrofurane donne la mélatonine pure. Pour finir, on obtient des particules de moins de 21µm par micronisation de la mélatonine. [186]

3.2.2.3 Indication [185]

Comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe 3.2.1), ce médicament est indiqué, « 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. » Il est répertorié en liste I et est remboursé à 35% par la sécurité sociale.

3.2.2.4 Posologie et mode d'administration [185]

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 pendant 3 semaines. Puis, l'effet rémanent de Circadin® permet de suspendre le traitement pendant un délai qui est propre à chacun des patients, et de reprendre une cure de 3 semaines dès que le besoin s'en fait de nouveau sentir.

Circadin® est destiné à être administré par voie orale. De plus, étant donné qu'il s'agit de comprimés à libération prolongée, ces derniers doivent être avalés entiers (sans les croquer ni les écraser).

Toutefois, en raison du manque de données de sécurité d'emploi et d'efficacité, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant, l'adolescent de moins de 18 ans, les insuffisants hépatiques, la femme enceinte ou qui désire le devenir, ainsi que chez les individus présentant une maladie auto-immune,.

De même, aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'influence d'une insuffisance rénale, quel que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine. La prudence s'impose donc lors de l'administration de mélatonine aux insuffisants rénaux.

Enfin, la mélatonine endogène a été retrouvée dans le lait maternel, c'est pourquoi, l'allaitement est déconseillé chez la femme traitée par la mélatonine.

3.2.2.5 *Contre-indications [185]*

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la mélatonine ou à l'un des excipients. De même, les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

3.2.2.6 *Mise en garde et précautions d'emploi [185]*

Circadin[®] peut entraîner une somnolence. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence, si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

3.2.2.7 *Interactions médicamenteuses [185]*

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

In vitro, la mélatonine serait, à des concentrations supra-thérapeutiques, un inducteur des CYP3A. Une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments administrés simultanément est donc possible.

La mélatonine est principalement métabolisée par les CYP1A. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leurs effets sur les CYP1A sont possibles. Ainsi, l'association à la fluvoxamine, aux 5- et 8-méthoxypsoralènes, ou à une œstrogénothérapie (contraceptifs ou hormonothérapie de substitution) est-elle à éviter, car ces molécules provoquent une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme. De même, les inhibiteurs du CYP1A2, tels que les quinolones sont susceptibles d'accroître l'exposition à la mélatonine, tandis que les inducteurs du CYP1A2, tels que la carbamazépine, la rifampicine, ainsi que le tabagisme, peuvent réduire les concentrations plasmatiques de la mélatonine.

La cimétidine, quant à elle inhibe les CYP2D, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques de mélatonine par inhibition du métabolisme.

La consommation d'alcool doit être proscrite pendant le traitement par Circadin[®] en raison d'une diminution de l'efficacité de ce dernier sur le sommeil.

Enfin, il est possible que Circadin[®] amplifie les propriétés sédatives des benzodiazépines et des hypnotiques.

3.2.2.8 Effets indésirables [185]

Au cours des essais cliniques regroupant un total de 1931 patients ayant pris Circadin[®] et 1642 un placebo, 48,8 % des patients recevant Circadin[®] ont rapporté un effet indésirable, contre 37,8 % pour le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient semblables à ceux cités au paragraphe 3.1.6 : céphalées, rhinopharyngite, dorsalgies et arthralgies. [185]

Durant d'autres essais cliniques, des effets indésirables ont également été rapportés et ont été définis comme possiblement, probablement ou certainement dû au traitement (voir annexe 3). 9,5 % des sujets recevant Circadin[®] ont rapporté un effet indésirable, comparé à 7,4 % de ceux sous placebo.

3.2.2.9 Surdosage [185]

Au cours « d'essais cliniques de plus de 12 mois, des doses de 5 mg par jour de Circadin[®] ont été administrées, sans qu'il y ait eu de changement significatif de nature des effets indésirables rapportés. De plus, d'après la littérature, l'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif. »

En cas de surdosage, une somnolence est probable, néanmoins aucun traitement particulier n'est requis. La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion.

3.2.2.10 Propriétés pharmacodynamiques [185]

« En raison du rôle de la mélatonine sur le sommeil et la régulation des rythmes circadiens, ainsi que de la réduction de la production de mélatonine endogène associée à l'âge, la mélatonine peut efficacement améliorer la qualité du sommeil, en particulier chez les patients de plus de 55 ans qui souffrent d'insomnie primaire. »

Au cours « d'essais cliniques, dans lesquels des patients présentant une insomnie primaire ont reçu 2 mg de Circadin[®] tous les soirs pendant 3 semaines, des bénéfices ont été notés chez les patients traités, comparés à ceux sous placebo, sur la latence d'endormissement (mesurée par des moyens objectifs et subjectifs), ainsi que sur la qualité subjective du

sommeil, et du fonctionnement durant la journée (sommeil réparateur) sans altération de la vigilance diurne.

Dans une étude polysomnographique comportant une période de préinclusion de 2 semaines (sous traitement par un placebo en simple insu), suivie d'une période de traitement de 3 semaines (en double insu, contrôlée contre placebo et en groupes parallèles), puis d'une période d'interruption sur 3 semaines, le temps de latence d'endormissement a été raccourci de 9 minutes, comparé au placebo. L'architecture du sommeil n'a quant à elle pas été modifiée. De même, Circadin[®] n'a pas affecté la durée du sommeil paradoxal et n'a induit aucune modification du fonctionnement diurne. »

Dans une seconde étude réalisée dans des conditions similaires, « 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[®], contre 27 % dans le groupe sous placebo. »

Dans une troisième étude effectuée elle aussi dans des conditions proches des deux précédentes, le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 26 % dans le groupe sous Circadin[®], et de 15 % dans le groupe sous placebo. Circadin[®] a raccourci de 24,3 minutes le temps de latence d'endormissement rapporté par les patients, alors que le placebo ne l'a diminué que de 12,9 minutes. Selon les patients, la qualité du sommeil, le nombre de réveils nocturnes et la vigilance matinale se sont également améliorés significativement avec Circadin[®], comparé au placebo. De même, la qualité de vie a été significativement améliorée avec Circadin[®] 2 mg, par rapport au placebo.

Un autre essai clinique randomisé a comparé les effets de Circadin[®] et d'un placebo pendant six mois. « L'étude a 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. Au bout de 3 mois, environ 10 % de répondeurs supplémentaires étaient observés dans le groupe sous Circadin[®]. »

3.2.2.11 Propriétés pharmacocinétiques [185]

« L'absorption de la mélatonine ingérée est complète chez l'adulte mais peut être réduite d'environ 50 % chez les personnes âgées. La cinétique de la mélatonine est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg.

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 T_{max} (temps pour atteindre la concentration maximale C_{max}) est obtenu 3 heures après le repas. Le taux d'absorption de la mélatonine, et la C_{max} après administration orale de 2 mg de Circadin[®], sont affectés par la prise d'aliments. »

Comme nous l'avons déjà précisé auparavant, les autres caractéristiques pharmacocinétiques de la mélatonine exogène sont similaires à celles de la mélatonine endogène (paragraphe 1.3.5 et 1.3.6), avec majoritairement une métabolisation hépatique en sulfate de 6-hydroxymélatonine, puis une élimination urinaire ($t_{1/2} = 3,5$ à 4 heures).

3.2.2.12 *Données de sécurité préclinique [185]*

Les données non cliniques issues des études conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme en ce qui concerne la toxicité en administration répétée, la génotoxicité, la cancérogénèse, ou l'atteinte des fonctions de reproduction et de développement.

3.2.2.13 *Avis de la Haute Autorité de Santé (HAS)*

3.2.2.13.1 *Efficacité [187]*

L'HAS estime que « les données cliniques de Circadin[®] sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance favorable à court terme. Néanmoins, les résultats cliniques obtenus avec Circadin[®] ne concernent pas la population gériatrique de plus de 65 ans polypathologiques, ou très âgées, parfois polymédicamenteuses », d'où l'importance de la vigilance face aux risques d'interactions médicamenteuses, cinétiques et pharmacodynamiques. « Par contre, aucun phénomène de sevrage ou d'effet rebond n'a été mis en évidence au cours du développement du produit. »

« Le maintien de l'efficacité de la mélatonine LP dans l'insomnie chronique n'a pas été évalué. » 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 la raison pour laquelle 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.

De plus, si l'on estime à environ 40% le pourcentage de personnes âgées de plus de 55 ans dans la population française, le nombre de personnes susceptibles de recevoir un traitement par mélatonine LP pour insomnie primaire est d'environ 270 000.

L'HAS a donc donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables, et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics du Circadin[®], dans l'indication et aux posologies de l'AMM. Toutefois, la Commission de la Transparence souhaite disposer de données, permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation de Circadin[®] sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés en France, ainsi que sur le suivi des patients traités par Circadin[®] afin de connaître:

- les caractéristiques des patients traités (sexe, âge, type et sévérité de l'insomnie,...),
- les conditions réelles d'utilisation de Circadin[®] (posologie, durée du traitement, traitements antérieurs et/ou concomitants),
- l'impact du traitement par Circadin[®] sur le parcours de soins des patients traités dans le cadre de leur insomnie (prescription de benzodiazépines et apparentés, approches non médicamenteuses, ...).

3.2.2.13.2 *Utilisation chez l'enfant [188]*

« Les études cliniques réalisées chez l'enfant ayant des troubles du développement variés suggèrent l'existence d'un effet bénéfique de l'administration de mélatonine, en particulier sur la latence d'endormissement, dans les troubles veille/sommeil associés à une maladie neurogénétique ou un trouble envahissant du développement. Les données sont limitées et de faible niveau de preuve. De plus, la plupart des études ont été réalisées avec une forme à libération immédiate de mélatonine. Les posologies et les schémas d'administration ne sont pas établis et doivent être adaptés, si possible, au cas par cas afin d'optimiser l'efficacité du traitement. »

Dans le syndrome de Smith-Magenis (paragraphe 1.3.3.5), une approche thérapeutique associant la prise d'un bêta-bloquant le matin (qui supprime la sécrétion diurne inappropriée de mélatonine), et de mélatonine à libération prolongée le soir (qui permet de restaurer le rythme circadien), a permis d'obtenir une augmentation de la durée totale du sommeil, associée à un endormissement et un réveil plus tardifs. [189]

De même dans le syndrome de Rett (mutation du gène MECP2 touchant seulement les filles et caractérisé par un trouble grave du développement du système nerveux central), le traitement par la mélatonine diminue significativement la latence d'endormissement, tandis que le temps de sommeil total est allongé et le sommeil de meilleure qualité. [189]

Dans le syndrome d'Angelman (anomalie du chromosome 15, caractérisée par des troubles du sommeil très sévères dans 60% des cas), l'administration de mélatonine élève le pic nocturne de celle-ci, facilite le sommeil et diminue l'activité nocturne des enfants qui sont moins sensibles aux bruits. Le comportement des enfants est également amélioré dans la journée. [189]

« L'effet de la mélatonine dans le déficit avéré en mélatonine (patients ayant une tumeur de la glande pinéale, patients pinéalectomisés) a été très peu étudié.

Enfin, la forme galénique de Circadin[®] n'est pas adaptée à une administration chez le jeune enfant dans l'incapacité d'avaler un comprimé. Une préparation de mélatonine pourrait être utilisée chez ces derniers. » « Toutes les études proposent des doses voisines de 2,5 à 10 mg chez l'enfant, avec une administration 20 à 30 minutes avant l'heure du coucher, en dehors des repas, et au moins une heure après les autres traitements requis par la pathologie de l'enfant, notamment les anticonvulsivants. » [189] Cependant, la mélatonine n'est listée ni dans la Pharmacopée française ni dans la Pharmacopée européenne, ce qui l'exclut du champ de remboursement d'après la réglementation de prise en charge des préparations magistrales (voir annexe 4).

3.2.3 Compléments alimentaires à base de mélatonine en France

3.2.3.1 Mélatonyl[®]

Début 2009, le laboratoire Arkopharma a commercialisé un complément alimentaire à base de mélatonine. Ce dernier appelé Mélatonyl[®] fut intégré au sein d'une gamme axée sur le bien-être et l'antistress (*Figure 66*). Il renfermait 5 mg de mélatonine pour deux comprimés et était délivré librement, sans prescription médicale. Selon le laboratoire, cette référence étant déjà commercialisée en Italie, sa commercialisation en France obéissait aux règles de la libre circulation des marchandises sur le marché européen, conformément au décret du 20 mars 2006 sur les compléments alimentaires. Suivant cette réglementation, le produit a été déclaré auprès de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), et a ensuite pu être commercialisé, faute de réponse de la part de la DGCCRF, dans les deux mois qui ont suivi le dépôt du dossier. [190]

Puis, suite à la publication au « Journal Officiel » de l'arrêté classant la mélatonine sur la liste I des substances vénéneuses, le laboratoire Arkopharma a suspendu la commercialisation du Mélatonyl[®]. En effet, tous les produits de cette liste sont désormais soumis à prescription médicale, et ne peuvent donc pas être laissés en vente libre au consommateur. [191]



Figure 66 : Conditionnement secondaire du Mélatonyl® [192]

3.2.3.2 Compléments alimentaires à base de précurseurs de la mélatonine

Ne pouvant plus intégrer la mélatonine dans la composition de leurs compléments alimentaires, les laboratoires incorporent désormais au sein des ces derniers des acides aminés précurseurs de la sérotonine et de la mélatonine. Ainsi, si l'on prend comme exemple le complément alimentaire Somniphyt 30'® (commercialisé par le laboratoire Santé Verte), on retrouve au sein de celui-ci la L-théanine (acide aminé capable d'augmenter la concentration en sérotonine) et le L-tryptophane, associés à des extraits naturels de plantes (*Griffonia simplicifolia*, Magnolia, Eschscholtzia, Millepertuis) et de la vitamine B6. Celui-ci est présenté comme un somnifère naturel, sans accoutumance, permettant d'obtenir un endormissement rapide et un sommeil de qualité. [193]

De même, d'autres laboratoires ont commercialisé des compléments alimentaires à base de L-tryptophane tels que : Oemine stress® (Laboratoire Phytobiolab), Vecti-seren® (Laboratoire Nutergia), Tryptocalm® (Laboratoire Dissolvurol), Seroxyl® (Laboratoire Arkopharma),... (Figure 67) Ces derniers sont eux aussi conseillés en cas de troubles de l'humeur et du sommeil.



Figure 67 : Conditionnements secondaires de différents compléments alimentaires à base de précurseurs de la mélatonine [193] [194] [195] [196]

Remarque : En 1990, l'utilisation du tryptophane a été interdite suite à l'apparition d'un syndrome d'éosinophilie myalgie (EMS), parfois mortel. En réalité, ces troubles étaient dû à un agent contaminant entrant dans la fabrication des produits à base de tryptophane vendus par un laboratoire japonais, et non au tryptophane lui-même. Aujourd'hui, « l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) considère qu'il n'y a pas d'élément

scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de tryptophane à la dose de 220 mg/jour, sauf pour les personnes suivant un traitement antidépresseur, pour lesquelles il est fortement déconseillé d'en consommer. En effet, elle estime que le risque de syndrome sérotoninergique lié à l'association du tryptophane et de certaines classes d'antidépresseurs ne peut être écarté, d'autant plus que les allégations associées aux compléments alimentaires contenant du tryptophane conseillent leur consommation en cas de dépression. Par ailleurs, l'AFSSA considère que compte tenu du risque lié aux contaminants, il est nécessaire que le tryptophane soit de qualité conforme à la Pharmacopée Européenne. » [197]

3.3. LA MÉLATONINE À L'ÉTRANGER ET SUR INTERNET

3.3.1 La mélatonine dans le monde

La commercialisation de produits contenant de la mélatonine pose, outre le problème de son origine animale, celui des limites entre produit à visée nutritionnelle et médicament. Ainsi, son statut légal diffère-t-il selon les pays. Au Japon, la mélatonine est en vente libre, tout comme au Canada et au Mexique. De même, aux Etats-Unis, la mélatonine est considérée comme un complément alimentaire et est en vente libre dans les « drugstores ». Elle est ainsi commercialisée légalement sous différentes formes et sous de nombreuses marques. De plus, étant donné que la mélatonine est une molécule naturelle, elle ne nécessite pas d'AMM, et n'est soumise à aucun contrôle de la part de la Food and Drug Administration (FDA, administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, à qui est confiée, en particulier, la mission d'autoriser ou de refuser la commercialisation des médicaments aux États-Unis). Il n'y a donc aucune garantie sur sa pureté et son dosage au sein des produits commercialisés. En 1995, d'après un responsable d'un des plus gros producteurs de mélatonine aux États-Unis, Genzyme, le nombre de consommateurs américains de mélatonine aurait approché 20 millions, et le marché était estimé à 200 à 350 millions de dollars par an [154].

Au Royaume-Uni, la vente de mélatonine a commencé en 1993, mais l'importation dans un but commercial et la vente ont été interdites à partir d'Octobre 1995. La mélatonine peut toutefois être prescrite ; les pharmaciens peuvent se la procurer auprès de fournisseurs habilités à importer des médicaments non enregistrés. [154]

En Allemagne, la mélatonine est considérée comme un médicament, et sa vente est interdite depuis Octobre 1995. Cependant, en Juin 1996, le tribunal administratif du Land de Schleswig-Holstein a annulé l'interdiction pour un produit contenant une dose faible de

mélatonine. Depuis, la consommation de ce produit semble très importante, et l'Agence allemande du médicament et l'Institut de santé publique d'Allemagne ont diffusé des communiqués de presse rappelant que l'absence d'évaluation des risques s'appliquait également aux faibles doses. [154]

En Belgique, le Ministère belge des affaires sociales, de la santé et de l'environnement a précisé que tout produit contenant de la mélatonine doit être considéré comme un médicament du fait de l'activité hormonale de cette dernière. [154]

En Suisse, la mélatonine est officiellement considérée comme un médicament. Elle doit être enregistrée comme une spécialité pharmaceutique, et prescrite sur ordonnance. En 1996, une circulaire de la Société suisse de la pharmacie donnait la consigne suivante : « les pharmaciens se doivent de refuser de délivrer ce produit ». En effet, en mai 1998, il n'y avait pas de spécialité pharmaceutique enregistrée contenant de la mélatonine. Néanmoins, sur le terrain, les pratiques semblent variables selon les régions du pays. [154]

En Italie, la mélatonine était encore considérée comme un produit diététique en Janvier 1996. Son statut a depuis changé pour celui de médicament. Malgré l'absence de spécialité enregistrée, la mélatonine peut être vendue sous forme de préparations officinales. Ceci a été accordé par les autorités sanitaires malgré l'absence de la mélatonine dans la Pharmacopée. Une mélatonine sous forme de comprimés « en vrac » est d'ailleurs commercialisée à l'intention des pharmaciens qui l'utilisent pour préparer des gélules. [154]

En Suède et en Norvège, la mélatonine est considérée comme un médicament, mais ne peut être dispensée que sous forme de préparation magistrale. De même, en Finlande, la mélatonine est considérée comme un médicament, et peut être dispensée sur autorisation spéciale accordée à titre compassionnel à un patient, sur demande de son médecin. Trois spécialités de mélatonine sont disponibles dans ce cadre bien que n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché au titre de spécialité pharmaceutique. [154]

On constate donc que dans certains pays il semble relativement facile de se procurer de la mélatonine sans prescription médicale. Toutefois, il faut rester vigilant vis-à-vis de la composition de ces produits, puisque n'étant pas forcément considéré comme des médicaments, les processus de fabrication et de contrôle de ces derniers ne font pas l'objet des mêmes exigences. Ainsi, lors d'une étude réalisée sur des produits à base de mélatonine vendus en magasins diététiques, 4 produits sur 6 contenaient des impuretés. Dans une seconde étude effectuée sur 3 préparations commerciales à base de mélatonine, 7 contaminants ont été identifiés par spectrométrie de masse. Parmi eux on a identifié certains contaminants précédemment trouvés dans les préparations à base de tryptophane ayant été associées,

comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, à un syndrome d'éosinophilie myalgie survenue aux États-Unis en 1989. Enfin, une évaluation des qualités physiques de 9 préparations commerciales de mélatonine présentées sous forme de comprimés a montré une friabilité excessive, une mauvaise désintégration et des variations excessives de la dureté. [198]

3.3.2 La mélatonine sur Internet

Les nouvelles technologies de l'information et de la communication se développent : Internet est devenu un moyen de communication usuel. Ainsi, les pharmacies et parapharmacies en lignes se multiplient-elles. D'autre part, « la multiplication de sollicitations répétitives et agressives dans leur fréquence et leur contenu provenant de sites « internationaux » pose d'importantes questions. En effet, il suffit de disposer d'une carte de crédit pour être en mesure de commander des médicaments (mais aussi des produits qui se font passer pour des médicaments), le plus souvent normalement soumis à prescription obligatoire, dont la délivrance et le suivi de l'administration exigent des conseils pharmaceutiques pertinents, et avec lesquels le mauvais usage peut entraîner de graves conséquences pour la santé, comme des accidents de nature iatrogène, une dépendance ou encore des interactions médicamenteuses. Dans la situation actuelle, l'acheteur de produits de cette nature sur des sites Internet « internationaux » n'a aucune garantie, ni d'être effectivement livré, ni surtout de recevoir des médicaments conformes (autrement dit des médicaments autorisés par des autorités sanitaires), et non pas des contrefaçons, avec toutes les conséquences que l'on peut imaginer. Enfin, il faut noter, qu'au regard de la réglementation douanière ces achats sont illicites (paragraphe 3.3.2.3). » [199]

3.3.2.1 *Risques des achats de médicament sur Internet [199]*

« Le marché des médicaments contrefaits représenterait actuellement environ 10 % du marché mondial des médicaments. Les dangers auxquels exposent les médicaments contrefaits sont multiples et de diverses natures. En effet, ceux-ci sont susceptibles de ne renfermer aucun principe actif, de contenir le principe actif mentionné mais à une concentration différente de celle indiquée (souvent inférieure, mais parfois supérieure), voire même de contenir un tout autre principe actif. Enfin, comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, il est possible de constater dans les médicaments contrefaits la présence d'impuretés ou de substances dangereuses pour la santé.

La FDA se préoccupe depuis longtemps de la problématique de la vente de médicaments sur Internet. Celle-ci a notamment émis le 1er mai 2007 un avertissement au public sur les achats de médicaments de prescription sur Internet, indiquant qu'elle avait été informée ces derniers mois de l'acquisition par trois consommateurs sur deux sites différents, d'un produit présenté comme étant un médicament de prescription très connu contre l'obésité, qui ne renfermait en fait aucun principe actif pour les deux premiers et un tout autre principe actif pour le troisième.

De même, dans un communiqué publié le 16 janvier 2006, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a souligné les risques liés à l'achat de médicaments sur Internet. Dans celui-ci, l'AFSSAPS souligne notamment que l'achat sur Internet d'un médicament, normalement obtenu sur prescription médicale, favorise le risque de mauvais usage (risque de contre-indications, d'interactions médicamenteuses, d'informations incomplètes, absence des informations accompagnant normalement la délivrance par le pharmacien). Elle rappelle également que les circuits de distribution utilisés pour la vente de médicaments sur Internet ne font pas partie, en règle générale, de la chaîne pharmaceutique régulièrement contrôlée par les autorités sanitaires, ce qui exclut toute garantie sur la qualité des produits proposés comme sur leurs conditions de stockage. Elle précise aussi que les médicaments achetés sur Internet peuvent faire l'objet de contrefaçons, phénomène largement répandu dans de nombreux pays du monde, et émergeant dans certains pays européens. Ainsi, beaucoup de produits proposés n'ont jamais fait l'objet d'une évaluation de leur intérêt par les autorités sanitaires. Enfin, l'AFSSAPS explique que certains produits peuvent relever clairement du charlatanisme, alors même qu'ils sont proposés dans le traitement de maladies graves, comme le cancer. »

3.3.2.2 L'ouverture d'une officine virtuelle en France

« Le Forum des Droits sur l'Internet s'est prononcé tout à fait favorablement au développement de la vente de médicaments en ligne par des pharmaciens, dès lors que ce moyen permettrait de lutter contre la vente de produits contrefaits et dangereux vendus par des sites étrangers non contrôlés. » [200]

« En droit français, la vente par Internet de médicaments est une vente à distance. C'est donc le Code de la Consommation qui s'appliquera à la commercialisation à distance de produits pharmaceutiques. Toutefois, avant d'appliquer la réglementation des contrats à distance, encore faut-il déterminer si la vente en ligne de médicaments soumis à prescription est permise au regard des dispositions du Code de la santé publique, et des règles déontologiques applicables aux pharmaciens. » [201]

3.3.2.2.1 *Les recommandations du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens [199]*

En 1999, le président du Conseil national de l'Ordre de Pharmaciens, s'est déclaré réservé sur l'éventuel développement des e-pharmacies sur le territoire français. En mars 2007, l'Ordre national des pharmaciens a publié des « Réflexions sur la création et le fonctionnement d'un site Internet dans le cadre d'une activité officinale ». « Dans ce document, l'Ordre, après avoir rappelé que le Code de la santé publique ne fait actuellement aucune référence au support Internet, présente un « recueil non exhaustif d'articles issus de diverses réglementations (loi Informatique et Libertés, loi sur la confiance dans l'économie numérique, Code de la consommation, Code de la santé publique...), de décisions de justice et de conseil sans valeur impérative », et incite les pharmaciens à la plus grande prudence quant au contenu du site qu'ils seraient susceptibles de mettre en ligne, soulignant que leur responsabilité « serait » pleinement engagée notamment sur le plan disciplinaire. »

L'Ordre précise en préambule qu'un site Internet de pharmacie ne peut être considéré que comme le prolongement virtuel d'une officine donnée, régulièrement autorisée. Il ne peut donc être ouvert que par un pharmacien titulaire en exercice, qui ne doit pas se consacrer exclusivement à sa gestion. De plus, celui-ci doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, et il ne doit pas, inciter ses patients à une consommation abusive de médicaments.

Enfin, le Conseil de l'Ordre rappelle que le libre choix par le patient du pharmacien doit bien évidemment être toujours respecté.

3.3.2.2.2 *Produits autorisés à la vente*

« Dans l'arrêt DocMorris du 11 décembre 2003, la Cour de Justice des Communautés Européennes a jugé que les médicaments soumis à prescription ne peuvent pas être proposés en ligne. Seuls les médicaments non soumis à prescription médicale préalable, et non remboursables sont susceptibles d'être proposés sur un site officinal. » [199]

Les compléments alimentaires ne relèvent pas du monopole conformément à la définition retenue par la directive européenne du 10 juin 2002. Il ne s'agit pas de médicaments. Leur vente est donc libre. [200]

3.3.2.3 *Législation française sur les droits d'importation*

« La possibilité qu'offre Internet aux consommateurs français d'acheter des produits de santé, et plus particulièrement des médicaments, auprès de sites étrangers (notamment américains, suisses, britanniques, néerlandais, thaïlandais...) pose de nombreux problèmes. Le

plus souvent, l'internaute recherche la délivrance d'un médicament qui n'est pas autorisé sur le marché français », ou seulement sur prescription médicale. De plus il est généralement motivé par l'économie qu'il pourra réaliser. [202]

Ainsi, des particuliers, attirés par les prix pratiqués sur des sites marchands étrangers, sont susceptibles d'acheter des produits non conformes et dangereux, et sont donc susceptibles de se voir reprocher, à l'instar des professionnels, l'importation sur le territoire de l'Union européenne de marchandises dangereuses. [203]

De plus, l'achat de médicaments sur Internet et leur acheminement par envoi postal ou fret express, obéissent à une réglementation très stricte. En effet, les médicaments doivent être dans tous les cas déclarés à la douane [203]. « Les importations de médicaments par des particuliers sont licites dès lors qu'elles sont réalisées en vue d'un usage personnel, et qu'elles portent sur des quantités compatibles avec cet usage. Mais lorsque le particulier ne transporte pas personnellement le médicament, et notamment lorsqu'il se le fait adresser par voie postale, il est tenu de solliciter une autorisation d'importation auprès de l'AFSSAPS. Cependant, le non-respect de cette exigence ne fait l'objet d'aucune incrimination spéciale et constitue seulement une infraction douanière. » [202]

De façon similaire, l'importation de substance brute par un pharmacien ou un établissement pharmaceutique est autorisée, mais subordonnée à une demande d'importation. [1]

3.3.2.4 Analyse d'un site Internet vendant de la mélatonine [204]

Après avoir vu la réglementation française concernant la vente des médicaments sur Internet, nous allons dans cette partie analyser les informations diffusées sur l'un des nombreux sites étrangers vendant de la mélatonine.



Mélatonine 1 mg 120

Conditionnement économique

120 comprimés 23.00 €

Réf : H009



La Mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale, qui a la taille d'un petit pois et se situe au centre du cerveau. La sécrétion de Mélatonine se produit pendant la nuit en réponse à l'obscurité. Elle atteint un maximum au milieu de la nuit puis décroît jusqu'au matin. La synthèse et la mise en circulation de la Mélatonine sont inhibées par la lumière : c'est l'hormone du rythme circadien.

- La mélatonine sous forme de suppléments est un produit de synthèse strictement bio-identique à l'hormone produite naturellement par la glande pinéale. Régulant et contrôlant notre horloge biologique, la mélatonine a d'abord été utilisée pour améliorer le sommeil.
- La mélatonine a également un pouvoir antioxydant remarquablement important : elle favorise la production dans l'organisme d'enzymes antioxydantes naturelles, comme la superoxyde dismutase ou la glutathion peroxydase. D'un autre

côté, elle déclenche des actions qui ont pour résultat de diminuer la production d'inducteurs de l'inflammation comme l'oxyde nitrique synthase ou la lipoxycgénase.

- Les publications scientifiques sont nombreuses à montrer les multiples bénéfices de cette hormone liposoluble et hydrosoluble.

La mélatonine :

- est utilisée pour réajuster les habitudes de sommeil : elle est particulièrement efficace pour se débarrasser du jet lag (en cas de voyages avec un décalage horaire important) ou des troubles du rythme circadien provoqués par le travail nocturne ;
- permet de faire disparaître les désordres affectifs saisonniers qui affectent les personnes dont les biorhythmes ne parviennent pas à s'adapter aux changements saisonniers ;
- favorise l'endormissement (efficace dans la demi-heure chez 90 % des sujets), un sommeil naturel et réellement réparateur ;
- neutralise les effets du stress et réduit l'affaiblissement immunitaire qui l'accompagne ;
- renforce le système immunitaire et l'aide à lutter contre les infections ;
- protège contre le cancer et les effets toxiques de la chimiothérapie. Une revue scientifique a identifié près de 100 études sur l'homme : 50 d'entre elles évaluaient la mélatonine comme traitement additionnel du cancer, les autres les niveaux de mélatonine endogènes chez des patients souffrant de cancer ;
- restaure la fonctionnalité du thymus et accroît la population des lymphocytes T ;
- est étudiée dans le traitement de troubles neurologiques liés au vieillissement comme la maladie d'Alzheimer.

A quelle dose ?

- Les besoins varient de façon importante d'un individu à l'autre. 2,5 à 3 mg suffisent généralement à favoriser l'endormissement. Si le lendemain matin le réveil est difficile, c'est que la dose est un peu trop importante. Si, au contraire, la durée du sommeil est insuffisante, la dose peut être augmentée. La forme sublinguale est particulièrement adaptée pour lutter rapidement contre les effets du décalage horaire, tandis que celle à libération prolongée est plus indiquée contre les éveils nocturnes ou trop matinaux.

- La mélatonine doit toujours être prise la nuit. Le jour, elle pourrait créer une somnolence, voire un assoupissement et vous désynchroniser.

Mélatonine ou somnifères ?

- Contrairement aux somnifères, lorsqu'elle est prise à une dose adaptée, la mélatonine améliore rapidement l'endormissement, induit un sommeil naturel, réparateur qui resynchronise le rythme circadien. Elle ne crée ni accoutumance ni dépendance.

- À l'inverse, les somnifères suppriment la phase du sommeil consacrée au rêve (le REM), nécessitent des doses de plus en plus élevées et entraînent peu à peu une dépendance très lourde. Avec la mélatonine, vous vous réveillez frais et dispos, alors qu'avec les somnifères, le réveil se fait plutôt difficilement, comme avec une « gueule de bois ».

Toxicité

- La mélatonine est un supplément remarquablement sûr et dénué d'effets secondaires. Une étude hollandaise a porté sur 5 000 femmes qui ont pris pendant 5 ans 75 mg quotidiens de mélatonine sans qu'aucun effet secondaire n'apparaisse. Elle a également montré qu'à cette dose, elle inhibe la production d'œstrogènes et peut remplacer une pilule contraceptive.

Mise en garde

- Les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les personnes souffrant de troubles mentaux graves ou de maladies auto-immunes ne doivent pas prendre de mélatonine.
- La mélatonine induisant le sommeil et une diminution de la rapidité de réaction, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des outils dangereux après avoir consommé de la mélatonine.

Une mélatonine de qualité ?

- La mélatonine de synthèse est produite à partir de matières premières de qualité pharmaceutique par des laboratoires adhérant aux good manufacturing practices (bonnes pratiques de fabrication). Sa structure moléculaire et son activité physiologique sont identiques à celles de la mélatonine produite par l'organisme. Notre mélatonine est un produit de qualité pharmaceutique d'une pureté supérieure à 99 %.

CONDITIONS GENERALES DE VENTE :

Les produits présentés dans ce site ne sont pas des médicaments. Ces produits ne sont vendus ni pour diagnostiquer, ni pour prévenir, ni pour soigner des maladies. Si vous êtes atteint d'une maladie, consultez un médecin. Les femmes enceintes et allaitantes, les enfants de moins de 12 ans ainsi que les personnes sous traitement médical devraient généralement s'abstenir de consommer des suppléments hormonaux, sauf sur le conseil de leur thérapeute.

En lisant les informations décrites par ce site sur la mélatonine, on constate tout d'abord qu'un certain nombre d'affirmations sur les propriétés de la mélatonine sont mises en avant. Or, on remarque également qu'aucune référence n'est citée empêchant ainsi la vérification de l'exactitude des informations. De plus, comme nous l'avons vu dans la

première partie de ce document (paragraphe 1.4), même s'il est effectivement possible que la mélatonine puisse jouer un rôle à différents niveaux de l'homéostasie du corps humain, d'autres études sont encore nécessaires pour déterminer plus précisément le(s) rôle(s) exact(s) de la mélatonine. Il semble donc peu judicieux, en l'état actuel des connaissances, de formuler de telles affirmations.

Dans le paragraphe suivant, on retrouve une explication sur la dose à ingérer. On constate alors qu'aucune indication n'est donnée sur la posologie en fonction des différentes indications (décalage horaire vers l'est, vers l'ouest, réveils nocturnes,...), ni sur la durée de traitement. C'est au consommateur de déterminer lui-même s'il doit augmenter ou diminuer la dose en fonction des résultats obtenus. De même, en dehors de la formule « la mélatonine doit toujours être prise la nuit » aucune précision n'est donnée sur le moment idéal de prise.

Le site aborde ensuite la notion de toxicité. On peut ainsi lire que « la mélatonine est un supplément remarquablement sûr et dénué d'effets secondaires ». Toutefois, comme nous l'avons vu plus haut (paragraphe 3.1.6) même s'il existe actuellement peu de données concernant les effets indésirables de la mélatonine, ce n'est pas pour autant que la mélatonine est « dénuée » d'effets secondaires (céphalées, somnolence, nausées, douleurs abdominales, hypotension,...). De plus, les effets secondaires dans le cadre d'un usage à long terme de la mélatonine sont très peu connus. Dans ce même paragraphe, on peut également lire l'indication suivante : la mélatonine à la dose de 75 mg « inhibe la production d'œstrogènes et peut remplacer une pilule contraceptive ». Nous avons effectivement vu précédemment, que certaines études ont permis de constater que l'usage prolongé de fortes doses de mélatonine pouvait entraîner une suppression de l'ovulation, par une diminution du pic du taux de l'hormone lutéinisante (paragraphe 1.4.7). Cependant, nous avons aussi précisé que d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données, et permettre d'entrevoir l'utilisation de la mélatonine comme contraceptif. Il semble donc cette fois encore étonnant de retrouver une telle affirmation sur ce site, étant donné l'impact que cela peut avoir sur les consommateurs et les risques de grossesse non désirées qui peuvent s'en suivre suite à l'arrêt de tout autre moyen de contraception.

Ensuite, dans la partie « Mise en garde », nous pouvons remarquer que le site fait allusion aux différentes contre-indications et précautions d'emploi. Toutefois, plusieurs d'entre elles ne sont pas citées, comme l'insuffisance rénale et hépatique ou l'hypersensibilité à la mélatonine.

Puis, ce site nous explique que la mélatonine retrouvée dans ce produit est une mélatonine de qualité pharmaceutique produite selon les « good manufacturing practices », avec pour support un certificat d'analyse scanné. En France, les produits pharmaceutiques

vendus en officine, autres que les médicaments, sont soumis eux aussi au Code de la Santé Publique en matière de publicité et à l'AFSSAPS en matière d'efficacité et d'innocuité. Néanmoins, il faut garder à l'esprit qu'ici il s'agit d'un site américain, et qu'aux Etats-Unis la mélatonine est considérée comme un complément alimentaire et non comme un médicament. Son contrôle et sa commercialisation ne sont donc pas soumis à la réglementation du médicament.

Enfin, lorsque l'on regarde les conditions générales de vente, on remarque que le site précise néanmoins que les produits présentés sur celui-ci ne sont pas des médicaments. « Ces produits ne sont vendus ni pour diagnostiquer, ni pour prévenir, ni pour soigner des maladies », et qu'il faut consulter un médecin en cas de maladie. Il serait cependant souhaitable, que ces mentions figurent sur les différentes pages présentant les produits, et pas seulement dans les conditions générales de vente qui ne sont pas forcément lues par le consommateur.

Nous pouvons donc constater qu'il est très facile d'acheter de la mélatonine sur Internet. Or, comme nous venons de le voir, la publicité faite sur cette molécule est trompeuse et peut parfois porter atteinte à la santé publique. Généralement, ces sites lui attribuent des indications sans qu'à ce jour il n'y ait suffisamment de preuves scientifiques pour les confirmer. De plus, la composition des produits achetés n'est pas garantie, puisque les préparations de mélatonine fabriquées à l'étranger, notamment aux Etats-Unis, ne respectent pas les normes pharmaceutiques françaises, et n'ont donc pas forcément fait l'objet de contrôles analytiques et biologiques. Ainsi, même si les dosages peuvent correspondre aux étiquettes, rien ne prouve l'absence d'impureté. De façon similaire, l'origine de la mélatonine n'est habituellement pas précisée, c'est pourquoi le consommateur ne peut pas savoir s'il s'agit de mélatonine de synthèse, de mélatonine naturelle, extraite de la glande pinéale de bœuf, et susceptible de transmettre certaines maladies (maladie de Creutzfeld-Jacob), ou même si la substance contient réellement de la mélatonine. Enfin, avant tout achat de mélatonine via Internet, le consommateur doit aussi être mis en garde de l'absence d'études sur les effets secondaires à long terme d'une ingestion quotidienne de mélatonine.

En conclusion, il semble, notamment que le pharmacien ait un rôle important à jouer vis-à-vis de la lutte contre la vente illicite de médicaments et le charlatanisme, mais aussi envers l'information des consommateurs sur les dangers que peuvent entraîner de telles ventes. La législation française concernant la vente de médicaments sur Internet et la publicité envers ces derniers, permet elle aussi d'aller dans ce sens.

3.4. LES AGONISTES MÉLATONINERGIQUES

Suite à la découverte des différentes propriétés de la mélatonine, et notamment de sa faible biodisponibilité (demi-vie courte et métabolisme rapide), certains chercheurs se sont penchés sur la recherche d'agonistes mélatoninergiques stables et/ou pouvant présenter des propriétés nouvelles et innovantes. [22]

Dans le processus d'innovation thérapeutique, la première étape est de découvrir un « chef de file ». Il s'agit d'un composé présentant l'intérêt pharmacologique recherché, ainsi qu'une structure dite « prototype » qui permettra par la suite d'obtenir d'autres ligands. Puis, des modifications rationnelles des principales caractéristiques de cette molécule vont permettre de définir les relations structure-activité propres à la série chimique choisie, mais aussi d'optimiser les propriétés du « chef de file » et de déterminer le(s) pharmacophore(s), afin d'aboutir à un nouveau composé qui puisse ensuite devenir médicament. [22]

La mélatonine présente tous les critères chimiques pour être un « chef de file ». De plus, sa structure relativement simple, ainsi que la présence simultanée d'un groupement méthoxy et d'une fonction amide permettent de nombreuses pharmacomodulations (ramification de chaînes, isomérisation, délétion-restriction conformationnelle,...) [22]. Parmi plus de 2000 composés synthétisés, nous nous intéresserons simplement ici à ceux qui, de part leur caractère agoniste (composés qui, comme la mélatonine, diminuent ou inhibent la production d'AMPc (paragraphe 1.3.7.2.4)), et leur haute affinité réceptorielle, présentent un intérêt particulier pour le traitement des troubles circadiens du sommeil.

3.4.1 L'agomélatine

3.4.1.1 Découverte

La transformation du noyau indole de la mélatonine en noyau naphthalénique a permis d'obtenir le N-[2-(7-méthoxy-1-naphthyl)éthyl]acétamide [205], également appelé S-20098, MNEA, ou agomélatine (*Figure 68*). Cette molécule présente une affinité et une activité agoniste comparables à celles de la mélatonine.

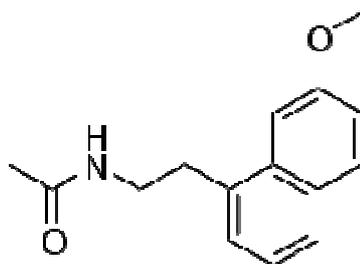


Figure 68 : Structure chimique de l'agomélatine [205]

3.4.1.2 *Activité chronobiologique*

Afin d'étudier la capacité de l'agomélatine à entraîner les rythmes circadiens, une étude a été mise en place sur l'activité en libre cours de rats placés en obscurité constante. Durant 16 à 21 jours, les rats ont reçu chaque jour, per os, soit une dose d'agomélatine comprise entre 0,5 et 10 mg/kg, soit 8 mg/kg de mélatonine ou simplement le solvant. L'administration a eu lieu 2 heures après le début de l'activité, et l'enregistrement de l'activité motrice a été poursuivie pendant 10 à 15 jours après l'arrêt du traitement. Les résultats obtenus ont mis en évidence, que l'administration orale quotidienne d'agomélatine permet d'obtenir un entraînement du rythme circadien identique à celui obtenu précédemment, avec des injections périphériques de mélatonine ou d'agomélatine. L'effet « dose-dépendant » observé lors des injections de mélatonine a également été retrouvé avec des doses orales d'agomélatine comprise entre 2,5 et 8 mg/kg, suivie d'un plateau de 8 à 10 mg/kg. Le résultat le plus marquant est la corrélation entre les concentrations plasmatiques d'agomélatine 30 min après l'administration, et son efficacité à entraîner les rythmes en libre cours. Une relation similaire a été retrouvée entre l'entraînement et les aires sous les courbes. Celle-ci n'a jamais été démontrée pour la mélatonine, bien que les concentrations plasmatique de cette dernière après injections sous-cutanées de 1 µg ou de 1 mg/kg de l'hormone aient été mesurées et les demi-vies calculées. [206]

Une autre étude a été réalisée afin de déterminer la capacité de l'agomélatine à modifier le sens d'une resynchronisation. Des rats habitués à un cycle 12 : 12 L/O (12h de lumière/12h d'obscurité), ont été soumis à une avance de phase de 8 heures du cycle L/O. Puis, des injections de mélatonine (1 mg/kg) ou d'agomélatine (1 mg/kg et 3 mg/kg) ont été réalisées avant le début de la nuit, durant plusieurs jours suivant l'avance de phase. Les rats témoins recevant le solvant se sont réentraînés en retardant leur rythme d'activité, tandis que la mélatonine et l'agomélatine ont provoqué une resynchronisation en faisant avancer leur rythme. L'effet de l'agomélatine était « dose-dépendant » avec 100% de ré-entraînement à 100 µg/kg et a exigé 7 jours de traitement pour obtenir un réentraînement total. [9] [207]

Au cours d'une autre expérience, des rats ont été maintenus dans l'obscurité continue et en condition de libre cours pendant plusieurs mois. Puis, après être revenus au cycle 12 : 12 L/O, quelques animaux ont montré des signes de retard du début d'activité après le début de la nuit, laissant ainsi apparaître un retard de phase. Les animaux présentant un retard de phase important ont alors été sélectionnés, et la stabilité de leur retard de phase a été suivie pendant au moins 23 jours. Les rats retenus pour l'expérience ont ensuite reçu, par injection sous-cutanée, soit 1 mg/kg de mélatonine, soit 1 à 3 mg/kg d'agomélatine, une demi-heure avant la tombée de la nuit. Dans les deux cas, le temps nécessaire pour obtenir une resynchronisation

progressive de l'activité locomotrice coïncidant avec l'apparition de l'obscurité, a été d'environ 9 jours. Cependant, dès l'arrêt des injections, le début de la période d'activité retrouve sa position initiale, montrant alors que le changement obtenu n'est pas rémanent. [9] [208]

Une étude effectuée chez des rongeurs, a également testé la capacité de l'agomélatine à accélérer la resynchronisation de l'horloge circadienne. Les animaux ont été soumis à une avance de phase de 4, 6 ou 8 heures de leur cycle L/O, puis, à partir de ce jour et les jours suivants, ces derniers ont reçu soit un placebo, soit l'agomélatine à une dose de 20 mg/kg. Les résultats obtenus ont montré que dans tous les cas, l'agomélatine permettait d'accélérer d'environ 30% la resynchronisation au nouveau cycle. Des résultats similaires ont été démontrés avec un retard de phase. [209]

Pour conclure, une étude réalisée sur des rats infectés expérimentalement par le parasite *Trypanosoma brucei* (parasite provoquant des troubles du sommeil dans les stades évolués de la maladie), a révélé que l'injection sous-cutanée de 3 mg/kg de mélatonine ou d'agomélatine avant le début du sommeil, permet de restaurer un cycle normal de sommeil. [210]

L'ensemble de ces expériences confirme donc l'effet chronobiologique de l'agomélatine. De plus, les similitudes observées entre la capacité de la mélatonine et celle de l'agomélatine à resynchroniser les rythmes circadiens chez le rat, à modifier la direction et à accélérer cette resynchronisation, proviennent probablement de leur action directe sur l'horloge circadienne localisée au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur, par l'intermédiaire des récepteurs à haute affinité MT1 et MT2 présents aussi bien chez le rat que chez l'Homme. Tout comme la mélatonine, l'agomélatine est capable d'atténuer les effets de la lumière sur l'activité neuronale des noyaux suprachiasmatiques. Son impact équivaut en amplitude à celui de la mélatonine, cependant sa durée d'action est plus longue puisque sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures [205], contre 20 à 50 minutes pour la mélatonine.

3.4.1.3 Essais thérapeutiques chez l'Homme

Actuellement, seules quelques études ont été mise en place afin d'évaluer l'impact de l'agomélatine chez l'Homme. L'une d'entre elle a été réalisée chez huit jeunes volontaires sains, qui ont reçu à 18h, une administration unique par voie orale, soit de 5 mg de mélatonine, soit de 5 ou 100 mg d'agomélatine, ou d'un placebo. Cette expérience a démontré que par rapport au placebo, l'administration de mélatonine ou d'agomélatine induit une augmentation plus précoce de la température cutanée distale. De même, les diminutions de la

température corporelle, de la fréquence cardiaque et la température cutanée proximale, interviennent plus tôt. La mélatonine et l'agomélatine provoquent donc une régulation précoce de la perte de chaleur nocturne endogène. De plus, au cours de la nuit suivante, une persistance de l'avance de phase a également pu être mise en évidence pour la température corporelle et la baisse de la fréquence cardiaque. Enfin, il faut noter qu'aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux doses d'agomélatine, toutefois, cette étude permet de conclure que l'administration unique de ces deux molécules est capable d'entraîner une avance de phase de l'horloge biologique. [211]

Une seconde étude, a analysé l'effet sur la structure du sommeil et l'EEG, de l'administration aiguë, 5h avant le coucher de 5 mg de mélatonine et de 5 ou 100 mg d'agomélatine chez des jeunes volontaires sains. Comparativement au placebo, l'administration de mélatonine ou d'agomélatine a augmenté la durée de la phase de sommeil paradoxal. Or, comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe 2.7.2), la survenue du sommeil paradoxal est corrélée à la diminution de la température corporelle. La prolongation de cette phase de sommeil pourrait donc être liée, à l'avance de phase du rythme de la température corporelle provoquée par la mélatonine et l'agomélatine (voir paragraphe précédent). [212]

L'agomélatine est donc l'agoniste de la mélatonine le mieux caractérisé à ce jour. Les expériences réalisées avec cette molécule ont fourni de précieuses informations sur l'action des agonistes des récepteurs de la mélatonine. Dans la plupart des cas, les effets de l'agomélatine sur le sommeil et rythmes circadiens ont été attribués à son activité agoniste sur les récepteurs mélatoninergiques de type MT1 et MT2. Néanmoins, l'agomélatine a d'autres effets dans le système nerveux central attribuable à un antagonisme au niveau des récepteurs 5-HT2B et 5-HT2C. Dans le cortex frontal du rat, elle se distingue des antidépresseurs de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, par sa capacité à accroître la libération de dopamine et de noradrénaline, sans modifier celle de la sérotonine [9]. Le laboratoire Servier a obtenu une AMM européenne en 2009 pour l'agomélatine sous le nom de Valdoxan®. Ce dernier contient des comprimés de 25 mg d'agomélatine, et est commercialisé en France depuis juin 2010 [213], sur liste I, comme antidépresseur sédatif à prise unique quotidienne, le soir au coucher. [214]

3.4.2 Le LY156735

Il s'agit d'un agoniste de la mélatonine qui permettrait de diminuer les effets secondaires du jet-lag, et favoriserait la réadaptation au nouveau fuseau horaire. Sa structure

montre peu de différence avec celle de la mélatonine : un atome de chlore en position 6 sur le noyau indolique et un substituant méthyle sur la chaîne latérale (Figure 69).

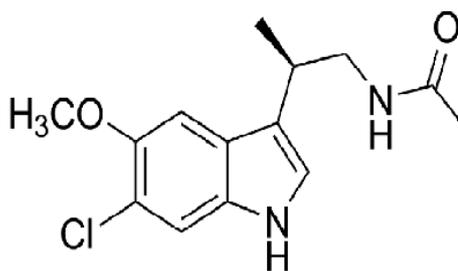


Figure 69 : Structure chimique du LY156735 [215]

Afin d'évaluer l'efficacité du LY156735 pour soulager les symptômes du décalage horaire, et pour améliorer la réadaptation des désynchronisations des rythmes circadiens à un nouveau fuseau horaire, huit volontaires sains de sexe masculin, âgés de 25 à 35 ans, ont participé à un essai clinique dans une unité d'isolement temporel. On a administré à ces derniers, soit 0,5 ou 5 mg de LY156735, soit le placebo, à partir du premier jour d'avance de phase, ainsi que les quatre jours suivants. Les effets subjectifs du décalage horaire, la vigilance, l'anxiété, la fatigue diurne ont été évalués en utilisant une échelle visuelle analogique (EVA) et des questionnaires standardisés. Des marqueurs objectifs ont également été utilisés, comme par exemple, la température centrale du corps, l'actimétrie, le dosage du cortisol et de l'excrétion des électrolytes, ainsi qu'une batterie de tests de performances. Les résultats obtenus ont permis de constater qu'une dose de 5 mg/jour de LY156735 permet d'augmenter la vitesse de réadaptation des rythmes physiologiques, ce qui confirme son efficacité chronobiotique. [216]

3.4.3 Le S-20242

Le *N*-[2-(7-méthoxynaph-1-yl)éthyl]propionamide ou S-20242, est lui aussi un analogue puissant des récepteurs de la mélatonine. Il a notamment été utilisé au cours d'expériences menées chez des rats, afin d'expliquer les troubles du rythme circadien dus au vieillissement. En effet, si ces derniers ont pour origine une dégénérescence, ou une baisse d'activité des neurones des noyaux suprachiasmatiques, une altération de l'apport du stimulus lumineux aux noyaux suprachiasmatiques, ou bien une diminution de la synthèse de mélatonine, l'utilisation d'un « chronobiotique » devrait améliorer ces aspects des troubles des rythmes circadiens. Ainsi, l'administration quotidienne de S-20242 autour de la tombée de la nuit, pendant une période de 2 semaines, a permis de restaurer la stabilité de la

température corporelle chez des rats d'âges moyens, et chez des rats âgés au niveau de celui de jeunes rats, sans toutefois restaurer l'activité locomotrice. [22] [217]

3.4.4 Le VEC-162

Cette molécule également appelée tasimeltéon, est un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine (*Figure 70*).

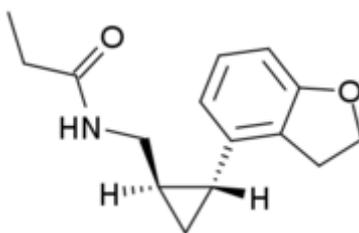


Figure 70 : Structure chimique du tasimeltéon [218]

Elle est actuellement en cours de développement. Au cours, de l'étude réalisée en phase II, 39 personnes ont reçu soit 10 mg, 20 mg, 50 mg ou 100 mg de tasimeltéon, soit le placebo. La comparaison des résultats obtenus au cours des trois nuits précédant le traitement, des trois nuits sous traitement et de la nuit suivant l'arrêt du traitement, a permis de conclure que le tasimeltéon est capable de réduire la latence d'endormissement et d'augmenter l'efficacité du sommeil par rapport au placebo. [219] [220]

De même, durant l'étude effectuée en phase III, il a été demandé à 411 personnes d'avoir un sommeil régulier de huit heures pendant au moins une semaine, puis de neuf heures au cours de la semaine précédant la phase de test. Une insomnie transitoire a ensuite été induite dans des centres du sommeil, par un coucher avancé de cinq heures par rapport à l'heure habituelle, et les participants ont reçu soit un placebo, soit le tasimeltéon à 20, 50 ou 100 mg pour une nuit. L'analyse des données de polysomnographie a mis en évidence, que l'efficacité du sommeil lors de cette nuit en centre variait de 72,3% à 73,2% pour les personnes ayant eu le tasimeltéon, contre 66,1% pour le placebo. De plus, le temps total de sommeil était de 347 à 365 minutes avec le tasimeltéon, contre 317 minutes avec le placebo. Parallèlement, la latence d'endormissement variait respectivement de 9,7 à 10,9 minutes, contre 21,9 minutes. Enfin, le délai jusqu'au sommeil persistant était de 18,5-23,1 minutes, contre 44,6 minutes. [219] [220]

Au cours des phases II et III, les effets indésirables observés chez les personnes prenant le tasimeltéon étaient le plus souvent légers. Les plus fréquemment retrouvés étaient une baisse de la concentration en hémoglobine et une baisse de l'hématocrite, des douleurs,

irritations et ecchymoses au point d'injection, une somnolence, des nausées et des céphalées. [219] [220]

Les résultats de ces deux études suggèrent donc que le tasimeltéon est efficace pour réduire une insomnie transitoire provoquée par un décalage horaire brutal, notamment en cas de jet-lag, où chez les personnes qui travaillent de nuit [220]. Toutefois, ces études ont été menées « dans la perspective d'un usage ponctuel, sur un nombre limité de personnes, contre placebo et non contre un médicament de référence, et rien ne permet de penser que le tasimeltéon présente beaucoup d'avantages par rapport aux médicaments déjà existants. » [221]

3.4.5 Le TAK-375

Il s'agit du dernier agoniste de la mélatonine découvert, dont la formule chimique est $C_{16}H_{21}NO_2$ et le poids moléculaire 259,34 Da (*Figure 71*). Egalement appelé rameltéon, cet agoniste est hautement sélectif pour les récepteurs MT1 et MT2, et présente peu d'affinité pour les récepteurs

MT3. [222]

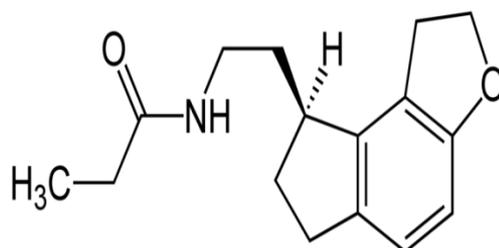


Figure 71 : Molécule de rameltéon [223]

3.4.5.1 Etudes cliniques

Une étude réalisée chez le rat, après une avance de phase de 8 heures, a démontré que l'administration de doses orales comprises entre 0,1 et 1 mg/kg de rameltéon permet, tout comme l'administration de 10 mg/kg de mélatonine, d'accélérer la resynchronisation sur le nouveau cycle. [224]

Une étude réalisée par l'équipe de Roth, a évalué l'efficacité du rameltéon dans le traitement de l'insomnie transitoire chez 375 volontaires sains âgés de 35 à 60 ans. Afin de simuler une insomnie transitoire liée à un environnement inconnu, l'étude a été mise en place dans un laboratoire du sommeil. Les sujets ont reçu 30 minutes avant le coucher, soit une dose orale unique de 16 mg ou de 64 mg de rameltéon, soit un placebo. Dans les deux groupes ayant reçu le rameltéon, la latence d'endormissement a été significativement diminuée par rapport au placebo, avec des valeurs moyennes respectives de 14,1 ; 15,5 et 24,6 minutes pour 16 mg, 64 mg, et le placebo. Le temps de sommeil total a quant à lui été augmenté avec le

rameltéon (425,4 minutes avec 16 mg et 422,4 avec 64 mg, contre 411,3 minutes pour le placebo). Toutefois, même si cette étude présente des résultats satisfaisants, il faut rappeler qu'elle a été effectuée chez des patients sains ne présentant pas d'insomnie, et que les différences observées restent généralement inférieures ou égales à 15 minutes. [222]

Une seconde étude randomisée, contre placebo, a été réalisée sur 107 patients, âgés de 18-64 ans, souffrant d'insomnie chronique primaire afin de tester l'efficacité du rameltéon. Chaque patient a reçu une séquence de dosage incluant 4, 8, 16 et 32 mg de ramelteon et le placebo, puis a subi cinq périodes de traitement de 2 jours, avec une période de sevrage comprise entre 5 et 12 jours entre les traitements. Le traitement a été administré 30 min avant l'heure du coucher habituel. Les résultats ont montré que toutes les doses testées de rameltéon ont entraîné une réduction significative de la latence d'endormissement, et une augmentation de la durée totale de sommeil par rapport au placebo. [222] [225]

L'équipe de Zammit a effectué une étude pendant 35 nuits en double aveugle, afin d'évaluer l'efficacité du rameltéon chez des patients souffrant d'insomnie primaire. 405 patients ont été randomisés pour recevoir chaque nuit, soit 8 mg ou 16 mg de rameltéon, soit un placebo. Les patients ont été évalués dans le laboratoire du sommeil au cours des nuits 1-2, 15-16, et 29-30. La latence d'endormissement a été significativement réduite avec les deux dosages de rameltéon par rapport au placebo, que ce soit au cours des nuits 1-2 (32,2 et 28,9 minutes, contre 47,9), des nuits 15-16 (32,6 et 27,9 minutes, contre 45,5), et des nuits 29-30 (31,5 et 29,5 minutes, contre 42,5). Comparativement au placebo, le temps total de sommeil et l'efficacité du sommeil ont également été augmentés chez les patients traités avec le rameltéon (temps total de sommeil de 394,2 et 397,6 minutes contre 375,2 pour le placebo et efficacité du sommeil de 82,3% et 83,4% contre 78,3%). [222] [226]

Une autre étude clinique a été menée chez 829 patients âgés de 64 à 93 ans et souffrant d'insomnie chronique. Ces derniers ont reçu soit un placebo, soit 4 ou 8 mg de rameltéon au moment du coucher, pendant 5 semaines. Tout comme dans l'étude précédente, les deux doses de rameltéon ont entraîné une réduction significative de la latence d'endormissement, et une augmentation de la durée totale de sommeil par rapport au placebo (*Figures 72 et 73*). [222] [227]

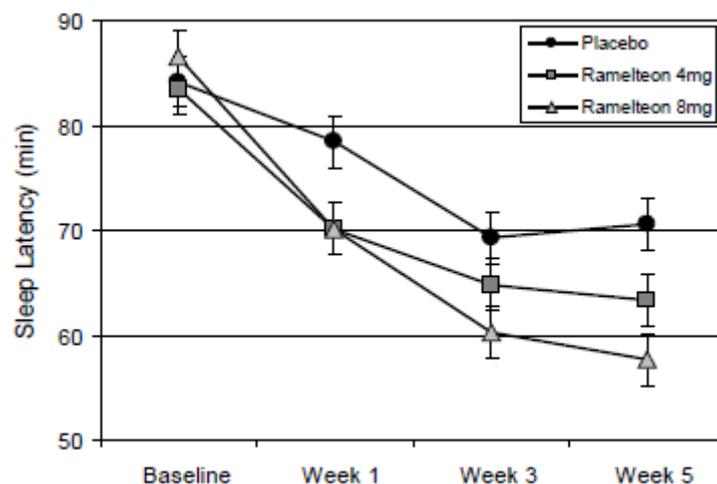


Figure 72 : Evolution de la latence d'endormissement observée après l'administration de 4 ou 8 mg de rameltéon, par rapport au placebo [227]

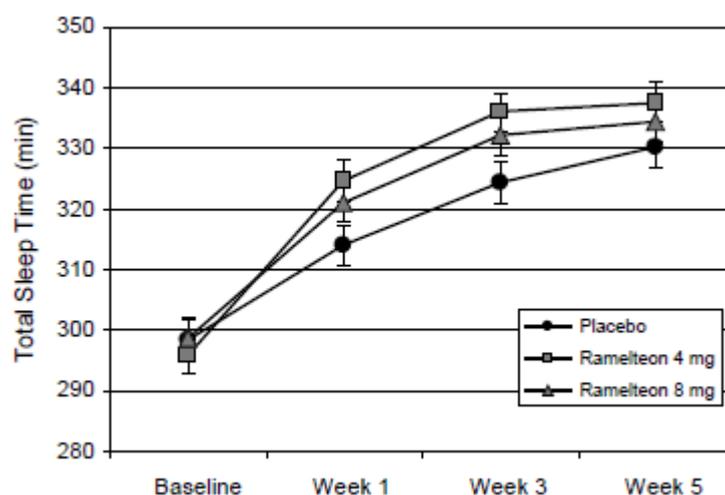


Figure 73 : Evolution du temps total de sommeil après l'administration de 4 ou 8 mg de rameltéon, par rapport au placebo [227]

3.4.5.2 Commercialisation

En 2005, suite à ces études, la FDA a donné son accord pour la commercialisation du Rozerem[®], composé de 4 ou 8 mg de rameltéon, aux Etats-Unis. [228]

3.4.5.2.1 Posologie et précautions d'emploi [222]

Au cours des essais cliniques, les doses utilisées variaient de 4 à 64 mg de rameltéon, toutefois, ce dernier n'est disponible que sous forme de comprimés dosés à 8 mg. Ainsi, la posologie recommandée est-elle de 8 mg, administrée par voie orale, 30 minutes avant l'heure du coucher.

La rameltéon ne doit pas être administré au cours ou suite à un repas riche en graisses. De même, les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent utiliser

le rameltéon avec prudence, tandis qu'il est contre-indiqué chez ceux présentant une insuffisance hépatique sévère. En ce qui concerne l'insuffisance rénale, aucun ajustement posologique n'est recommandé, y compris en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'hémodialyse. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du rameltéon chez les enfants, et les patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil sévère ou une maladie pulmonaire obstructive chronique, c'est pourquoi, il n'existe aucune recommandation posologique vis-à-vis de ces populations.

3.4.5.2.2 *Pharmacocinétique [222]*

Le rameltéon est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint moins d'1 heure après l'administration orale. Une fois dans la circulation, environ 82% se lient aux protéines plasmatiques, et majoritairement à l'albumine. Il présente une distribution tissulaire importante, avec un volume moyen de distribution de 73,6 L. Etant donné l'importance de l'effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité est inférieure à 2%. Le rameltéon est principalement métabolisé au niveau hépatique par oxydation, via notamment les cytochromes P450 1A2 et 3A4 et la sous-famille des CYP2C. Parmi les quatre principaux métabolites du rameltéon, l'un d'entre eux a montré une faible activité agoniste MT1/MT2. La demi-vie d'élimination du rameltéon est comprise entre 1 et 2,6 heures. Environ 84% sont excrétés sous forme de métabolites dans les urines et 4% dans les fèces. Moins de 0,1% est excrété sous forme inchangée.

3.4.5.2.3 *Effets indésirables*

Le rameltéon a généralement été bien toléré au cours des essais cliniques. Parmi les événements indésirables les plus fréquents on observe, des maux de tête (7%), de la somnolence (5%), des étourdissements (5%), une sensation de fatigue (4%), et des nausées (3%) [222]. L'administration à long terme de rameltéon a été associée à une augmentation du taux sanguin de prolactine [229] et de testostérone [230]. Lors de l'usage de doses 20 fois supérieures à la dose thérapeutique proposée, aucun potentiel d'usage abusif, ni de troubles du comportement n'ont été mis en évidence. Enfin, à l'arrêt du traitement on ne retrouve pas d'insomnie rebond, ni de syndrome de sevrage [226].

3.4.5.2.4 *Interactions médicamenteuses*

Le CYP1A2 est le principal isozyme impliqué dans le métabolisme hépatique du rameltéon, c'est la raison pour laquelle, les inducteurs et inhibiteurs de celui-ci peuvent

entraîner d'importantes modifications dans le métabolisme du rameltéon. Ainsi, certains médicaments, comme l'amiodarone, la ciprofloxacine et la fluvoxamine sont des inhibiteurs puissants du CYP1A2. Par conséquent, le rameltéon doit être utilisé avec prudence chez les patients traités avec ces molécules. De façon similaire, l'association à la fluoxétine (inhibiteur du CYP2D6) ou au kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4), nécessite une surveillance étroite des patients. A l'inverse, l'efficacité du rameltéon peut être compromise en présence de rifampicine qui est un fort inducteur des cytochromes. Enfin, les médicaments avec une marge thérapeutique étroite ont également été étudiés afin d'évaluer le potentiel d'interactions. La digoxine (substrat de la glycoprotéine P), la warfarine (substrat du CYP2C9 et du CYP1A2), et la théophylline (substrat du CYP1A2), n'ont pas entraîné d'effets cliniques significatifs sur le rameltéon et vice versa. Des conclusions similaires ont été retrouvées lors de l'association du rameltéon avec l'oméprazole, le dextrométhorphan, et le midazolam. [222]

En 2007, le rameltéon a fait l'objet d'une demande d'AMM pour le traitement de l'insomnie en Europe. En octobre 2008, au vue des données sur la qualité, la sécurité et l'efficacité, le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) a considéré, que le rapport bénéfice/risque du rameltéon dans le traitement « de l'insomnie primaire caractérisée par la difficulté à s'endormir chez les patients de 18 ans et plus » était défavorable, et n'a donc pas recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Parmi les motifs de refus, on retrouve notamment les faibles différences sur la latence d'endormissement observées entre le rameltéon et le placebo, qui de plus n'ont pas été démontrées de façon constante dans les essais cliniques, l'absence d'effet sur les autres paramètres du sommeil, et le manque de données sur l'efficacité à long terme [231]. Enfin, afin de déterminer le rôle du rameltéon dans le traitement de l'insomnie, des études comparant ce dernier aux autres hypnotiques seraient souhaitables. [232]

3.5. LA LUMINOTHÉRAPIE

Comme nous l'avons vu précédemment, la lumière est capable d'influencer la sécrétion de mélatonine, mais aussi de modifier les rythmes circadiens de la température, du cortisol et de la vigilance... Ainsi, en fonction du moment d'exposition à la lumière par rapport au rythme considéré, il est possible d'obtenir des avances ou des retards de phase. Dans cette dernière partie nous nous intéresserons donc plus particulièrement au potentiel usage thérapeutique de la luminothérapie dans les troubles du sommeil.

3.5.1 Historique [233]

Dès la fin du XIX^{ème} siècle, la lumière naturelle fut utilisée en médecine pour son effet sur la stimulation du système immunitaire et la lutte contre les infections. En 1903, un médecin Danois obtient alors le prix Nobel de médecine suite au développement des premières techniques de luminothérapie. En France, la technique est popularisée dans les années 1920, avec la création de solariums par Jean Saidman et les frères Biancani.

En 1984, le docteur Norman E. Rosenthal et ses collègues du National Institute of Mental Health aux États-Unis utilisent pour la première fois la luminothérapie en psychiatrie clinique, afin de soigner la dépression saisonnière. Puis, pendant plus de vingt ans, de nombreuses études furent menées sur l'utilisation de cette technique dans le traitement de la dépression saisonnière ou non, et des troubles du sommeil. Cependant, malgré des résultats spectaculaires, la reconnaissance de cette technique fut extrêmement longue, et ce n'est qu'en 2005, que les psychiatres américains reconnurent officiellement la luminothérapie comme un traitement efficace, de première ligne, contre la dépression saisonnière et certains troubles du sommeil.

3.5.2 Principe [234]

La luminothérapie consiste à exposer les yeux à la lumière de lampes à haute intensité, en restant à proximité pendant une période généralement proche d'une heure par jour.

Les lampes utilisées sont souvent de grand format et se posent sur une table ou s'accrochent au mur. Elles diffusent une lumière d'au moins 2500 lux à 30 cm, et leur spectre est généralement proche de celui de la lumière du jour. Il doit toutefois exclure les ultraviolets afin d'éviter les risques cutanés, mais peut être enrichi en longueur d'ondes bleues ou vertes. Durant la séance, le sujet ne doit pas fixer la lampe mais rester à proximité tout en poursuivant ses activités habituelles.

3.5.3 Mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, chez les personnes souffrant de troubles de sommeil le métabolisme de la mélatonine est parfois dérégulé. De même, chez les patients souffrant de dépression saisonnière, on retrouve un taux de mélatonine particulièrement élevé durant le jour, ce qui explique la fatigue ressentie durant la journée.

L'utilisation de la luminothérapie le matin va permettre en stimulant les cellules ganglionnaires de la rétine, de bloquer la transformation de la sérotonine en mélatonine durant le jour, et donc la sécrétion de cette dernière par l'épiphyse. L'horloge biologique est ainsi

resynchronisée, permettant alors une sécrétion normale de la mélatonine la nuit (Figure 74). [233]

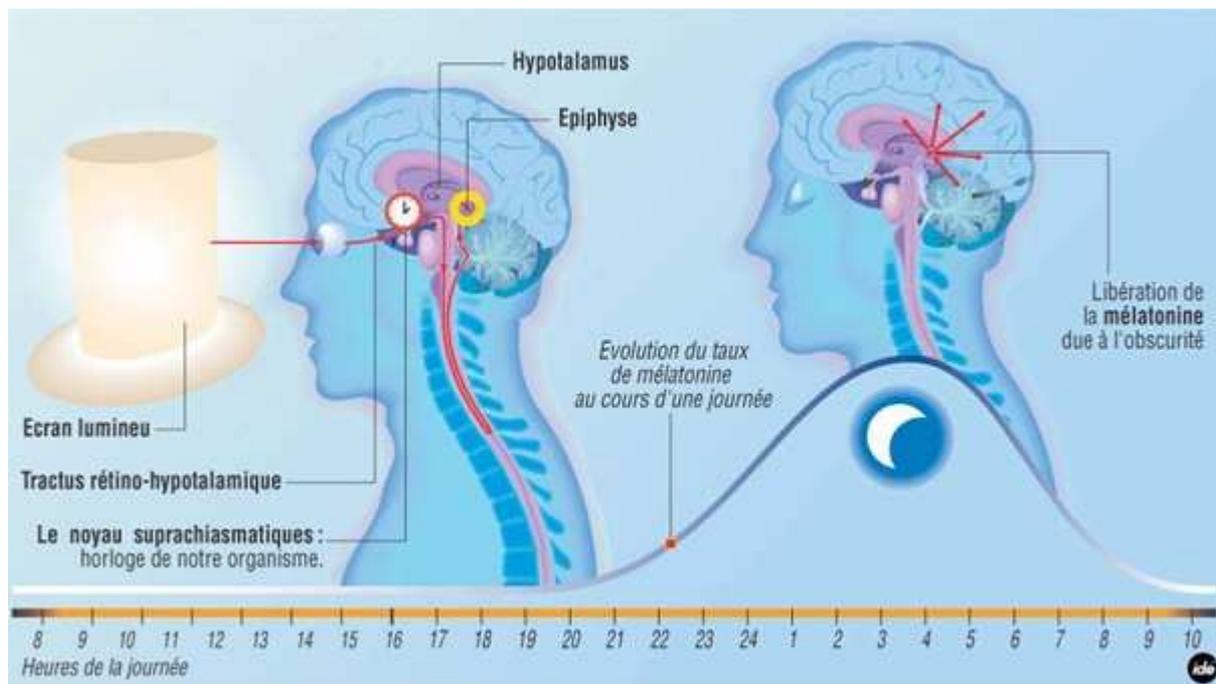


Figure 74 : Influence de la lumière et de l'obscurité sur le rythme circadien de la mélatonine [234]

L'inhibition de la sécrétion de mélatonine par la lumière va permettre d'améliorer le réveil et la vigilance des patients pendant la journée. La luminothérapie va aussi en régulant l'horloge biologique entraîner une resynchronisation des rythmes biologiques, d'où une meilleure forme. Enfin, elle stimule les régions de la base du cerveau augmentant ainsi le niveau de sérotonine, qui a elle-même un effet antidépresseur et régulateur de l'appétit. [233]

3.5.4 Indications

En ce qui concerne le traitement des troubles du sommeil, la luminothérapie est principalement indiquée dans la prise en charge des troubles du rythme circadien du sommeil. Ainsi, pourra-t-elle être utilisée dans le traitement des syndromes de retard et d'avance de phase, tout particulièrement chez les sujets âgés, chez qui on observe un raccourcissement de la périodicité circadienne endogène liée au vieillissement, associé à une exposition insuffisante à la lumière, avec des conséquences possibles sur la vigilance et sur l'humeur [234]. Le principal problème soulevé dans la prise en charge par luminothérapie de ces pathologies, est la difficulté d'identification pour chaque cas particulier de la courbe du rythme circadien fondamental. En effet, celle-ci est essentielle pour le diagnostic du trouble, la prescription dans le temps, et le suivi du résultat. Les avancées technologiques permettront

peut être, dans un avenir plus ou moins proche, de mieux définir les phases et les amplitudes des rythmes circadiens en pratique clinique. [235]

Des séances de luminothérapie pourront également être mises en place lors de troubles du sommeil liés au travail posté, ou au décalage horaire [234]. De même, chez les patients non aveugles, elle peut aussi être utilisée dans le traitement des troubles des rythmes veille-sommeil différents de 24 heures. Les résultats obtenus dépendront de la courbe de réponse en phase. Chez les aveugles l'option de la luminothérapie ne doit pas être forcément rejetée. Effectivement, une très bonne resynchronisation sociale a pu être obtenue dans un cas d'énucléation oculaire totale, par stimulation lumineuse des creux poplités. Cette procédure a été utilisée suite à la découverte d'une voie humorale alternative de stimulation de la lumière, mais demande cependant à être confirmée. [235]

L'insomnie psychophysiologique, en particulier, celle où se manifeste un défaut d'endormissement, est caractérisée par un pic différé du minimum de température, ce qui pourrait également justifier un traitement matinal par la lumière. [235]

Enfin, il a récemment été démontré, que la luminothérapie pourrait jouer un rôle important dans la prise en charge des troubles du sommeil accompagnant les dépressions saisonnières. En effet, lors de ces épisodes dépressifs survenant pendant la période hivernale, le sommeil est généralement de mauvaise qualité et s'accompagne d'une fatigue dans la journée avec une sensation d'hypersomnolence. Or, en 2005, le Comité international d'évaluation des chronothérapeutiques, constitué par l'International Society for Affective Disorders (ISAD), a rendu un rapport sur l'utilisation de la luminothérapie dans les troubles dépressifs saisonniers. Suite à l'analyse de l'ensemble des études cliniques effectuées depuis 1966 ayant utilisé la luminothérapie, le comité conclut que l'efficacité de cette dernière va au delà de la dépression saisonnière. Elle a été testée avec succès dans le traitement des dépressions prémenstruelles, de la grossesse, de la boulimie, de la démence de la maladie d'Alzheimer, et dans certaines dépressions chroniques résistantes aux médicaments traditionnels. De plus, lorsqu'elle est utilisée comme adjuvant des traitements classiques, la luminothérapie matinale accélère et potentialise la réponse antidépressive. Elle montre aussi des bénéfices chez les patients atteints de dépression chronique depuis plus de 2 ans, et ceux-ci sont de loin supérieurs à la faible efficacité des traitements pharmacologiques classiques. En 2006, une étude multicentrique Canadienne a comparé l'efficacité de la luminothérapie et de la fluoxétine (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine). Celle-ci a mis en évidence une réponse plus rapide de la luminothérapie, ainsi que des effets secondaires moins nombreux, et surtout une efficacité équivalente à celle de la fluoxétine. Etant donné son efficacité et sa quasi-innocuité, les auteurs suggèrent que la photothérapie devrait être

proposée comme traitement de première intention dans le cas de la dépression saisonnière. [234]

3.5.5 Aspect pratique

3.5.5.1 Utilisation de la luminothérapie en fonction des indications

Les critères d'utilisation de la luminothérapie vont varier en fonction des indications. En ce qui concerne les troubles du sommeil liés au retard ou à l'avance de phase ainsi qu'au travail posté, l'exposition sera d'environ une heure par jour pendant des périodes de 2 à 3 semaines. Toutefois, en cas de retard de phase elle devra avoir lieu tôt le matin (si possible entre 7 h et 9h), tandis qu'en cas d'avance de phase on réalisera la séance en début de soirée (de 20 h à 21h) [234]. Lorsqu'il s'agit de troubles du sommeil liés au travail posté, deux options se présentent. Soit on administre une lumière intense avant le minimum circadien de la température (en fin d'après-midi), ce qui permet une rotation vers un travail de nuit. Soit l'administration se fait au lever pour une prise de poste le matin, tout en évitant l'exposition à la lumière en fin de journée. Pour l'adaptation plus spécifique au travail de nuit, un changement de phase peut être obtenu grâce à des expositions lumineuses peu intenses sur le lieu de travail (1230 lux, pendant 3 heures) avec des conséquences positives sur la vigilance et les fonctions cognitives. Néanmoins, il a été démontré que le maintien d'une obscurité totale, lors de la phase qui précède le moment du travail est également important pour l'adaptation au travail de nuit. [235]

Pour le traitement des troubles liés au jet-lag, l'exposition sera alors d'une à trois heure(s) par jour pendant les trois premiers jours du voyage. Au cours d'un voyage vers l'Ouest on mettra en place le traitement en fin d'après midi. Pour un voyage partant de France à destination des Etats-Unis, il y a un décalage horaire de 6 heures. L'exposition devra donc avoir lieu entre 12h et minuit heure locale [234]. Au contraire, si le voyage a lieu vers l'Est la luminothérapie sera réalisée le matin afin d'accroître la resynchronisation de l'horloge interne en avance de phase (*Figure 75*). Ici encore, on retrouve le problème de la position exacte du minimum de température interne, suite au déplacement. En effet, après une traversée de nombreux fuseaux horaires, l'individu peut être dans une situation où il retardera la phase de sommeil plutôt qu'il ne l'avancera, s'il s'avère qu'il reçoit le traitement avant et non après le minimum thermique. Etant donné que le repérage de l'état exact du cycle circadien n'est pour le moment pas envisageable, la mise en place d'un traitement préventif est privilégiée. Cette approche consiste à anticiper la situation et à administrer la photothérapie tôt le matin,

pendant plusieurs jours, avant le déplacement. Une fois à destination, il est conseillé de s'exposer dès que possible aux synchroniseurs du lieu. [235]

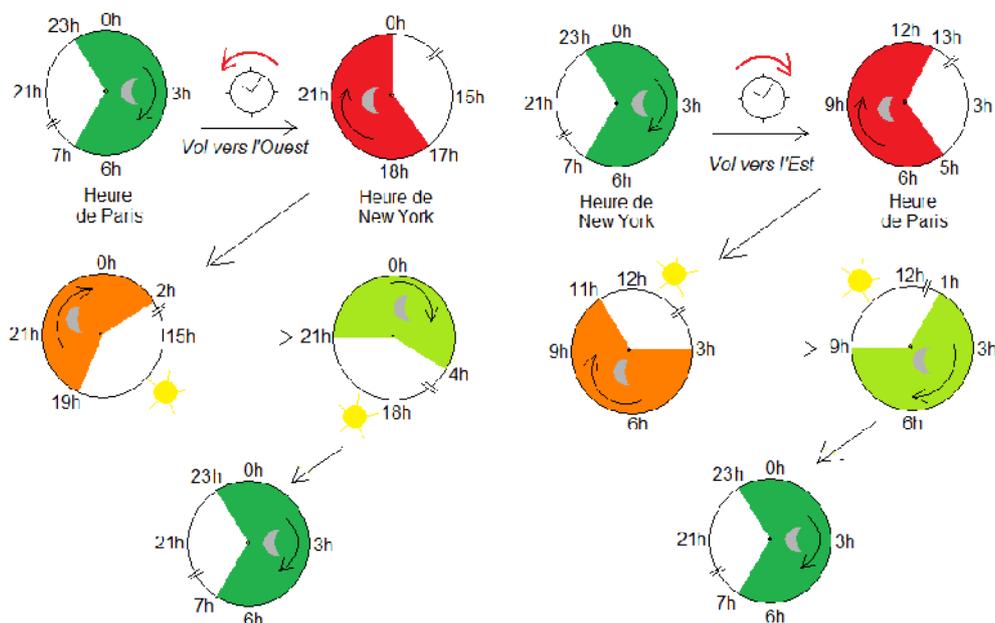


Figure 75 : Exposition à la lumière suite à un décalage horaire vers l'ouest (à gauche) ou vers l'est (à droite) [236]

Pour conclure, dans le cas de la dépression saisonnière, un traitement d'une heure par jour est préconisé (30 minutes suffisent si l'intensité lumineuse est proche de 10000 lux). Il sera réalisé de préférence le matin, sur des périodes de 2 à 3 semaines pendant les périodes automnales ou hivernales. L'heure du traitement doit être adaptée en fonction du chronotype du sujet (les sujets du matin devront être exposés plus tôt que les sujets du soir). [234]

Dans tous les cas décrits ci-dessus, il ne s'agit actuellement que de propositions et d'options qui demandent à être confirmées par des études complémentaires.

3.5.5.2 Les lampes

Il existe différents types de lampes sur le marché, cependant selon le rapport sur le sommeil du Ministère de la Santé et des Solidarités, aucune ne possède un dossier de validation scientifique prouvant son efficacité. Elles respectent généralement les normes CE propres aux appareillages électriques, toutefois, la composition du spectre est rarement précisée, ce qui rend le choix du modèle difficile pour le consommateur. Ces lampes peuvent être vendues en pharmacie, mais on les retrouve principalement dans les commerces de bien-être ou sur Internet (Figure 76). [234]



Figure 76 : Exemples de lampes utilisées en lumninothérapie [237]

3.5.5.3 Traitement hospitalier ou ambulatoire [234]

Des séances de photothérapie peuvent être réalisées au sein de certains centres du sommeil et services de psychiatrie. Cependant, cet acte n'est pas répertorié sur la classification commune des actes médicaux (CCAM), c'est pourquoi, il est généralement réalisé bénévolement (dans le cadre de la prise en charge globale des pathologies), mais aussi par locations de matériels en lien avec des pharmacies, ou par le réseau associatif.

Les centres possèdent généralement entre 1 et 20 lampes. La réalisation des séances de photothérapie en milieu hospitalier présente alors des avantages, puisque que de cette manière, les lampes peuvent être utilisées par plusieurs personnes, avec un suivi médical et une interaction directe avec les patients. Toutefois, les patients doivent alors se déplacer jusqu'au centre quotidiennement pendant une période de deux à trois semaines. De plus, on retrouve souvent des difficultés d'organisation et un coût global plus important que pour un traitement à domicile.

Le traitement à domicile par prêt ou location de lampe est quant à lui moins onéreux et plus simple à mettre en place pour les patients, mais présente l'inconvénient majeur de ne pas pouvoir contrôler la réalité du traitement effectué.

Ainsi, en règle générale, les séances en centres spécialisés sont-elles proposées pour l'initialisation des traitements les plus complexes, et pour le suivi de certains patients sévères, tandis que la majorité des traitements se font en ambulatoire, par périodes, et en louant des appareils mis à disposition par des pharmacies ou structures de soins appropriées.

3.5.5.4 Contre-indications, précautions d'emploi et effets secondaires

Pour les patients présentant une pathologie oculaire évolutive (glaucome, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge, lésion rétinienne, conjonctivites, kératites...), il est

préférable de consulter un médecin spécialiste avant d'instaurer un traitement par luminothérapie, afin de s'assurer de l'innocuité d'une exposition à la lumière. [234]

La luminothérapie est également contre-indiquée dans certaines maladies rares telles que les porphyries [235], ainsi qu'en cas de psychoses maniaco-dépressives. En effet, chez les patients bipolaires, l'état maniaque sera d'autant plus important que les séances de luminothérapie seront longues. Il est donc conseillé chez ces derniers, de réaliser sous surveillance médicale, des séances de 10 minutes pendant les phases dépressives, puis d'arrêter le traitement dès amélioration des symptômes. [233]

De même, les personnes sensibles à la lumière, ou possédant un traitement photosensibilisant, comme les antibiotiques appartenant à la famille des tétracyclines, ou les médicaments à base de sels de lithium, devront consulter leur médecin avant d'utiliser un appareil de luminothérapie. [233]

Etant donné que la lumière utilisée est dépourvue d'ultra-violets et d'infrarouges, les effets secondaires de la luminothérapie sont très rares. On observe parfois une irritation au niveau des yeux, un inconfort visuel transitoire avec tension oculaire et photophobie, de légers maux de tête, quelques nausées, de l'excitation, et de l'insomnie, surtout en début de traitement [235]. Une diminution de la durée d'exposition et un espacement plus important des séances permettent de faire disparaître ces inconvénients. Toutefois, s'ils persistent, il est recommandé aux patients de consulter un médecin. [233]

3.5.5.5 Conditions de prescription et remboursement [234]

Certains pays, comme les USA ou la Suisse, prennent en charge la luminothérapie pour le traitement de la dépression saisonnière et des décalages de l'horloge biologique. Actuellement, en France, les séances de luminothérapie et la location des lampes ne sont pas remboursées par la sécurité sociale. Le Ministère de la Santé et des Solidarités a donc essayé d'évaluer les différentes modalités de prescription, qui pourraient être mises en place pour permettre une prise en charge par l'assurance maladie, ainsi que le coût et le bénéfice de celles-ci.

Ainsi, la prescription devrait-elle être réservée dans un premier temps à des médecins spécialistes du sommeil et psychiatres. Cette première consultation serait suivie d'une consultation en ophtalmologie si le patient présente une pathologie oculaire évolutive connue. Enfin, une consultation chez le médecin traitant ou le spécialiste semble également nécessaire à la fin du traitement, afin d'évaluer l'évolution des symptômes.

Parmi, les principales indications susceptibles d'être prises en charge par la sécurité sociale, on trouve tout d'abord la dépression saisonnière qui concerne environ 0.5% des

adultes soit 175000 patients. Il serait également intéressant d'envisager le remboursement de la luminothérapie, dans le cadre du traitement du décalage sévère de l'horloge biologique rencontré chez 0.1% des adultes soit 35 000 patients, et dans le traitement de l'intolérance au travail posté ou de nuit (paragraphe 2.9.2.1.1) retrouvée chez environ 25 000 travailleurs. Bien que le pourcentage de patients qui bénéficieraient de ce traitement ne soit pas connu, on peut supposer qu'il soit proche de 10 à 20% du nombre total de patients, c'est-à-dire 2350 à 4700 personnes par an.

D'après le Ministère de la Santé et des Solidarités, le coût de la location d'une lampe ne devrait pas dépasser 50 euros par mois, étant donné qu'une lampe vaut 200 à 300 euros à l'achat. De plus, il faut prévoir le coût des consultations médicales : une consultation chez le spécialiste pour la prescription et une chez le généraliste pour le suivi. Sur une hypothèse de 2500 patients traités les premières années et à raison de deux traitements d'un mois par sujet, cela représente un budget prévisionnel annuel d'environ 525 000 euros. Toutefois, la luminothérapie devrait permettre de diminuer les coûts des consultations médicales de spécialistes et généralistes, et des traitements hypnotiques et antidépresseurs, sans pour autant que cela puisse être quantifié objectivement.

CONCLUSION

La mélatonine joue un rôle majeur dans la synchronisation des rythmes biologiques circadiens et saisonniers. Des perturbations de la sécrétion endogène de cette dernière peuvent être observées dans certains troubles du sommeil, tels que le syndrome de retard de phase, le travail posté, le syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires... La prise en charge de ces derniers par de la mélatonine exogène peut être envisagée, notamment grâce à sa capacité à entraîner une resynchronisation. Les résultats obtenus au cours des différentes études sont encourageants : raccourcissement de la latence d'endormissement, amélioration de la qualité du sommeil, accélération de la resynchronisation, diminution des effets secondaires liés au décalage horaire,... Son utilisation ponctuelle à faible dose semble donc être un moyen efficace pour lutter contre ces troubles du sommeil. De nombreuses autres propriétés lui ont également été attribuées : protection contre les radicaux libres, lutte contre le vieillissement, action anticancéreuse,... Néanmoins les résultats obtenus pour la majorité d'entre elles doivent encore être confirmés.

La demi-vie courte de la mélatonine ne facilite pas son utilisation thérapeutique. D'autre part, il faut rester vigilant face au manque d'information sur l'innocuité de la mélatonine. Effectivement, si lors d'une utilisation à court terme les effets indésirables restent faibles : somnolence, baisse de la vigilance, nausées,... les effets d'une administration prolongée ne sont pas connus.

La mélatonine étant une hormone naturellement présente dans l'organisme, elle n'est pas brevetable en l'état, ce qui explique le faible intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour cette molécule. Seule une présentation sous forme galénique originale et/ou une indication thérapeutique peuvent faire l'objet d'un dépôt de brevet. Les laboratoires préfèrent donc mener des recherches sur les agonistes mélatoninergiques. Ces derniers de part leur action sur les récepteurs mélatoninergiques sont relativement prometteurs. Ainsi, l'agomélatine est-elle commercialisée en France sous le nom de Valdoxan[®] comme antidépresseur, tandis que le LY156735, le tasimeltéon et le rameltéon sont encore au stade expérimental.

Depuis Juin 2008, le Circadin[®] est commercialisé en France 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. Cependant, l'HAS estime que ce médicament n'apporte pas l'Amélioration du Service Médical Rendu, et que des études complémentaires sont nécessaires, afin de démontrer l'intérêt réel de celui-ci par rapport aux traitements déjà existants. Des compléments alimentaires contenant des précurseurs de la mélatonine

(tryptophane) sont également disponibles en France. De nombreux produits à base de mélatonine et provenant de pays étrangers sont aussi en vente sur Internet. Toutefois, il faut faire preuve d'une grande prudence vis-à-vis de ces derniers, car les informations diffusées sur ces sites sont parfois discutables. De plus, la législation n'étant pas la même dans tous les pays, rien ne garantit la composition de ces produits (origine de la mélatonine, dosage, impuretés,...). Le pharmacien a donc un rôle important à jouer à ce niveau en tant que protecteur de la santé publique, en informant les patients du danger représenté par de tels achats.

La luminothérapie grâce à l'administration quotidienne de lumière permet de modifier la sécrétion de mélatonine. Ainsi, l'heure des séances doit-elle être adaptée en fonction de l'effet souhaité. Bien qu'elle ne soit pas remboursée par la Sécurité sociale, celle-ci présente l'avantage de n'entraîner que très peu d'effets indésirables, et semble donc une alternative intéressante dans la prise en charge des troubles du sommeil et de la dépression saisonnière.

Pour conclure, étant donné que dans notre société actuelle, les troubles du sommeil liés aux perturbations du rythme circadien tendent à augmenter, la mélatonine, ses agonistes ainsi que la luminothérapie pourraient à l'avenir contribuer de façon non négligeable au traitement de ces pathologies. Toutefois, des études complémentaires sont encore nécessaires afin d'approfondir les connaissances sur leur potentiel thérapeutique et leur cadre d'utilisation (indication, posologie, heure d'administration, durée du traitement, effets indésirables,...).

ANNEXES

Annexe 1 [180] :

Laboratoire COOPER

Technopôle de Chateau Gombert F-13019 Marseille

Tel : +33(0)164877777 Fax : +33(0)164878896

BULLETTIN DE CONTROLE

MELATONINE

N° de lot : 101116A

Entrée : 16/11/10

Référentiel : Monographie interne

Code Cooper 1621583

Retest en 10/11

Qualité grade :

TESTS	NORMES D'ACCEPTATION	Résultats
CARACTERES	Poudre blanche à sensiblement blanche, soluble dans le méthanol et l'éthanol et l'étheral	Conforme
IDENTIFICATION		
Specs IR	Conforme au témoin de référence	Conforme
ESSAI		
Subst. apparentées (HPLC)	< ou = 1.0%	0.3%
Perte à la desiccation	< ou = 0.5%	0.0%
Condens sulfuriques	< ou = 0.1%	0.0%
DOSAGE		
Teneur en substance totale (HPLC)	> ou = 98.0%	98.7%

N° de 201000887

COPIE INFORMATIQUE CONFORME A L'ORIGINAL

Décision finale : **ACCEPTÉ**

Date : 01/12/10

Annexe 2 [181] :

Tél.: +33 (0)3 89 70 76 60

Matières premières à usage pharmaceutique 2011

Fax: +33 (0)3 89 70 78 65



Produit	Qualité	Stockage	Référence	Cond.	Prix HT TVA: 2,1%
Lactose monohydrate 100Mesh/180microns	Ph. Eur.	15-25°C	59899-1	1kg	28,00 €
			59899-2,5	2,5kg	55,70 €
Lactose monohydrate 200Mesh/75microns	Ph. Eur.	15-25°C	59898-1	1kg	11,52 €
Lanoline anhydre / Lanoléine	Ph. Eur.	15-25°C	80065-250	250g	10,05 €
			80065-1	1 kg	29,76 €
Leucine-L	Ph. Eur.	15-25°C	61905-250	250g	30,08 €
Levodopa	CEP	15-25°C	59927-20	20g	75,60 €
			59927-50	50g	183,75 €
Lidocaïne chlorhydrate	Ph. Eur.	15-25°C	61080-50	50g	11,14 €
			61080-250	250g	35,35 €
			61080-1	1kg	99,20 €
Lorazepam	Ph. Eur.	15-25°C psychotrope	84649-1	1g	42,00 €
			84649-10	10g	232,85 €
Lysine chlorhydrate-L	Ph. Eur.	15-25°C	65727-100	100g	8,96 €
			65727-250	250g	16,38 €
Macrogol 300 / PEG 300	Ph. Eur.	15-25°C	25323-1	1l	12,61 €
Macrogol 400 / PEG 400	Ph. Eur.	15-25°C	25324-1	1l	12,29 €
Macrogol 1500 / PEG 1500	Ph. Eur.	15-25°C	25322-1	1kg	14,72 €
Macrogol 4000 / PEG 4000	Ph. Eur.	15-25°C	25325-1	1kg	12,10 €
Macrogol autres nous consulter					
Magnésium carbonate lourd	Ph. Eur.	15-25°C	54693-250	250g	6,80 €
Magnésium chlorure hexahydrate cristallisé	Ph. Eur.	15-25°C	77911-250	250g	7,10 €
			77911-1	1kg	15,74 €
Magnesium peroxyde 22-28%	Ph. Eur.	15-25°C	14452-250	250g	12,03 €
Magnésium stéarate pulvérisé	Ph. Eur.	15-25°C	55704-250	250g	7,36 €
Magnésium sulfate heptahydrate cristallisé	Ph. Eur.	15-25°C	22189-1	1kg	3,05 €
Magnesium trisilicate	Ph. Eur.	15-25°C	14987-1	1kg	43,12 €
Mannitol	Ph. Eur.	15-25°C	69658-250	250g	8,00 €
			69658-1	1kg	23,04 €
			69658-5	5kg	76,80 €
Mannose-D(+)	Ph. Eur.	15-25°C	34582-100	100g	47,25 €
Melatonine	Spec. Internes selon DMF	15-25°C	73314-5	5g	16,10 €
Menthol-L naturel recristallisé	Ph. Eur.	15-25°C	22166-250	250g	20,35 €
Mercaptopurine	Ph. Eur.	15-25°C	61127-1	1g	18,30 €
			61127-5	5g	86,95 €
			61127-50	50g	866,84 €
Metamizole sodique	Ph. Eur.	15-25°C	59073-25	25g	7,68 €
Methacholine chlorure	USP	15-25°C	62511-1	1g	30,00 €
			62511-10	10g	271,50 €
			62511-25	25g	572,00 €
Methenamine	Ph. Eur.	15-25°C	10097-100	100g	6,14 €
			10097-250	250g	8,26 €
Methionine dl	Ph. Eur.	15-25°C	59518-250	250g	16,26 €
Methionine-L	Ph. Eur.	15-25°C	63683-100	100g	15,74 €
Methotrexate	CEP	15-25°C	59052-1	1g	37,80 €
			59052-5	5g	151,00 €
Methoxsalene 8-MOP	DAC	15-25°C	29881-5	5g	34,19 €
Methylcellulose 400mPa-s	Ph. Eur.	15-25°C	900467-100	100g	17,66 €
			900467-250	250g	25,86 €

Annexe 3 [185] :

Seuls les effets indésirables étant survenus chez les patients sous Circadin® à une fréquence au moins égale à celle rapportée sous placebo figurent ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$).

<u>Classe de systèmes d'organes</u>	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
Infections et infestations				Herpès zoster
Affections hématologiques et du système lymphatique				Leucopénie, Thrombocytopénie
Affections cardiaques				Angine de poitrine, Palpitations
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hypertriglycéridémie, Hypocalcémie, Hyponatrémie
Affections psychiatriques			Irritabilité, Anxiété Nervosité, Impatience, Insomnie, Rêves anormaux	Troubles de l'humeur, Agressivité, Agitation, Pleurs, Stress, Désorientation, Réveil précoce, Dépression, Augmentation de la libido
Affections du système nerveux			Migraine, Léthargie, Hyperactivité psychomotrice, Sensations vertigineuses, Somnolence	Syncope, Altération de la mémoire, État de rêve, Syndrome des jambes sans repos, Troubles de l'attention, Sommeil de qualité médiocre, Paresthésie
Affections oculaires				Baisse de l'acuité visuelle, Vue trouble, Larmolement accru
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige
Affections vasculaires			Hypertension	Bouffées de chaleur
Affections gastro- intestinales			Douleurs abdominales, Dyspepsie, ulcérations buccales, Sécheresse buccale	Reflux gastro-oesophagien, Troubles gastro-intestinaux, Ulcération de la langue, Vomissements, Flatulence, Hypersécrétion salivaire, Halitose, Gêne abdominale, Trouble gastrique, Gastrite
Affections hépatobiliaires			Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite, Sueurs nocturne, Prurit, Rash, Sécheresse cutanée	Eczéma, Érythème, Dermatite des mains, Psoriasis, Rash généralisé, Affections des ongles
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Extrémités douloureuses	Arthrite, Spasmes musculaires, Douleur cervicale, Crampes nocturnes
Affections des organes de reproduction et du sein			Symptômes de ménopause	Priapisme, Prostatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Asthénie, Douleur thoracique	Fatigue, Douleur, Soif
Affections du rein et des voies urinaires			Glycosurie, Protéinurie	Polyurie, Hématurie, Nycturie
Investigations			Anomalies du bilan hépatique, Prise de poids	Augmentation des enzymes hépatiques, ionogramme sanguin anormal, Tests biologiques anormaux

Annexe 4 [188] :

Règles de remboursement des préparations magistrales et officinales

Décret n°2006-1498 du 29 novembre 2006 [JO du 1^{er} décembre 2006]

Arrêté du 20 avril 2007 [JO du 12 mai 2007]

Une première circulaire de la CNAM a été publiée le 7 août 2007.

Une deuxième circulaire publiée le 5 novembre 2008 précise :

Il a été décidé d'exclure du champ du remboursement toutes les préparations répondant à au moins l'un des critères suivants :

- dépourvues de caractère thérapeutique ;
- comportant des matières premières ne répondant pas aux spécifications de la Pharmacopée ;
- ayant une place mineure dans la stratégie thérapeutique (il s'agit notamment des préparations à base de plantes ou d'oligo-éléments) ;
- dont l'efficacité est mal établie ou n'est pas établie ; *Les préparations homéopathiques sont prises en charge par l'assurance maladie (la participation de l'assuré est fixée dans la limite de 60 à 79%) - Décret du 29 novembre 2006.*
- destinées à traiter des maladies sans caractère de gravité.

Dans l'hypothèse où des spécialités ou produits sont commercialisés (remboursables ou non) et répondent au même usage thérapeutique que la préparation, le recours aux spécialités et produits est privilégié au regard notamment des aspects de sécurité sanitaire. Les préparations concernées sont donc exclues également du remboursement.

Le médecin doit apposer sur l'ordonnance la mention manuscrite : « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».

La mélatonine n'a pas de monographie dans la Pharmacopée Européenne.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 : Structure chimique de la mélatonine en 2D (A) [7] et en 3D (B) [8].....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2 : Localisation de la glande pinéale dans le cerveau (A) [11] et au niveau du tronc cérébral (B) [12]</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3 : Biosynthèse de la mélatonine [3].....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 4 : Cycle journalier de la sécrétion de mélatonine [19]</i>	<i>12</i>
<i>Figure 5 : Intensité du pic nocturne de mélatonine selon la période de l'année [1].....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 6 : Profils journaliers de la mélatonine plasmatique chez trois sujets (S1, S2, S3) déterminés à une semaine d'intervalle (a et b) [20].....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 7 : Sécrétion de la mélatonine selon le stade de la vie [26]</i>	<i>15</i>
<i>Figure 8 : Voies de synthèse et régulation de la sécrétion de mélatonine [22].....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 9 : Effet d'un flash lumineux d'une minute au milieu de la nuit sur la libération de noradrénaline pinéale et sur la production de mélatonine [29].....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 10 : Les principales voies régulant la synthèse de la mélatonine</i>	<i>21</i>
<i>Figure 11 : Concentrations en mélatonine plasmatique chez 4 hommes de 22 à 35 ans vivant dans des conditions lumineuses normales ou inversées [38].....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 12 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine [39]..</i>	<i>24</i>
<i>Figure 13 : Effet d'une perfusion de mélatonine sur la sécrétion endogène [39]</i>	<i>31</i>
<i>Figure 14 : Influence du pH sur la lipophilie et l'hydrophilie de la mélatonine</i>	<i>32</i>
<i>Figure 15 : Catabolisme de la mélatonine [57].....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 16 : Structure des récepteurs de la mélatonine de type MT1 et MT2 [62]</i>	<i>37</i>
<i>Figure 17 : Voies de signalisation couplées aux récepteurs de la mélatonine de type MT1 et MT2 [62]</i>	<i>40</i>
<i>Figure 18 : Mécanisme selon lequel la mélatonine jouerait son rôle antioxydant [79].....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 19 : Taux de mélatonine durant le cycle menstruel [86]</i>	<i>54</i>
<i>Figure 20 : Agenda du sommeil [96]</i>	<i>59</i>
<i>Figure 21 : Enregistrement polysomnographique [91]</i>	<i>60</i>
<i>Figure 22 : Position des différentes électrodes au cours d'un enregistrement polysomnographique [98]</i>	<i>61</i>
<i>Figure 23 : Actimètre [94]</i>	<i>61</i>
<i>Figure 24 : Ondes cérébrales alpha (A), bêta (B), et gamma (C) [102]</i>	<i>63</i>
<i>Figure 25 : Ondes cérébrales thêta [102]</i>	<i>64</i>
<i>Figure 26 : Ondes cérébrales delta [102]</i>	<i>65</i>
<i>Figure 27 : Fuseau du sommeil (spindle) et complexe K [105].....</i>	<i>66</i>
<i>Figure 28 : Le petit train du sommeil [91]</i>	<i>70</i>
<i>Figure 29 : Hypnogramme d'un sommeil normal [91].....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 30 : Evolution de la puissance des ondes lentes delta au cours de la nuit et des cycles de sommeil assimilable à l'évolution du processus homéostatique selon une décroissance exponentielle [101]</i>	<i>71</i>
<i>Figure 31 : Localisation des structures ayant un rôle dans le « centre de l'éveil » [91].....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 32 : Régulation du cycle veille - sommeil lent - sommeil paradoxal [92]</i>	<i>77</i>
<i>Figure 33 : La dette homéostatique [116]</i>	<i>79</i>
<i>Figure 34 : Les récepteurs de l'adénosine [91].....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 35 : Le rythme circadien [116]</i>	<i>81</i>
<i>Figure 36 : Proposition de représentation de l'horloge interne chez l'Homme [117].....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 37 : Fonctionnement moléculaire de l'horloge biologique via les protéines PER et CRY [91]</i>	<i>82</i>
<i>Figure 38 : Le rythme ultradien sommeil lent - sommeil paradoxal [119]</i>	<i>84</i>
<i>Figure 39 : Système circadien avec deux oscillateurs fort (F) et faible (f) [103]</i>	<i>84</i>
<i>Figure 40 : Modèle de régulation du sommeil à deux processus [120]</i>	<i>85</i>

<i>Figure 41 : Animation de la « balance du sommeil » : un système à double balancier en équilibre instable [120].....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 42 : Le libre cours [121]</i>	<i>87</i>
<i>Figure 43 : Rythme circadien de la température corporelle (A), de la mélatonine et du cortisol (B), et de la vigilance (C) [91].....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 44 : Influence de l'activité physique sur les variations de la température corporelle [120].....</i>	<i>89</i>
<i>Figure 45 : Alternance veille-sommeil à différents âges chez l'enfant [103].....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 46 : Modification de la durée et de la structure du sommeil de la période fœtale (28 semaines) à 20 ans (en heure et en pourcentage) [103]</i>	<i>92</i>
<i>Figure 47 : Evolution de la durée de l'éveil et des différents stades du sommeil en fonction de l'âge [129].....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 48 : Modifications des paramètres du sommeil et de la mélatonine plasmatique en fonction de l'âge.....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 49 : Profils d'évolution individuels de la mélatonine au cours des 24 heures chez 2 travailleurs de nuit soumis à leur sommeil diurne habituel (7h-15h) [136].....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 50 : Profils d'évolution (moyenne +/- erreur type) des hormones surrénaliennes et hypophysaires, cortisol, hormone thyroïdienne (TSH), prolactine (PRL) et hormone somatotrope (GH) durant la période de sommeil (à gauche) et durant la période de travail (à droite) des sujets témoins et des travailleurs de nuit [136]</i>	<i>101</i>
<i>Figure 51 : Effets d'un décalage de 12 heures des horaires de sommeil par rapport aux horaires habituels chez 24 hommes entre 20 et 40 ans, après 10 jours de référence pendant lesquels les horaires de sommeil habituels sont respectés [137].....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 52 : Répartition des fuseaux horaires [141]</i>	<i>104</i>
<i>Figure 53 : Conséquences sur le rythme veille-sommeil d'un décalage horaire de 6 heures vers l'ouest [147]</i>	<i>106</i>
<i>Figure 54 : Temps nécessaire à la resynchronisation [146]</i>	<i>107</i>
<i>Figure 55 : Profil moyen du rythme activité-repos sur 24h, établi par actimétrie pendant 2 semaines chez une femme de 54 ans présentant un syndrome de retard de phase. La période moyenne de sommeil se situe entre 6h et midi [138]</i>	<i>111</i>
<i>Figure 56 : Profil moyen du rythme activité-repos chez un homme de 72 ans dont le syndrome d'avance de phase s'est installé vers l'âge de 50 ans. Le réveil survient inéluctablement vers 4h du matin [138].....</i>	<i>113</i>
<i>Figure 57 : Latence d'endormissement d'insomniaques vivant de façon indépendante et traités par différentes formulations de mélatonine [153]</i>	<i>117</i>
<i>Figure 58 : Niveau d'activité de 2 groupes d'insomniaques traités par différentes formulations de mélatonine [153].....</i>	<i>118</i>
<i>Figure 59 : Durée et qualité du sommeil pendant la période de travail nocturne [159]</i>	<i>124</i>
<i>Figure 60 : Estimation de la vigilance à différents moments de la nuit [159]</i>	<i>124</i>
<i>Figure 61 : Syndrome de jet-lag évalué sur une échelle visuelle dans des groupes expérimentaux ayant voyagé d'Auckland à Londres et inversement [172]</i>	<i>126</i>
<i>Figure 62 : Evaluation de l'activité et de la fatigue chez les mêmes voyageurs [172]</i>	<i>126</i>
<i>Figure 63 : Concentrations moyennes urinaires de 6-sulfatoxymélatonine sur 24 heures chez 4 groupes de sujets [174]</i>	<i>128</i>
<i>Figure 64 : Excrétion urinaire de 6-sulfatoxymélatonine (aMT6s) chez 4 groupes de sujets [174].....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 65 : Conditionnement primaire et secondaire du Circadin®</i>	<i>133</i>
<i>Figure 66 : Conditionnement secondaire du Mélatonyl® [192]</i>	<i>140</i>
<i>Figure 67 : Conditionnements secondaires de différents compléments alimentaires à base de précurseurs de la mélatonine [193] [194] [195] [196].....</i>	<i>140</i>
<i>Figure 68 : Structure chimique de l'agomélatine [205]</i>	<i>150</i>
<i>Figure 69 : Structure chimique du LY156735 [215].....</i>	<i>154</i>

<i>Figure 70 : Structure chimique du tasimeltéon [218].....</i>	155
<i>Figure 71 : Molécule de rameltéon [223].....</i>	156
<i>Figure 72 : Evolution de la latence d'endormissement observée après l'administration de 4 ou 8 mg de rameltéon, par rapport au placebo [227]</i>	158
<i>Figure 73 : Evolution du temps total de sommeil après l'administration de 4 ou 8 mg de rameltéon, par rapport au placebo [227]</i>	158
<i>Figure 74 : Influence de la lumière et de l'obscurité sur le rythme circadien de la mélatonine [234].....</i>	162
<i>Figure 75 : Exposition à la lumière suite à un décalage horaire vers l'ouest (à gauche) ou vers l'est (à droite) [236]</i>	165
<i>Figure 76 : Exemples de lampes utilisées en lumniothérapie [237].....</i>	166

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Facteurs externes influençant la sécrétion de mélatonine [1]</i>	24
<i>Tableau II : Les différentes abréviations des récepteurs de la mélatonine</i>	38
<i>Tableau III : Principales caractéristiques des différents stades du sommeil [106]</i>	70
<i>Tableau IV : Quantification des effets indésirables en fonction de la période travaillée (en pourcentage)[137]</i>	105
<i>Tableau V : Troubles cliniques ressentis selon le sens du décalage horaire</i>	111
<i>Tableau VI : Posologies recommandées par les médecins américains en fonction des différentes indications [1]</i>	118
<i>Tableau VII : Pourcentages d'effets indésirables retrouvés chez 586 patients prenant 5 mg de mélatonine ou un placebo [178]</i>	132

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GARD P., Mélatonine et DHEA, 1^{ère} Edition, Amsterdam ; New York ; Paris [etc.] : Elsevier, 2001
- [2] KOCHER L., La glande pinéale ou épiphyse, Faculté de Lyon - Sud - PCEM2 - Extrait du cours Physiologie Dr L. Kocher, 2004, disponible sur <http://www.luminotherapy.org/doc/PinealeUniversiteLYON.pdf>, consulté le 30 avril 2011
- [3] JEANTY M., SUZENET F., GUILLAUMET G., Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR CNRS 6005, Université d'Orléans, La mélatonine : rôles biologiques et intérêts thérapeutiques, disponible sur <http://www.univorleans.fr/icoa/communications/com2006/jeanty.pdf>, consulté le 30 avril 2011
- [4] Melatonin, Martindale Thirty-sixth Edition, The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press, 2009, Vol. 1, p. 2338-2339
- [5] Mélatonine, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9latonine>, consulté le 30 avril 2011
- [6] <http://www.tokai.t.u-tokyo.ac.jp/utnl-w/0020/L-Series/16L-1.pdf>, consulté le 30 avril 2011
- [7] FAUSTINELLI I., Soleil de minuit (figure 4), disponible sur <http://hebdoblogtrotters.typepad.com/blogtrotters/ivan/index.html>, consulté le 30 avril 2011
- [8] HARRISON K., Melatonin @ 3Dchem.com, disponible sur <http://www.3dchem.com/molecules.asp?ID=285>, consulté le 30 avril 2011
- [9] GUARDIOLA-LEMAITRE B., Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : perspectives thérapeutiques, Journal de la Société de Biologie 2007, 201(1), p. 105-113.
- [10] Traitement des tumeurs de la région pinéale (TRP), disponible sur <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DMslhKHbdMsJ:www.adertu.com/traitement/+%C3%A9piphyse+lobule+de+tailles+irr%C3%A9guli%C3%A8res+pin%C3%A9alocytes&cd=3&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-a&source=www.google.fr>, consulté le 30 avril 2011
- [11] HEALTH EFFECTS: Fluoride & the Pineal Gland, disponible sur <http://www.fluoridealert.org/health/pineal/>, consulté le 30 avril 2011
- [12] Educating Educators About ABI, disponible sur <http://www.abieducation.com/binder/French/chap1.html>, consulté le 30 avril 2011
- [13] GAUVRIT J.Y., SOTO ARES G., HAMON-KERAUTRET M., BLOND S., PRUVO J.P., Imagerie des tumeurs de la région pinéale, disponible sur <http://www.em-consulte.com/article/119975>, consulté le 30 avril 2011
- [14] SIMONNEAUX V., RIBELAYGA C., Generation of the melatonin endocrine message in mammals : a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters, Pharmacological reviews, 2003, 55(2), p. 325-395
- [15] MARTIN M.T., AZPIRROZ F., MALAAGELADA J.R., Melatonin and the gastrointestinal tract, Thérapie, 1998, 53(5), p. 453-458

- [16] VANECEK J., Cellular mechanisms of melatonin action, *Physiological reviews*, 1998, 78(3), p. 687-721
- [17] ROLLAG N.D., MORGAN R.J., NISWENDEK G.D., Role of melatonin secretion in sleep, *Endocrinology*, 1978, 102(1), p. 1-8
- [18] CLAUSTRAT B., GEOFFRIAU M., BRUN J., CHAZOT G., La mélatonine : de l'hormone au médicament ?, *Pathologie Biologie*, 1996 Sept, 44 (n°7), p. 645-653.
- [19] Rythmes de l'enfant : De l'horloge biologique aux rythmes scolaires, Expertise Collective INSERM, disponible sur <http://ist.inserm.fr/basisrapports/rapport.html>, consulté le 30 avril 2011
- [20] CLAUSTRAT B., Mélatonine et rythme veille-sommeil, *Le sommeil normal et pathologique*, 2^{ème} Edition, par BILLIARD M., Paris, Masson, 1998 Sep, p. 54-65
- [21] ARENDT J., Melatonin and the pineal gland : influence on mammalian seasonal and circadian physiology, *Rev. Reprod.*, 1998, 3(1), p. 13-22
- [22] GUARDIOLA-LEMAITRE B., Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques, *Annales Pharmaceutiques Française* 2005 Nov, volume 63, p. 385-400
- [23] VAILLANCOURT C., LANOIX D., Caractérisation des récepteurs de la mélatonine dans le placenta humain, disponible sur <http://wpp01.msss.gouv.qc.ca/appl/c25/C25resultats.asp?ref=IRSC-05-06-0536&nb=999&aff=D>, consulté le 30 avril 2011
- [24] DE LEERSNYDER H., MUNNICH A., Mélatonine chez l'enfant : mise au point et approches thérapeutiques, disponible sur <http://www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/medecine/mtp/e-docs/00/03/0E/05/article.phtml>, consulté le 30 avril 2011
- [25] WALDHAUSER F., STEGER H., Changes in melatonin secretion with age and pubescence, *J. Neural. Transm. Suppl.*, 1986, 21, p. 183-197
- [26] BEST B., Melatonin, disponible sur <http://www.benbest.com/nutrceut/melatonin.html>, consulté le 30 avril 2011
- [27] DE LEERSNYDER H., DE BLOIS M.C., BRESSON J.L., SIDI D., CLAUSTRAT B., MUNNICH A., Inversion du rythme circadien de la mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis, *Rev. Neurol. (Paris)*, 2003, 159, p. 6S21-6S26
- [28] PELTIER C., Un troisième photorécepteur en vue ?, disponible sur http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/un-troisieme-photorcepteur-en-vue_26536/, consulté le 30 avril 2011
- [29] DRIJFHOUT W.F., VAN DER LINDE A.G., DEVRIES J.B., GROL C.J., WESTERINK B.H.C., Microdialysis reveals dynamics of coupling between noradrénaline release and melatonin secretion in conscious rats, *Neuroscience Lett*, 1996, 202, p. 185-188
- [30] BORJIGIN J., LI X., SNYDER S.H., The pineal gland and melatonin : molecular and pharmacologic regulation, *Annual review of pharmacology and toxicity*, 1999, 39, p. 53-65

- [31] GUPTA B.B., SPESSER R., VOLLRATH L., Molecular components and mechanism of adrenergic signal transduction in mammalian pineal gland : regulation of melatonin synthesis, *Indian J Exp Biol*, 2005 Feb, 43(2), p. 115-149
- [32] TAKAHASHI J.S., Circadian rhythms, ICER is nicer at night, *Current of Biology*, 1994, 4(2), p.165-168
- [33] PFEFFER M., MARONDE E., MOLINA C.A., KORF H.W., STEHLE J.H., Inductible cyclic AMP early repressor protein in rat pinealocytes : a highly sensitive natural reporter for regulated gene transcription, *Molecular pharmacology*, 1999, 56(2), p. 179-189
- [34] DUBREIL M., Mélatonine et récepteurs à mélatonine : implications en chronobiologie, disponible sur <http://mathias.dubreuil.free.fr/Travaux/deabib.php>, consulté le 30 avril 2011
- [35] NIF-AIDO S., TAKAHASHI J.S., Calcium modulates circadian variation in cAMP-stimulated melatonin in chick pineal cells brain, *Res.*, 1996, 716, p. 1-10
- [36] D'SOUZA T., DRYER S.E., Elevated nighttime activity of chick pineal ILOT channels requires protein synthesis, *Biol Signals*, 1997 Jul-Dec, 6(4-6), p. 212-216
- [37] TAKAHASHI J.S., Ion channels get the message, *Nature.*, 1996, 382, p. 117-118
- [38] BREZINSKI A., Melatonin in humans, *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336(3), p.186-194
- [39] CLAUSTRAT B., Mélatonine : faits et fictions, disponible sur http://www.lbmroanne.com/docs/Divers/M%E9latonine_060410_20H30.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [40] CLAUSTRAT B., BRUN J., CHAZOT G., The basic physiology and pathophysiology of melatonin, *Sleep Med. Rev.*, 2005 Feb, 9(1), p. 11-24
- [41] WEHRA T., The duration of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength, *J. Clin. Endocrinol.*, 1991, 73(6), p. 1276-1280
- [42] ZHAO Z.Y., SAN MARTIN M., TOUITOU Y., Study of control of the production of melatonin by perfusion of pineal bodies in rats, *Pathol. Biol.*, 1996, 44(3), p. 157-164
- [43] BRISMAR K., HYLANDER B., ELIASSON K., ROSSNER S., WETTERBERG L., Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system, *Acta. Med. Scand.*, 1988, 223(6), p. 525-530
- [44] ZAWILSKA J.B., NOWAK J.L., Does D4 dopamine receptor mediate the inhibitory effect of light on melatonin biosynthesis in chick retina ?, *Neurosci. Lett.*, 1994, 166, p. 203-206
- [45] HAJAK G., RODENBECK A., BANDELOW B., FRIEDRICHS S., HUETHER G., ECKART R., Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1996, 6, p. 149-153
- [46] CSERNUS V., REKASI Z., MESS B., Differences in hormone release patterns from the anterior pituitary and the pineal gland, *Acta. Biol. Hung.*, 1994, 45(2-4), p. 271-221
- [47] URSING C., WILKNER J., BRISMAR K., ROJDMARK S., Caffeine raises the serum melatonin level in healthy subjects : an indication of melatonin metabolism by cytochrome P450(CYP)1A2, *J. Endocrinol. Invest.*, 2003 May, 26(5), p.403-406

- [48] SIMONNEAUX V., KOZAK R., ARSENIJEVIC Y., PEVET P., Vasopressin potentiation of the melatonin synthetic pathway via specific V1a receptors in the rat pineal gland, *Regul. Peptides*, 1996, 61, p. 63-69
- [49] DANIEL T., TOUITOU Y., Alcohol, chronobiologie et sommeil, *Pathol. Biol.*, 2001, 49, p. 726-731
- [50] WIKNER J., ANDERSSON D.E., WETTERBERG L., ROJDMARK S., Impaired melatonin secretion in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome, *J. Intern. Med.*, 1995 Jun, 237(6), p. 571-575
- [51] KATO M., HONMA K., SHIGEMITSU T., SFUGA Y., Recovery of nocturnal melatonin concentration takes place within one week, following cessation of 50 Hz circularly polarized magnetic field exposure for six weeks, *Bioelectromagnetics*, 1994, 15(5), p. 489-492
- [52] GRAHAM C., COOK M.R., RIFFLE D.W., GERKOVICH M.M., COHEN H.D., Nocturnal melatonin levels in human volunteers exposed to intermittent 60 Hz magnetic fields, *Bioelectromagnetics*, 1996, 17, p.263-273
- [53] GRAHAM C., COOK M.R., RIFFLE D.W., Nocturnal melatonin levels during continuous magnetic field exposure, *Bioelectromagnetics*, 1997, 18, p. 166-171
- [54] GRAHAM C., COOK M.R., SASTRE A., RIFFLE D.W., GERLOVICH M.M., Multi-night exposure to 60 Hz magnetic fields : effects on melatonin and its enzymatic metabolite, *J. Pineal Res.*, 2000 Jan, 28(1), p. 1-8
- [55] TOUITOU Y., LAMBROZO J., CAMUS F., CHARBUY H., Magnetic fields and the melatonin hypothesis : a study of workers chronically exposed to 50 Hz magnetic fields, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003 Jun, 284(6), p. R1529-535
- [56] CAGNACCI A., SOLDANI R., YEN S.C.S., Contemporaneous melatonin modifies the circadian response to nocturnal bright light stimuli, *Am. J. Physiol.*, 1997, 272(241-2), p. R482-486
- [57] Homo sapiens Pathway: superpathway of melatonin degradation, disponible sur <http://biocyc.org/HUMAN/NEW-IMAGE?type=PATHWAY&object=PWY-6402&detail-level=3>, consulté le 30 avril 2011
- [58] MA X., IDLE J.R., KRAUSZ K.W., GONZALEZ F.J., Metabolism of melatonin by human cytochromes P450, *Drug Metabolism and Disposition*, 2005, 33(4), p. 489-494
- [59] MOLINARI E.J., NORTH P.C., DUBOCOVICH M.L., 2-[¹²⁵I]-iodo-5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine : a selective radioligand for the characterization of melatonin ML₂ binding sites. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 301, p. 159-168
- [60] DUBOCOVICH M.L., CARDINAL D.P., GUARDIOLA-LEMAIRE B., HAGAN R.M., KRAUSE D.N., SUGDEN D., VANHOUTTE P.M., YOCCA F.D., Melatonin receptors, *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification IUPHAR Media*, London, 1998, p. 186-193
- [61] BOUTIN J.A., Le récepteur MT3 : où en sommes-nous ?, *Journal de la Société de Biologie*, 2007, 201(1), p. 97-103
- [62] SCHUSTER C., Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : les récepteurs MT1 et MT2, *Journal de la Société de Biologie* 2007, 201(n°1), p. 85-96

- [63] DELAGRANGE P., GUARDIOLA-LEMAITRE B., Melatonin, its receptors with biological rhythms disorders, *Clin. Neuropharmacol.*, 1997, 20, p. 482-510
- [64] REPPERT M., WEAVER D.R., GODSON C., Melatonin receptors step into the light : cloning and classification of subtypes, *Trends Pharmacol. Sciences*, 1996, 17, p. 100-102
- [65] GAUER F., MASSON-PEVET M., PEVET P., Melatonin receptor density is regulated in rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei by melatonin itself, *Brain Research*, 1993 Jan, 602(1), p. 153-156
- [66] DOGHRAMJI K., Melatonin and its receptors : a new class of sleep-promoting agents, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2007 Aug 15, 3(5), p. 17-23
- [67] WITT-ENDERBY P.A., BENNETT J., JARZYNKA M.J. et al., Melatonin receptors and their regulation : biochemical and structural mechanisms, *Life Science*, 2003, 72, p. 2183-2198
- [68] SAVASKAN E., OLIVIERI G., BRYDON L., JOCKERS R., KRAUCHI K., WIRZ-JUSTICE A., MULLER-SPAHN F., Cerebrovascular melatonin mt1 receptor alterations in patients with Alzheimer's disease, *Neurosci. Lett.*, 2001 Jul 27, 308(1), p. 9-12
- [69] RAM P.T., DAI J., YUAN L., DONG C., KIEFER T.L., LAI L., HILL S.M., Involvement of the mt1 melatonin receptor in human breast cancer, *Cancer Lett.*, 2002 May 28, 179(2), p. 141-150
- [70] LETELLIER K., Récents progrès dans l'étiopathogénésie de la scoliose idiopathique de l'adolescent et nouveaux concepts moléculaires, *Médecine Sciences*, 2007 Nov, 23(11)
- [71] DUBOCOVICH M.L., LUCAS R., TAKAHASHI J., Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retinal, *Brain Res.*, 1985, 335, p. 321-325
- [72] TOSINI G., DIRDEN J., Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retinal : in vitro evidence, *Neurosci. Lett.*, 2000, 286, p. 119-122
- [73] DRAZEN D.L., NELSON R.J., Melatonin receptor subtype MT2 and not MT1 is associated with melatonin-induced enhancement of cell-mediated and humoral immunity, *Neuroendocrinology*, 2001 Sep, 74(3), p. 178-184
- [74] DUBOCOVICH M.L., MARKOWSKA M., Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals, *Endocrin.*, 2005 Jul, 27(2), p. 101-110
- [75] SAVASKAN E., AYOUB M.A., RAVID R., ANGELONI D., FRASCHINI F., MEIER F., ECKERT A., MULLER-SPAHN F., JOCKERS R., Reduced hippocampal MT2 melatonin receptor expression in Alzheimer's disease, *J. Pineal Res.*, 2005 Jan, 38(1), p. 10-16
- [76] CARDINALI D.P., GOLOMBEK D.A., ROSENSTEIN R.E., CUTRERA R.A., ESQUIFIN A.I., Melatonin site and mechanism of action : single or multiple ?, *J. Pineal. Res.*, 1997, 23, p. 32-39
- [77] NAJI L., CARILLO-VICO A., GUERRERO J.M., CALVO J.R., Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs, *Life Science*, 2004, 74(18), p. 2227-2236
- [78] BRULS E., CRASSON M., VAN REETH O., LEGROS J.J., Mélatonine II. Actions physiologiques et thérapeutiques, *Rev. Med., Liege*, 2000, 55(9), p. 862-870

- [79] DUFRENE E., Potentialités thérapeutiques de la mélatonine et de ses analogues, T. D. Pharma. Rouen, 1999, 37
- [80] SCARBERT E., GUARDIOLA-LEMAITRE B., DELAGRANGE P., Melatonin and regulation of the cardiovascular system, *Thérapie*, 1998 Sept-Oct, 53(5), p.459-465
- [81] LISSONI P., TANCINI G., BARNI S., PAOLOROSSO F., ROSSINI F., MAFFE P., DIBELLA L., The pineal hormone melatonin in hematology and its potential efficacy in the treatment of thrombocytopenia, *Recenti. Prog. Med.*, 1996, 87(12), p. 582-585
- [82] PIERPAOLI W., REGELSORI W., Le miracle de la mélatonine, 1^{ère} Edition, Paris, Laffont, 1995
- [83] LISSONI P., MEREGALLI S., NOSE-RTO L., BARNI S., TANCINI G., FOSSATI V., MAESTRONI G.J., Increased survival time in brain glioblastomas by a neuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone, *Oncology*, 1996, 53, p. 43-46
- [84] LISSONI P., TANCINI G., BARNI S., PAOLOROSSO F., ARDIZZOLA A., CONTI A., MAESTRONI G.J., Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin, *Support. Care. Cancer.*, 1997, 5, p. 126-129
- [85] VIJAYALAXMI, REITER R.J., TAN D.X., HERMAN T.S., THOMAS C.R. JR., Melatonin as a radioprotective agent : a review, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004 Jul 1, 59(3), p. 639-653
- [86] AMBROISE-THOMAS S., La mélatonine : rôle biologique, intérêt et limites de l'usage thérapeutique, T. D. Pharma. Grenoble, 1998, 7020
- [87] VOORDOUW B.C., EUSER R., VERDONK R.E., ALBERDA B.T., DE JONG F.H., DROGENDIJK A.C., FAUSER B.C., COHEN M., Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992 Jan, 74(1), p. 108-117
- [88] LEONE M., LUCIM V., D'AMICO D., GRAZZI L., MOSCHIANO F., FRASCHINI F., BUSSONE G., Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache, *Cephalalgia*, 1998 Dec, 18(10), p. 664-667
- [89] CHALLAMEL M.J., THIRION M., Nous sommes des êtres cycliques, disponible sur <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/cyclique.php>, consulté le 30 avril 2011
- [90] Sommeil, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Sommeil>, consulté le 30 avril 2011
- [91] http://lecerveau.mcgill.ca/flash/index_i.html, consulté le 30 avril 2011
- [92] RIVIERE J.P., Le sommeil une histoire à dormir debout, disponible sur http://www.doctissimo.fr/html/psychologie/bien_dormir/ps_6233_sommeil_histoire.htm, consulté le 30 avril 2011
- [93] CHALLAMEL M.J., THIRION M., Comment étudie-t-on le sommeil ?, disponible sur <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/etude.php>, consulté le 30 avril 2011
- [94] Les examens du sommeil disponible sur <http://www.reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/comment-explorer-le-sommeil>, consulté le 30 avril 2011

- [95] <http://maxime.elbaz.free.fr/presentation/presentation.html>, consulté le 30 avril 2011
- [96] Le sommeil, disponible sur <http://somnoland.e-monsite.com/rubrique.calendrier-du-sommeil.516394.html>, consulté le 30 avril 2011
- [97] Polysomnographie, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Polysomnographie>, consulté le 30 avril 2011
- [98] Apnée du sommeil, disponible sur <http://www.pq.poumon.ca/diseases-maladies/apnea-apnee/>, consulté le 30 avril 2011
- [99] Actimétrie, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Actim%C3%A9trie>, consulté le 30 avril 2011
- [100] Sommeil, disponible sur <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/sommeil-4303.html>, consulté le 30 avril 2011
- [101] PAQUEREAU J., Physiologie du sommeil normal, *La revue du Praticien*, 2007 Sept, 57, p. 1529-1541
- [102] Rythme cérébral, disponible sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Rythme_c%C3%A9r%C3%A9bral, consulté le 30 avril 2011
- [103] VECCHIERINI M.F., *Le Guide du Sommeil*, 1^{ère} Edition, Paris, John Libbey Eurotext, 1997
- [104] VION-DURY J., BLANQUET F., *Pratique de l'EEG : bases neurophysiologiques, principes d'interprétation et de prescription*, 1^{ère} Edition, Issy-les-Moulineaux, Masson, 2008
- [105] K-complex, disponible sur <http://med-fr.wyzgo.com/index.php?PageURL=articles/k/-/c/K-complex.php>, consulté le 30 avril 2011
- [106] Le réflexe myotatique et son support anatomique, disponible sur <http://svtmarcq.over-blog.com/article-le-reflexe-myotatique-et-son-support-anatomique-1ere-s-62244992.html>, consulté le 30 avril 2011
- [107] ADRIEN J., Neurobiologie du cycle veille-sommeil, *Le sommeil normal et pathologique*, 2^{ème} Edition, par BILLIARD M., Paris, Masson, 1998 Sep, p. 27-38
- [108] NAUTA W.J.H., KUYPERS N.G., Some ascending pathways in the brain stem reticular formation, *Reticular Formation of the Brain*, First Edition, by HERBERT H.J., Boston, Little Brown Cie, 1958
- [109] LIN J.S., SAKAI K., JOUVET M., Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cats, *Neuropharmacology*, 1988, 27, p. 111-122
- [110] SAKAI K., Mécanismes cholinergiques : veille et sommeil, *Etats de veille et de sommeil*, 1^{ère} Edition, par Meyer et al., Paris, Masson, 1989, p. 13-24
- [111] BERRIDGE C.W., PAGE M.E., VALENTINO R.J.J., FOOTE S.L., Effects of locus cœruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus, *Neurosci.*, 1993, 55, p. 381-393
- [112] SALLANON M., DENOYER M., KITAHAMA K., AUBERT C., GAY N., JOUVET M., Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscinol injection into the posterior hypothalamus in the cat, *Neurosci.*, 1989, 32, p. 669-683

- [113] VALATX J.L., Mécanismes du cycle veille-sommeil-rêve, Troubles de l'éveil et du sommeil, La Revue du Praticien, 1996, 46, p. 2404-2410
- [114] SAKAI K., Anatomical and physiological basis for Paradoxical Sleep, *Brain mechanisms of sleep*, First Edition, by McGINTY et al., New-York, Raven Press, 1985, p. 111-137
- [115] BESSET A., Régulation du sommeil, Troubles de l'éveil et du sommeil, La Revue du Praticien, 1996, 46, p. 2411-2415
- [116] Homéostasies des états de vigilance, disponible sur <http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/homeostasommeil.html>, consulté le 30 avril 2011
- [117] MAHE V., CHEVALIER J.F., Rôle de l'horloge biologique en pathologie humaine, La Presse médicale, 1995 Jun, 24, p.1041-1046
- [118] KRAMS B., Régulation des états de veille et de sommeil, disponible sur www.atm2.fr/.../02.04.09-RegulationDesEtatsDeVeilleEtDeSommeil-Krams.ppt, consulté le 30 avril 2011
- [119] DAUVILLIERS Y., Régulation du sommeil normal, disponible sur http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/chrono/rythme_circadien.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [120] Sommeil et médecine générale, disponible sur <http://www.sommeil-mg.net/spip/-Accueil->, consulté le 30 avril 2011
- [121] PRINGUEY D., TIBLE O., CHERIKH F., Ontogenèse des rythmes circadiens chez l'humain, L'Encéphale, 2009, Supplément 2, p. S46-S52
- [122] BENOIT O., Le sommeil normal de l'adulte : organisation et régulation, Encycl. Med. Chir., Neurologie, 1998, 17025 A10
- [123] AKERSTEDT T., GILLBERG M., The circadian variation of experimental displaced sleep, *Sleep* 4, 1981, p. 159-169
- [124] HRUBEC Z., ROBINETTE C.D., The study of human twins in medical research, *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310(7), p. 435-441
- [125] DREYFUS BRISAC C., MONOD N., The EEG of fullterm newborns and premature infants, *Handbook of EEG and clinical Neurophysiology*, First Edition, by RADERMECKER F.J., Amsterdam, Elsevier, 1975, p. 6-23
- [126] SAMSON-DOLLFUS D., Le sommeil normal de l'enfant, *Le sommeil normal et pathologique*, 2^{ème} Edition, par BILLIARD M., Paris, Masson, 1998 Sep, p. 12-26
- [127] Sommeil de l'enfant : des besoins très différents, disponible sur http://www.doctissimo.fr/html/psychologie/bien_dormir/ps_6204_sommeil_enfant_besoins.htm, consulté le 30 avril 2011
- [128] KLEITMAN N., ENGELMANN T.G., Sleep characteristics of infants, *J. Appl. Physiol.*, 1953, 6, p.269-282

- [129] CARSKADON M.A., DEMENT W.C., Sleepiness in the normal adolescent, *Sleep and its disorders in children*, First Edition, by GUILLEMINAULT C., New-York, Raven Press, 1987, p. 56-66
- [130] AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, International Classification of Sleep Disorders, *Diagnostic and Coding Manual*, 2nd Edition, by American Academy of Sleep Medicine, Wetchester, Illinois, USA, 2005
- [131] RICHARD D., SENON J.L., Traitement de l'insomnie, *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 3^{ème} Edition, par GIMENEZ F., Masson, 2008 Mar, p. 826-836
- [132] Les pathologies du sommeil, disponible sur <http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/pathologies.html>, consulté le 30 avril 2011
- [133] BLOIS R., Insomnies, Troubles de l'éveil et du sommeil, *La Revue du Praticien*, 1996, 46, p. 2416-2421
- [134] REITE M., JACKSON D., CAHOON R.L., WEIL J.V., Sleep physiology at high altitude, *Electroencephalogr., Clin. Neurophysiol.*, 1975, 38, p. 463-471
- [135] BILLIARD M., DAUVILLIERS Y., Troubles du rythme circadien veille/sommeil, *EMC Neurologie*, 2004, 1(3), p. 246-253
- [136] WEIBEL L., FOLLENIUS M., BRANDENBERGER G., Les rythmes biologiques : leur altération chez les travailleurs de nuit, *La Presse Médicale*, 1999 Fév, 28(5), p.252-257
- [137] FORET J., Troubles induits par les horaires de vie décalés, Les troubles du rythme circadien du sommeil, *Le sommeil normal et pathologique*, 2^{ème} Edition, par BILLIARD M., Paris, Masson, 1998, p. 341-350
- [138] BENOIT O., Troubles du rythme veille-sommeil, Troubles de l'éveil et du sommeil, *La Revue du Praticien*, 1996, 46, p. 2442-2447
- [139] Méridien, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9ridien>, consulté le 30 avril 2011
- [140] ARMENGAUD M., DUPUI P., Destination tropique, *Médecine Tropicale*, 2003, 63(1), p. 31-34
- [141] <http://www.evassens.com/astuces.html>, consulté le 30 avril 2011
- [142] LAGARDE D., Décalage horaire, *Médecine Tropicale*, 1997, 57 bis, p. 489-492
- [143] LOUISY F., Aspect médico-physiologiques des vols transmériidiens : le syndrome de désynchronisation du jet-lag, *Médecine Aéronautique et Spatiale*, 1999, 38(150), p. 77-78
- [144] REINBERG A., Chronobiologie médicale, chronothérapeutique, 1^{ère} Edition, Paris, Médecine Science Flammarion, 2003
- [145] TIBERGE M., Syndrome de désynchronisation lié au franchissement de fuseaux horaires, Les troubles du rythme circadien du sommeil, *Le sommeil normal et pathologique*, 2^{ème} Edition, par BILLIARD M., Paris, Masson, 1998, p. 350-356
- [146] GISQUET A., Jet-lag, chronobiologie et troubles du sommeil, *Médecine Aéronautique et Spatiale*, 1994, 38(129), p. 50-57

- [147] <http://webstern.e-monsite.com/rubrique.jetlag.1242594.html>, consulté le 30 avril 2011
- [148] WATERHOUSE J., EDWARDS B., NAVILL A. et coll., Identifying some determinants of « jet-lag » and its symptoms : a study of athletes and other travellers, *Br J., Sports Med.*, 2002, 36, p. 54-60
- [149] LOAT C.E.R., RHODES E.C., Jet-lag and Human Performance, *Sports Medicine*, 1989, 8(4), p. 226-238
- [150] MARTET G., Destination tropiques, Le jet Lag ou Syndrome de désynchronisation, *Médecine tropicale*, 1996, 56, p. 129-130
- [151] BENOIT O., Les troubles du rythme circadien veille-sommeil par échappement pathologique de ce rythme à l'influence des synchroniseurs, Les troubles du rythme circadien du sommeil, *Le sommeil normal et pathologique*, 2^{ème} Edition, par BILLIARD M., Paris, Masson, 1998, p.356-369
- [152] TREMBLAY M.C., Mélatonine, hormone de la nuit, disponible sur <http://www.servicevie.com/sante/hormones-et-metabolisme/melatonine-hormone-de-la-nuit/a/641/3>, consulté le 30 avril 2011
- [153] HAIMOV I., LAVIE P., Potential of melatonin replacement therapy in older patients with sleep disorders, *Drugs Aging*, 1995, 7(2), p. 75-78
- [154] Mélatonine, pas de miracle en vue, mais à prendre au sérieux, *La revue Prescrire*, 1998 Juin, 18(185), p. 445-455
- [155] CAJOCHEN C., KRAUCHI K., WIRZ-JUSTICE A., Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep, *J. Neuroendocrinol*, 2003 Apr, 15(4), p. 432-437
- [156] TUREK F.W., GILLETTE M.U., Melatonin, sleep, and circadian rhythms : rationale for development of specific melatonin agonist, *Sleep Med.*, 2004, 5, p. 523-32
- [157] BUSCEMI N., VANDERMEER B., PANDYA R. et al., Agency for Healthcare Research and Quality : Melatonin for treatment of sleep disorders, *Evidence Report/Technology Assessment*, 2004, 108
- [158] Melatonin, *Med. Let. Drugs Ther.*, 1995, 37, p. 111-112
- [159] ARENDT J., DEACON S., Treatment of circadian rhythm disorders melatonin, *Chronobiol. Int.*, 1997, 14(2), p. 185-204
- [160] WURTMAN R.J., Improvement of sleep quality by melatonin, *Lancet*, 1995, 346, p. 1491
- [161] ZHDANOVA I.V., Melatonin as hypnotic : pro., *Sleep medicine reviews*, 2005, 9(1), p. 51-65
- [162] GARFINKEL D., ZISAPEL N., WAINSTEIN J., LAUDON M., Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin : a new clinical approach, *Arch. Intern. Med.*, 1999 Nov 8, 159(20), p. 2456-3460
- [163] VISSERS F.H., KNIPSCHILD P.G., CREBOLDER H.F., Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics ? A discontinuation trial, *Pharm. World Sci.*, 2007 Dec, 29(6), p. 641-646

- [164] LEVI F., PATY J., CLAUSTRAT B., CUGY D., MAURY M., Mélatonine : une substance à la recherche d'un statut, Annexes du rapport sur le thème du sommeil, 2006, p. 227-231
- [165] JAN J.E., O'DONNELL M.E., Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders, *J. Pineal Res.*, 1996, 21, p. 193-199
- [166] ZISAPEL N., Circadian rhythm sleep disorders : pathophysiology and potential approaches to management, *CNS Drugs*, 2001, 14(4), p. 311-328
- [167] OLDANI A., FERINI-STRAMBI L., ZUCCONI M., STANKOV B., FRASCHINI F., SMIRNE S., Melatonin and delayed sleep phase syndrome : ambulatory polygraphic evaluation, *Neuroreport.*, 1994, 6, p. 132-134
- [168] SACK R.L., LEWY A.J., Melatonin as a chronobiotic : treatment of circadian desynchrony in night workers and the lind, *Journal of biological rhythms*, 1997, 12(6), p. 595-603
- [169] ARENDT J., SKENE D.J., MIDDLETON B. et al., Efficacy of melatonin treatment in jet-lag, shift work, and blindness, *Journal of biological rhythms*, 1997, 12(6), p. 604-616
- [170] ARENDT J., SKENE D.J., Melatonin as a chronobiotic, *Sleep medicine Reviews*, 2005, 9(5), p. 25-39
- [171] CROUGHS R.J.M., DE BRUIN T.W.A., Melatonin and jet-lag, *Neth. J. Med.*, 1996, 49, p. 164-166
- [172] PETRIE K., CONAGLEN J., THOMPSON L., CHAMBERLAIN K., Effect of melatonin on jet-lag after long haul flights, *B.M.J.*, 1989, 298, p. 705-707
- [173] SUHNER A., SCHLAGENHAUF P., HOFER L., JOHNSON R., TSCHOPP A., STEFFEN R., Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet-lag, *Aviat Space Environ Med.*, 2001 Jul., 72(7), p. 638-646
- [174] HAIMOV I., LAUDON M., ZISAPEL N., SOUROUJON M., NOF D., SHLITNER A., HERER P., TZISCHNSKY O., LAVRE P., Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people, *B.M.J.*, 1994, 309, p. 167
- [175] LEGER D., LAUDON M., ZISAPEL N., Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy, *Am. J. Med.*, 2004 Jan 15, 116(2), p. 91-95
- [176] LAMBERG L., Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain, *J.A.M.A.*, 1996, 276(13), p. 1011-1014
- [177] SCHEER F.A., CZEISLER C.A., Melatonin, sleep, and circadian rhythms, *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9(1), p. 5-9
- [178] QLIFE® MELATONIN, disponible sur <http://www.frontiernet.net/~batory/Melinfo.htm>, consulté le 30 avril 2011
- [179] La mélatonine en France, oui mais bien encadrée, disponible sur <http://blog.francetv.fr/mon-guide-sante-beaute/index.php/2009/06/09/126460-la-melatonine-en-france-oui-mais-bien-encadree>, consulté le 30 avril 2011
- [180] <http://www.cooper.fr/>, consulté le 30 avril 2011
- [181] <http://www.inresa-pharma.fr/mpup.php>, consulté le 30 avril 2011

- [182] ALLAIN P., Mélatonine, Circadin[®], Rameltéon, Rozerem[®], Agomélatine, Valdoxan[®], Thymanax[®], mélatoninomimétiques, disponible sur <http://www.pharmacorama.com/ezine/20080319200904.php>, consulté le 30 avril 2011
- [183] Lancements de médicaments : CIRCADIN, disponible sur http://www.wk-pharma.fr/mybdd/index.php?visu=37&article=37_874, consulté le 30 avril 2011
- [184] Arrêté du 26 mars 2009 portant classement sur les listes des substances vénéneuses, Journal officiel de la République Française du 7 avril 2009, édition n°82, disponible sur <http://textes.droit.org/JORF/2009/04/07/0082/0031/>, consulté le 30 avril 2011
- [185] Annexe 1, RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [186] EMEA, ASSESSMENT REPORT FOR CIRCADIN, disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [187] HAS, Commission de la transparence, Avis du 10 décembre 2008, CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée, disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [188] Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1, disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/circadin_trvs_adulte_art56_avis_has.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [189] DE LEERSNYDER H., Traitement par la mélatonine des troubles du sommeil de l'enfant, Arch. Pédiatr., 2002, 9(2), p. 190-191
- [190] Un nouveau statut qui remet les pendules à l'heure, disponible sur <http://www.quotipharm.com/Journal+Quotidien+Pharmacien/15032/Actualite-89/La+melatonine+pass+sur+liste+I+Un+nouveau+statut+qui+remet+les+pendules+a+l+heure-426926.cfm>, consulté le 30 avril 2011
- [191] Arkopharma suspend la commercialisation du *Mélatonyl*, disponible sur <http://www.destinationsante.com/Arkopharma-suspend-la-commercialisation-du-Melatonyl.html>, consulté le 30 avril 2011
- [192] Bien-être & Santé, Arkopharma suspend la commercialisation du Mélatonyl, disponible sur <http://www1.alliancefr.com/arkopharma-suspend-la-commercialisation-du-melatonyl-news520,106,7232.html>, consulté le 30 avril 2011
- [193] Somniphyt 30' (30 comprimés), disponible sur <http://www.sante-verte.com/index.php?page=produit&choix=produit&produit=22&PHPSESSID=2409c01541ff2c75ded6a9e033140583>, consulté le 30 avril 2011
- [194] <http://www.oemine.fr/produits/oemine-somni>, consulté le 30 avril 2011
- [195] http://www.dissolvurol.com/les_produits.html, consulté le 30 avril 2011
- [196] <http://www.pharma-z.com/seroxyl-p-1772.html>, consulté le 30 avril 2011

- [197] Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires, disponible sur <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2007sa0231q.pdf>, consulté le 30 avril 2011
- [198] Problèmes avec les suppléments alimentaires, disponible sur http://mhsrvweb.medhyg.ch/revues/r_article.php4?article_id=2114002&num_char=0&revue=2, consulté le 30 avril 2011
- [199] Académie nationale de Pharmacie, Ventes de médicaments à partir de sites Internet, disponible sur http://ec.europa.eu/health/files/counterf_par_trade/doc_publ_consult_200803/20_d_academie_nationale_de_pharmacie_en.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [200] CHEMLA G., Pharmacie et Internet : Législation, disponible sur http://www.acg-avocat.com/pharma_internet.html, consulté le 30 avril 2011
- [201] VERBIEST T., La commercialisation de médicaments par l'internet : quelle légalité en droit français ?, disponible sur <http://www.droit-technologie.org/actuality-722/la-commercialisation-de-medicaments-par-l-internet-quelle-legalite-e.html>, consulté le 30 avril 2011
- [202] L'achat de médicaments via Internet, disponible sur <http://www.village-justice.com/articles/achat-medicaments-internet,632.html>, consulté le 30 avril 2011
- [203] Achats sur Internet : la douane vous informe, disponible sur <http://www.douane.gouv.fr/page.asp?id=3347>, consulté le 30 avril 2011
- [204] Melatonine 1mg 120, disponible sur <http://www.superhormones.com/fr--Melatonine-1-mg-120--Supplementation-hormonale--H009>, consulté le 30 avril 2011
- [205] Agomélatine, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Agom%C3%A9latine>, consulté le 30 avril 2011
- [206] MARTINET L., GUARDIOLA-LEMAITRE B., MOCAER E., Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependant, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1996, 54(4), p. 713-718
- [207] REDMAN J.R., GUARDIOLA-LEMAITRE B., BROWN M., DELAGRANGE P., ARMSTRONG S.M., Dose dependent effects of S-20098, a melatonin agonist, on direction of re-entrainment of rat circadian activity rhythms, *Psychopharmacology*, 1995 Apr, 118(4), p. 385-390
- [208] ARMSTRONG S.M., MAC NULTY O.W., GUARDIOLA-LEMAITRE B., REDMAN J.R., Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS), *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1993, 46(1), p.45-49
- [209] VAN REETH O., OLIVARES E., TUREK F.W., GRANJON L., MOCAER E., Resynchronisation of a diurnal rodent circadian clock accelerated by a melatonin agonist, *Neuroreport*, 1996, 9(8), p. 1901-1905
- [210] GRASSI-ZUCCONI G., SEMPREVIVO M., MOCAER E., KRISTENSSON K., BENTIVOGLIO M., Melatonin and its new agonist S-20098 restore synchronized sleep fragmented by experimental trypanosome infection in the rat, *Brain Research Bulletin*, 1996, 39(2), p. 63-68

- [211] KRAUCHI K., CAJOCHEN C., MORI D., GRAW P., WIRZ-JUSTICE A., Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature, *American Journal of Physiology*, 1997, 41(4), p. RI178-RI188
- [212] CAJOCHEN C., KRAUCHI K., MORI D., GRAW P., WIRZ-JUSTICE A., Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis, *Am. J. Physiol.*, 1997 Apr, 272(4), p. RI189-RI196
- [213] Sérotonine, disponible sur <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php>, consulté le 30 avril 2011
- [214] HAS, Commission de transparence, Valdoxan 25mg, comprimé pelliculé, disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/valdoxan_-_ct-6808.pdf, consulté sur 30 avril 2011
- [215] File:LY-156735.png, disponible sur <http://en.wikipedia.org/wiki/File:LY-156735.png>, consulté le 30 avril 2011
- [216] NICKELSEN T., SAMUEL A., VEJVODA M., WENZEL J., SMITH B., GERZER R., Chronobiotic effects of the melatonin agonist LY 156735 following a simulated 9h time shift : results of a placebo-controlled trial, *Chronobiology international*, 2002, 19(5), p. 915-936
- [217] KOSTER-VAN HOFFEN G.C., MIRMIRAN M., BOS N.P.A., WITTING W., DELAGRANGE P., GUARDIOLA-LEMAITRE B., Effects of a novel melatonin analog on circadian rhythms of body temperature and activity in young, middle-aged, and old rats, *Neurobiology of Aging*, 1993, 14, p. 565-569
- [218] Tasimelteon, disponible sur <http://www.absoluteastronomy.com/topics/Tasimelteon>, consulté le 30 avril 2011
- [219] RAJARATNAM S.M., POLYMEROPOULOS M.H., FISCHER D.M., SCOTT C.H., BIRZNIEKS G., KLIERMAN E.B., The melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift : two randomised controlled multicenter trials, *The Lancet*, 2009 Feb, 373, p. 482-491
- [220] Le tasimelteon semble efficace dans l'insomnie transitoire liée à un décalage horaire, disponible sur <http://www.apmnews.com/story.php?numero=184621>, consulté le 30 avril 2011
- [221] Tasimeltéon, agoniste des récepteurs de la mélatonine dans le traitement de l'insomnie, disponible sur <http://www.pharmacorama.com/ezine/20090210182348.php>, consulté le 30 avril 2011
- [222] NANCY L. B., KAREN L.D., Ramelteon for the treatment of insomnia, *Clinical Therapeutics*, 2006, 28(10), p. 1540-1555
- [223] File:Ramelteon Formulae.png, disponible sur http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ramelteon_Formulae.png?uselang=de, consulté le 30 avril 2011
- [224] PANDI-PERUMAL S.R., CARDINALI D.P., Melatonin : from molecules to therapy, New-York, Nova Science Publishers, 2007
- [225] ERMAN M., SEIDEN D., ZAMMIT G., SAINATI S., ZHANG J., An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia, *Sleep Med.*, 2006, 7, p. 17-24

- [226] ZAMMIT G., ERMAN M., WANG-WEIGAND S., ZHANG J., ROTH T., Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia, *J. Clin. Sleep Med.*, 2007
- [227] ROTH T., SEIDEN D., SAINATI S., WANG-WEIGAND S., ZHANG J., ZEEP P., Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia, *Sleep Med.*, 2006, 7, p. 312-318
- [228] FDA Approvals: Rozerem, Synera, Avelox IV, disponible sur <http://www.medscape.com/viewarticle/509602>, consulté le 30 avril 2011
- [229] RICHARDSON G.S., WANG-WEIGAND S., SAINATI S., DEMISSIE S., Long-term effects of ramelteon on endocrine function in patients with chronic insomnia in a double-blind, placebo-controlled phase III study, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006, 79, p. 68
- [230] RICHARDSON G.S., WANG-WEIGAND S., ZHANG J., DEMICCO M., Long-term safety of ramelteon treatment in adults with chronic insomnia, *Sleep.*, 2006, 29(suppl), p. A233
- [231] WITHDRAWAL ASSESSMENT REPORT FOR Ramelteon Takeda Global Research and Development Centre (Europe) LTD, EMEA, 2008 Oct, disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500064663.pdf, consulté le 30 avril 2011
- [232] REYNOLDSON J.N., ELLIOT E.S., NELSON L.A., Ramelteon : a novel approach in the treatment of insomnia, *Ann. Pharmacother.*, 2008 Sep., 42(9), p. 1262-1271
- [233] Luminothérapie, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Luminoth%C3%A9rapie>, consulté le 30 avril 2011
- [234] LEGER D., GRONFIER C., Le rôle de la lumière et de l'absence de lumière sur les rythmes veille-sommeil, Annexes du rapport sur le thème du sommeil, 2006, p. 214-226
- [235] POIRRIER R., Photothérapie photopériodique et troubles du rythme veille-sommeil, *Rev. Neurol. (Paris)*, 2001, 157(11Pt2), p. 5S140-5S144
- [236] FREYHEIT S., La luminothérapie et ses principales applications, T. D. Pharma. Nancy 1, 2009
- [237] http://www.aromaclar.ch/lumino_location.php, consulté le 30 avril 2011

Nom – Prénoms : MÉNARD Céline, Jeannine, Monique, Marie

Titre de la thèse : Mélatonine, agonistes mélatoninergiques et luminothérapie dans les troubles du sommeil et du décalage horaire

Résumé de la thèse :

La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale. Sa sécrétion nocturne présente des variations en fonction des individus, de l'âge, des saisons,... De plus, la lumière est le principal modulateur du rythme endogène de cette dernière. Ainsi dans certaines situations comme le travail posté ou les voyages transméridiens les modifications des synchroniseurs externes perturbent-elles la synthèse de mélatonine, et entraînent alors des troubles du sommeil. De même, en cas d'avance ou de retard de phase, des variations similaires sont observées. Or l'apport de mélatonine exogène permet d'obtenir une resynchronisation, et semble donc être une thérapeutique intéressante dans le traitement des troubles décrits précédemment. Son utilisation ponctuelle à faible dose permet de pallier le manque d'information sur les effets indésirables susceptibles d'apparaître suite à une utilisation à long terme. Toutefois, étant donné que cette molécule a une demi-vie courte et qu'elle n'est pas brevetable en l'état, les laboratoires pharmaceutiques s'intéressent préférentiellement à la recherche d'agonistes mélatoninergiques. D'autre part, la luminothérapie longtemps laissée de côté, est à nouveau reconnue comme pouvant jouer un rôle intéressant dans le traitement de certains troubles du sommeil. En France, la mélatonine a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché sous le nom de Circadin*. Cependant, il est relativement facile de s'en procurer sans prescription médicale sur Internet, ce qui n'est pas sans présenter quelques dangers, liés notamment aux différences de législation entre les pays.

MOTS CLÉS : MÉLATONINE, RYTHME CIRCADIEN, TROUBLES DU SOMMEIL,
DÉCALAGE HORAIRE, AGONISTE MÉLATONINERGIQUE,
LUMINOTHÉRAPIE.
