

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 juin 2020 à POITIERS

Par Monsieur MALHOUROUX Jonathan

Né le 19 novembre 1988 à Saint-Michel (16)

**Impact de la mélatonine sur le rythme veille/sommeil et sa place dans
l'arsenal thérapeutique contre l'insomnie**

Composition du jury :

Président :

Monsieur François SEGUIN, Professeur des universités en Biophysique & Biomathématiques

Membres :

Monsieur Denis SARROUILHE, Professeur des universités en Physiologie

Madame Marie DEFRETIERE, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse :

Madame Agnès RIOUX BILAN, Maître de conférences en Biochimie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 juin 2020 à POITIERS

Par Monsieur MALHOUROUX Jonathan

Né le 19 novembre 1988 à Saint-Michel (16)

**Impact de la mélatonine sur le rythme veille/sommeil et sa place dans
l'arsenal thérapeutique contre l'insomnie**

Composition du jury :

Président :

Monsieur François SEGUIN, Professeur des universités en Biophysique & Biomathématiques

Membres :

Monsieur Denis SARROUILHE, Professeur des universités en Physiologie

Madame Marie DEFRETIERE, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse :

Madame Agnès RIOUX BILAN, Maître de conférences en Biochimie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

REMERCIEMENTS

Au professeur François Seguin, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre implication de tous les instants dans cette formation parfois longue et difficile ainsi que pour votre compréhension. Je vous dois beaucoup.

A ma directrice de thèse, Agnès Rioux Bilan, pour avoir si rapidement accepté de diriger ma thèse malgré vos nombreux projets déjà engagés. Merci pour votre intérêt pour mon sujet, pour vos précieux conseils et pour votre patience. Nos échanges ont toujours été très enrichissants.

Au professeur Denis Sarrouilhe, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury. Je vous remercie sincèrement pour la qualité de vos enseignements tout au long de ces études.

A toi Marie, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Tu as toute ma reconnaissance et merci pour tous tes conseils avisés au comptoir. Travailler avec toi est réellement intéressant !

A toute l'équipe de la pharmacie Mathieu, un grand merci à vous toutes pour toutes ces années passées ensemble, j'ai beaucoup appris à votre contact. Merci pour la bonne humeur quotidienne même quand tout n'était pas rose, merci pour tous les conseils et le soutien apportés. Merci également pour toutes les gourmandises dégustées ! Je ne vous oublierai jamais.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Demi-Lune, nous n'avons pas énormément travaillé ensemble mais ce fut toujours très plaisant et dans la bonne humeur (mention spéciale à Françoise) !

A toute l'équipe de la pharmacie Boudet, merci pour votre soutien et vos encouragements.

A ma belle-famille,

A ma famille,

A mes grands-parents, je vous dédie cette thèse, j'aurai aimé pouvoir vous avoir à mes côtés bien plus longtemps et partager avec vous le bonheur d'être enfin diplômé.

A mon frère David et ma sœur Christelle, qui m'ont toujours témoigné leur amour et leur soutien tout au long de ces années. Puissiez-vous être fiers de votre petit frère !

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel durant toutes ces années et pour vos sacrifices. Vos valeurs sont les miennes et je vous dédie également cette thèse, avec tout mon amour.

A tous mes amis et plus particulièrement Aurélien, Julie et Anthony, merci d'être ce que vous êtes, pour votre soutien et votre aide et merci pour toutes ces soirées endiablées de rami.

Enfin, à toi Tiffany, merci pour ton amour que tu me témoignes au quotidien, pour ton soutien sans faille, ton humour décapant et surtout pour ton aide si précieuse lors de l'élaboration de cette thèse, je n'y serai pas arrivé sans toi...merci.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLES.....	5
LISTE DES ANNEXES	5
ABRÉVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	10
PARTIE 1 : LE SOMMEIL ET SES TROUBLES.....	11
1. Sommeil normal.....	11
1.1. Généralités.....	11
1.2. Physiologie du sommeil.....	11
1.2.1. Généralités	11
1.2.2. Sommeil lent	12
1.2.3. Sommeil paradoxal.....	15
1.3. Régulation du sommeil.....	15
1.3.1. Régulation homéostatique	16
1.3.2. Régulation circadienne.....	16
1.3.3. Donneurs de temps.....	17
2. Troubles du sommeil.....	19
2.1. Introduction	19
2.2. Insomnies	20
2.2.1. Définition	20
2.2.2. Épidémiologie	21
2.2.3. Différents types d'insomnie chez l'adulte	23
2.2.4. Insomnie de l'enfant et de l'adolescent	28
2.2.4.1. Sommeil normal.....	28
2.2.4.2. Différents types d'insomnie	30
2.2.5. Insomnie de la personne âgée.....	33
2.2.6. Diagnostic de l'insomnie	36
2.3. Troubles du rythme circadien du sommeil.....	39
2.3.1. Introduction.....	39
2.3.2. Syndrome d'avance de phase.....	42
2.3.3. Syndrome de retard de phase.....	42
2.3.4. Syndrome en libre-cours	44
2.3.5. Rythme veille-sommeil irrégulier.....	45
2.3.6. Syndrome du décalage horaire (jet-lag).....	46

2.3.7.	Travail posté.....	49
PARTIE 2 : LA MELATONINE ENDOGENE		52
1.	Pharmacologie.....	52
1.1.	Histoire de la mélatonine	52
1.2.	Biosynthèse	53
1.3.	Contrôle de la biosynthèse.....	55
1.3.1.	Acheminement de l'information photique.....	55
1.3.2.	Rôle de la noradrénaline.....	56
1.3.3.	Rôle du calcium.....	59
1.3.4.	Influence de la lumière	59
1.4.	Variabilité des profils plasmatiques de la mélatonine	61
1.4.1.	Selon l'âge	61
1.4.2.	Selon la saison.....	62
1.4.3.	Selon l'heure de la journée.....	63
1.4.4.	Selon l'individu	64
1.5.	Facteurs pouvant influencer la sécrétion.....	66
1.6.	Catabolisme	67
1.7.	Récepteurs mélatoninergiques	69
1.7.1.	Découverte et nomenclature	69
1.7.2.	Structure et localisation	70
1.7.3.	Transduction du signal de la mélatonine.....	73
1.7.4.	Densité des récepteurs mélatoninergiques	74
1.7.5.	Rôle physiologique des récepteurs mélatoninergiques	75
2.	Propriétés physiologiques de la mélatonine.....	76
2.1.	Propriété antioxydante.....	76
2.2.	Propriété anticancéreuse	78
2.3.	Rôle dans la dépression	79
2.4.	Action immunomodulatrice	80
2.5.	Propriété antiépileptique.....	81
2.6.	Effet sur la longévité.....	81
2.7.	Rôle en cardiologie.....	82
2.8.	Rôle en endocrinologie.....	83
PARTIE 3 : L'UTILISATION DE LA MELATONINE COMME ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE		85
1.	Caractéristiques des différentes formes de la mélatonine	85
1.1.	Mode d'administration	85
1.2.	Pharmacocinétique	85

1.3.	Interactions médicamenteuses	86
1.4.	Effets indésirables	87
1.5.	Toxicologie.....	88
1.6.	Contre-indications	88
1.7.	Législation	89
2.	La mélatonine dans la prise en charge de l'insomnie	90
2.1.	Dans l'insomnie aiguë.....	90
2.1.1.	Chez l'adulte.....	90
2.1.1.1.	Stratégie générale de prise en charge	90
2.1.1.2.	La mélatonine à la place des hypnotiques ?.....	93
2.1.2.	Chez la personne âgée	94
2.1.2.1.	Approche non pharmacologique	94
2.1.2.2.	Approche pharmacologique	95
2.1.3.	Chez l'enfant et l'adolescent	96
2.2.	Dans l'insomnie chronique	97
2.2.1.	Chez l'adulte	97
2.2.1.1.	Un traitement de choix : la TCC.....	97
2.2.1.2.	La mélatonine en renfort de la TCC ?	99
2.2.2.	Chez la personne âgée	100
2.2.3.	Chez l'enfant et l'adolescent	101
2.2.3.1.	Approche générale	101
2.2.3.2.	La mélatonine, une réponse partielle à deux pathologies	102
2.2.3.3.	Traitement de l'insomnie de l'adolescent	103
2.3.	Sevrage des hypnotiques	104
2.3.1.	Principes généraux	104
2.3.2.	La mélatonine comme produit de substitution.....	106
CONCLUSION.....		108
ANNEXES.....		109
REFERENCES		136
ARTICLES SCIENTIFIQUES		136
LIVRES		141
WEBOGRAPHIE.....		142
DIVERS.....		145
SERMENT DE GALIEN.....		148
RESUME.....		149

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Infographie illustrant les différents stades du sommeil et de l'éveil via EEG	13
Figure 2 : États et stades de sommeil	14
Figure 3 : Influence du rythme de la température corporelle sur le rythme veille/sommeil ...	18
Figure 4 : Influence de l'activité physique sur le rythme circadien de la température corporelle	19
Figure 5 : Proportion de Français souffrant d'insomnie chronique en 2017.....	22
Figure 6 : Les différents cycles de sommeil selon l'âge de l'enfant	28
Figure 7 : Comparaison entre l'hypnogramme du jeune adulte et de la personne âgée.....	34
Figure 8 : Courbe de réponse de phase à la lumière.....	41
Figure 9 : Modification de la sécrétion endogène de mélatonine après administration de mélatonine selon une courbe de réponse de phase (PRC)	41
Figure 10 : Coupe du cerveau montrant la localisation de la glande pinéale (épiphyse) dans le diencephale.....	52
Figure 11 : Biosynthèse de la mélatonine à partir du tryptophane	54
Figure 12 : Acheminement de l'information photique de la rétine à la glande pinéale	56
Figure 13 : Schéma général de régulation de la biosynthèse de mélatonine dans la glande pinéale du rongeur	57
Figure 14 : Influence de la lumière sur le profil plasmatique de la mélatonine selon le moment d'exposition.....	60
Figure 15 : Évolution du taux de mélatonine au cours de la vie.....	62
Figure 16 : Étude comparée du taux de sécrétion de mélatonine chez le sujet jeune et âgé, selon la saison	63
Figure 17 : Profil circadien des concentrations de mélatonine plasmatique, la partie rose étant la période d'obscurité.....	64
Figure 18 : Comparaison du profil plasmatique de mélatonine de 3 individus différents (S1, S2, S3) à 1 semaine d'intervalle (a et b).....	65
Figure 19 : Schéma du catabolisme de la mélatonine.....	68
Figure 20 : Structure du récepteur MT_1	71
Figure 21 : Schéma général des voies de signalisation des récepteurs MT_1 et MT_2	73

LISTE DES TABLES

<i>Table 1. Principales catégories des troubles du sommeil selon l'ICSD-3</i>	20
<i>Table 2. Adaptation française du « BEARS SLEEP SCREENING TOOL » utilisé pour le diagnostic des troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent</i>	33
<i>Table 3. Critères de sévérité de l'insomnie</i>	38

LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Modèle cognitivo-comportemental de l'insomnie primaire.</i>	109
<i>Annexe 2 : Critères diagnostiques des insomnies selon l'ICSD-2 (2004)</i>	110
<i>Annexe 3 : Agenda du sommeil</i>	114
<i>Annexe 4 : Questionnaire de matinalité/vespéralité permettant de définir le chronotype d'un individu</i>	116
<i>Annexe 5 : Questionnaire de somnolence d'Epworth</i>	120
<i>Annexe 6 : Index de sévérité de l'insomnie (ISI)</i>	121
<i>Annexe 7 : Auto-questionnaire QD2A de Pichot</i>	122
<i>Annexe 8 : Questionnaire abrégé de Beck</i>	124
<i>Annexe 9 : Échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)</i>	127
<i>Annexe 10 : Index de qualité du sommeil de Pittsburgh</i>	129
<i>Annexe 11 : Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB)</i>	135

TOUTES LES FIGURES, TABLES ET ANNEXES NON CREEES PAR MOI-MEME SONT LIBRES DE DROIT OU ONT FAIT L'OBJET D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'UTILISATION A L'AUTEUR OU L'EDITEUR

ABRÉVIATIONS

[¹²⁵ I]Mel :	2-[¹²⁵ I]iodomélatonine
μV :	Microvolt
5-HTP :	5-hydroxytryptophane
AA-NAT :	Arylalkylamine N-acétyltransférase
AASM :	American Academy of Sleep Medicine
AC :	Adénylyl-cyclase
ACTH :	Adreno corticotrophic hormone
ADNc :	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AFMK :	N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMK :	N1-acétyl-5-méthoxykynuramine
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
ATP :	Adénosine triphosphate
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
BKCa :	Calcium-activated potassium channel
BZDs :	Benzodiazépines
CaMK :	Calmoduline kinase
CAT :	Catalase
Cati :	Collecte assistée par téléphone et informatique
CBP :	CREB binding protein
CIM-10 :	Classification Internationale des Maladies, 10 ^e édition
CLOCK :	Circadian locomotor Output Cycles Kaput
CNRS :	Centre National de la Recherche Scientifique
CRE :	cAMP response element
CREB :	cAMP response element binding protein
CYP450 1A2 :	Cytochrome P450 1A2
DAG :	Diacylglycérol
DGCCRF :	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DL50 :	Dose létale 50 %
DLMO :	Dim light melatonin onset

DMSO :	Diméthyl sulfoxyde
DRE :	Downstream repressor element
DREAM :	Downstream regulatory element antagonist modulator
DSM-5 :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 ^e édition
DTMs :	Domaines transmembranaires
EEG :	Electroencéphalogramme
EMG :	Electromyogramme
EOG :	Electro-oculogramme
ER :	Récepteurs aux œstrogènes
ERK1/2 :	Extracellular signal-regulated kinase
FSH :	Follicle stimulating hormone
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
GC :	Guanylate cyclase
GCS :	Ganglions cervicaux supérieurs
GDP :	Guanosine diphosphate
G _i :	G inhibitrice
GM-CSF :	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
GMPc :	Guanosine monophosphate cyclique
GnRH :	Gonadotropin releasing hormone
GPX :	Glutathion peroxydase
GRP :	Gastrin-releasing peptide
Gs :	G stimulatrice
GTP :	Guanosine triphosphate
HAD :	Hospital anxiety and depression scale
HAS :	Haute Autorité de Santé
HIOMT :	Hydroxy-indole-O-méthyltransférase
Hz :	Hertz
ICER :	Inducible cAMP early repressor
ICSD-3 :	International Classification of Sleep Disorders, 3 ^e édition
IFN :	Interféron
IL :	Interleukine
INSERM :	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INSV :	Institut National du Sommeil et de la Vigilance
IP3 :	Inositol-1,4,5-triphosphate
ISI :	Index de sévérité de l'insomnie
IUPHAR :	International Union of Basic and Clinical Pharmacology

Kir3 :	Inward rectifier potassium channels
LH :	Luteinizing hormone
LP :	Libération prolongée
M :	Mole par litre
MA :	Maladie d'Alzheimer
MEK1/2 :	Mitogen-activated protein kinase
mg :	Milligramme
MGEN :	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
mL :	Millilitre
mm Hg :	Millimètre de mercure
mm :	Millimètre
MP :	Maladie de Parkinson
MPJS :	Mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil
MPTP :	Mitochondrial Permeability Transition Pore
MRR :	Melatonin related-receptor (GPR50)
NAS :	N-acétylsérotinine
NAT :	N-acétyltransférase
NE :	Norépinéphrine
NIML :	Noyaux intermédiolatéraux de la moelle épinière
NK :	Natural killer
NPV :	Noyaux paraventriculaires
NSC :	Noyaux suprachiasmatiques
O ₂ :	Dioxygène
ORL :	Oto-rhino-laryngologiste
PER :	Period
pg :	Picogramme
PGF _{2α} :	Prostaglandine F _{2α}
PIP ₂ :	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
PKA :	Protéine kinase A
PKC :	Protéine kinase C
PKG :	Protéine kinase G
PLC :	Phospholipase C
PLC-β :	Phospholipase C-β
PRC :	Courbe de réponse de phase
QR2 :	Quinone réductase 2
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit

RCPG :	Récepteur couplé à une protéine G membranaire
REM :	Rapid Eye Movement
RGO :	Reflux gastro-œsophagien
ROOH :	Hydroperoxyde
ROR :	Retinoid orphan receptor
ROS :	Reactive oxygen species (espèces réactives de l'oxygène)
RTU :	Recommandation Temporaire d'Utilisation
RZR :	Rétinoid Z receptor
SAS :	Syndrome d'apnées du sommeil
SFRMS :	Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil
SFTG :	Société pour la Formation Thérapeutique du Généraliste
SJSR :	Syndrome des jambes sans repos
SOD :	Superoxyde dismutase
TCC :	Thérapie comportementale et cognitive
TDAH :	Trouble déficit attentionnel avec hyperactivité
Th :	T helper
TNF- α :	Tumor necrosis factor
TPH :	Tryptophane hydroxylase
TSA :	Trouble du spectre autistique
TSH :	Thyroid-stimulating hormone
VEGF :	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIP :	Vasoactive intestinal peptide
VP :	Vasopressine

INTRODUCTION

« Bonjour, auriez-vous quelque chose pour dormir ? » ; « Bonsoir, une boîte de Donormyl® s'il vous plaît ». Voici deux exemples parmi d'autres de questions que nous entendons régulièrement au comptoir. À l'heure actuelle, les troubles du sommeil sont un problème majeur de santé publique mais ne sont malheureusement pas pris en charge comme ils le devraient. Nous trouvons au premier plan les troubles du rythme circadien et les insomnies, avec un impact plus important chez les plus âgés. Toutefois, la catégorie des 18-34 ans n'est pas épargnée, les causes étant multiples, le stress et l'anxiété en tête de liste.

Certains patients viennent ainsi spontanément à l'officine en quête du traitement miracle qui leur permettra enfin de dormir, d'autres viennent régulièrement chercher le même traitement depuis plusieurs mois voire plusieurs années. Malgré une baisse de la consommation des somnifères depuis 2000, la France se situe toujours sur le podium au niveau européen.

Un traitement potentiel de ces troubles du sommeil a émergé ces dernières années, la mélatonine. Il s'agit d'une hormone endogène que nous produisons majoritairement la nuit et qui donne le tempo à notre rythme circadien veille/sommeil. C'est donc tout naturellement que depuis sa découverte, elle a été le sujet de nombreuses études. Elle existe désormais sous forme de médicament mais également dans des compléments alimentaires, accompagnée ou non de plantes médicinales. La demande a explosé au comptoir ces dernières années dans un contexte où les benzodiazépines et apparentés constituent toujours le traitement de référence de ces troubles. Cette thèse a pour but d'évaluer les bénéfices potentiels de la mélatonine dans les troubles du sommeil et en particulier l'insomnie, en gardant à l'esprit les protocoles de prise en charge existants.

Dans une première partie, nous allons nous pencher sur le sommeil et mettre en lumière ses mécanismes généraux, nous aborderons les troubles du rythme circadien et l'usage de la mélatonine sur ceux-ci.

Dans une seconde partie, nous nous consacrerons à la mélatonine endogène, de sa synthèse jusqu'à ses nombreuses propriétés avérées ou supposées.

Dans la dernière partie, nous présenterons les protocoles généraux de prise en charge de l'insomnie selon différentes catégories de population et nous confronterons dans chaque cas l'apport de la mélatonine par rapport aux traitements existants.

Partie 1 : Le sommeil et ses troubles

1. Sommeil normal

1.1. Généralités

Le sommeil est un sujet majeur de préoccupation depuis plusieurs années voire plusieurs décennies. Nous passons près d'un tiers de notre vie à dormir et la qualité du sommeil a un énorme impact sur la qualité de vie de manière générale. Ainsi, le sommeil est lié de près ou de loin à diverses fonctions biologiques de notre corps, telles que la mémoire et l'apprentissage, le métabolisme mais aussi l'immunité (W1; W2). Le sommeil est également impliqué dans la prévention de risques divers pour la santé tels que le cancer, l'obésité, les maladies cardiovasculaires et les accidents.

En France, 1 personne sur 3 est concernée par un trouble du sommeil et les Français dorment 1h30 de moins qu'il y a 50 ans (W1). Le sommeil est dépendant de plusieurs facteurs dont le stress, le différentiel entre l'horaire de lever la semaine et le week-end, l'activité physique, l'exposition à la lumière, etc.

D'après une enquête menée par OpinionWay pour l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV) conjointement avec la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN) en 2019, 34 % des Français auraient moins d'une heure d'activité physique par semaine et il y aurait 3 fois plus de personnes somnolentes chez ces sédentaires que chez le reste des Français (14 % contre 5 %). De plus, les Français qui sortent plus d'une heure par jour en semaine et le week-end seraient les plus satisfaits de leur sommeil (W3). Les écrans ont également un impact sur le sommeil et malgré cela, 9 Français sur 10 vont sur internet tous les soirs pour diverses raisons ou regardent la télévision, parfois jusque dans le lit. Stopper les écrans une heure avant le coucher améliorerait pourtant la qualité du sommeil (W3).

1.2. Physiologie du sommeil

1.2.1. Généralités

Le sommeil correspond à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Ainsi, durant l'éveil, on enregistre une activité électrique cérébrale par électroencéphalogramme (EEG) rapide (> 20 Hertz (Hz)) et de faible amplitude (50 microvolts (μV)). Puis viennent les signes précurseurs du sommeil à savoir les bâillements, des clignements de paupières et une inattention à l'environnement (W4).

L'endormissement et le sommeil calme se caractérisent par la fermeture des paupières,

l'immobilité et le ralentissement progressif des fonctions végétatives à savoir la respiration, la fréquence cardiaque, la température et le tonus musculaire. L'EEG nous permettra de définir 3 stades qui composent le sommeil lent, ce dernier pouvant durer de 60 à 75 minutes (W4).

Le sommeil lent laisse ensuite place au sommeil paradoxal avec des signes de sommeil profond (atonie musculaire et seuils d'éveil élevés) et des signes d'éveil (EEG rapides, mouvement oculaires et respiration irrégulière). Certains signes sont continus durant toute la durée du sommeil paradoxal (l'activité EEG rapide et l'atonie musculaire) et d'autres intermittents (le mouvement des yeux et des extrémités des membres). Le sommeil paradoxal dure entre 15 et 20 minutes et se trouve être le moment privilégié pour le rêve (il est toutefois possible de rêver à d'autres stades mais il sera plus difficile de s'en souvenir) (W1; W4).

Ainsi, un cycle de sommeil dure entre 60 et 120 minutes avec une moyenne de 90 minutes. Le sommeil, lui, correspond à une succession de 3 à 6 de ces cycles. La première moitié du sommeil est particulièrement riche en sommeil lent profond (stade 3) alors que la seconde moitié s'articule autour d'une alternance entre sommeil lent léger (stade 1 et 2) et sommeil paradoxal. Nous allons maintenant détailler les différents stades du sommeil (W4).

1.2.2. Sommeil lent

Il existe un examen permettant d'étudier les différentes phases du sommeil, appelé polysomnographie. Cet examen permet d'obtenir un hypnogramme, qui lui-même correspond à un enregistrement de plusieurs paramètres, que l'on obtient à l'aide d'électrodes placées au niveau du crâne, des paupières, du menton et d'autres parties du corps comme le thorax. Ces paramètres sont l'activité cérébrale évaluée *via* l'EEG, le tonus musculaire évalué *via* l'électromyogramme (EMG) et les mouvements oculaires évalués *via* l'électro-oculogramme (EOG). On enregistrera également la fréquence cardiaque, le rythme respiratoire, les mouvements des jambes, la saturation sanguine en oxygène et les ronflements, ces paramètres permettant de déceler plusieurs types de troubles du sommeil (W1).

Durant les 30 premières minutes vont se succéder les 3 stades du sommeil lent, avec un EEG qui nous montre des ondes dont la fréquence diminue mais dont l'amplitude augmente progressivement (W5).

Sur la *figure 1*, on observe un état de veille qui précède le stade 1 du sommeil lent, lui-même étant un stade de transition éveil-sommeil. Le sujet passe donc du stade de veille active (activité électrique de fréquence élevée et de faible amplitude) à cet état de veille passive. Durant ce stade, les yeux sont fermés et le sujet est détendu. L'EEG nous permet de distinguer l'apparition d'ondes de repos appelées ondes alpha, de fréquence plus faible (8 à 12 Hz) (W2).

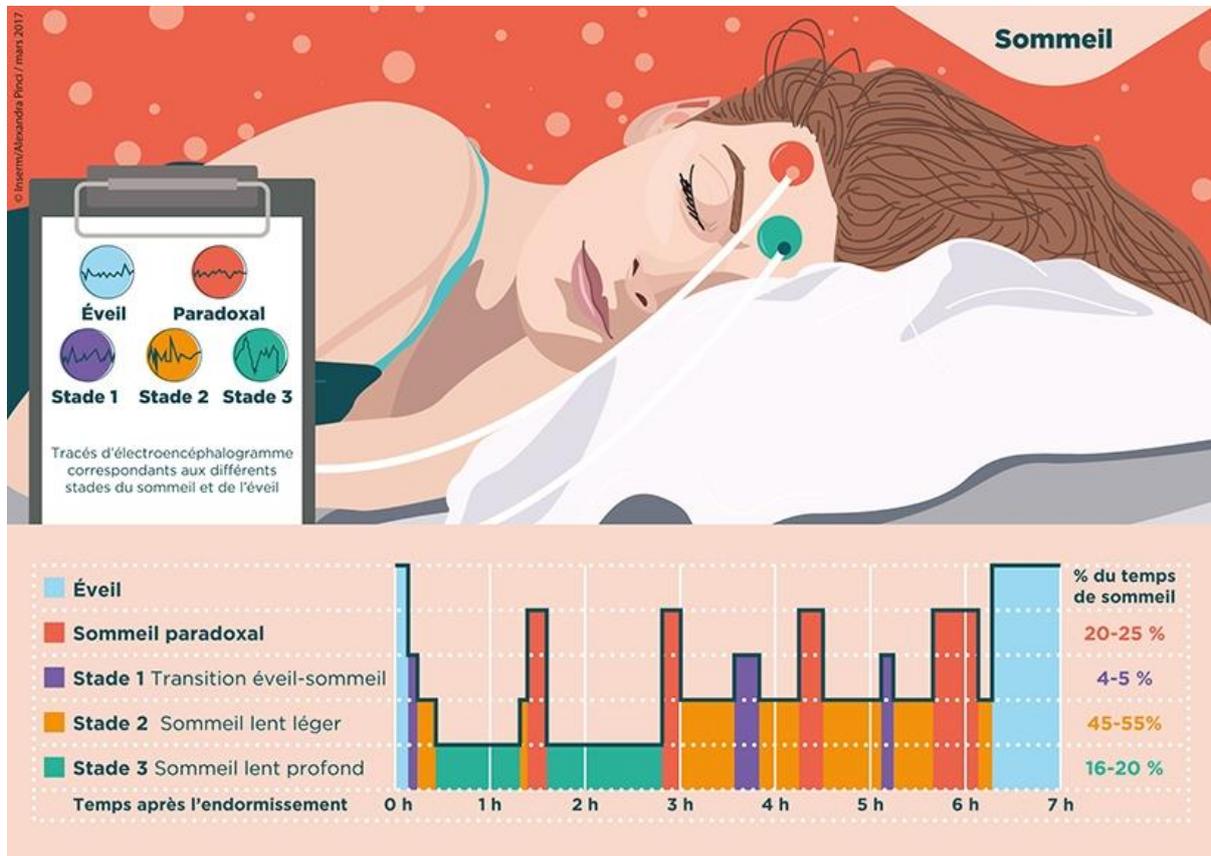


Figure 1 :
 Infographie illustrant les différents stades du sommeil et de l'éveil via EEG (W1) ©
 Inserm/Pinci, Alexandra

Le stade de veille passive est rapidement suivi par le stade 1 du sommeil lent qui est le stade de l'endormissement. A ce stade, un simple stimulus peut réveiller le dormeur (L2; 1). Concernant l'EEG, les ondes alpha disparaissent progressivement pour laisser place aux ondes thêta dont la fréquence est comprise entre 4 et 7 Hz (W2; L1). Des pointes vertex (pointes brèves inférieures à 0.5 secondes, distinctes de l'activité de fond) pourront également être observées, captées par l'électrode posée au sommet du crâne. L'EOG permet de montrer des mouvements oculaires relativement lents et saccadés à la différence de ceux observés durant l'état de veille. L'EMG nous permet d'observer une diminution progressive du tonus musculaire (L1).

Le stade 2 succède ensuite au stade 1, il est appelé sommeil lent léger et il s'agit d'un état où l'on peut être réveillé rapidement (L1). On pourra observer sur la **figure 1** qu'il est le stade le plus présent lors d'une nuit de sommeil (environ 50 % du temps de sommeil total) et il sera le siège de quelques ondes bien particulières visibles grâce à l'EEG (L2). Ce sont respectivement le complexe K (qui sont des ondes de grande amplitude et biphasiques) et les fuseaux (aussi appelés « spindles », des ondes d'une fréquence comprise entre 11 et 16 Hz et d'allure sinusoïdale), visibles sur la **figure 2**. Ces deux éléments caractéristiques du stade 2 viennent perturber les ondes thêta, qui elles-mêmes constituent désormais la totalité du tracé (W2; L1).

L'EOG rend compte de mouvements oculaires qui se raréfient de plus en plus et l'EMG fait état d'un tonus musculaire conservé malgré des muscles légèrement détendus (L2; 1).

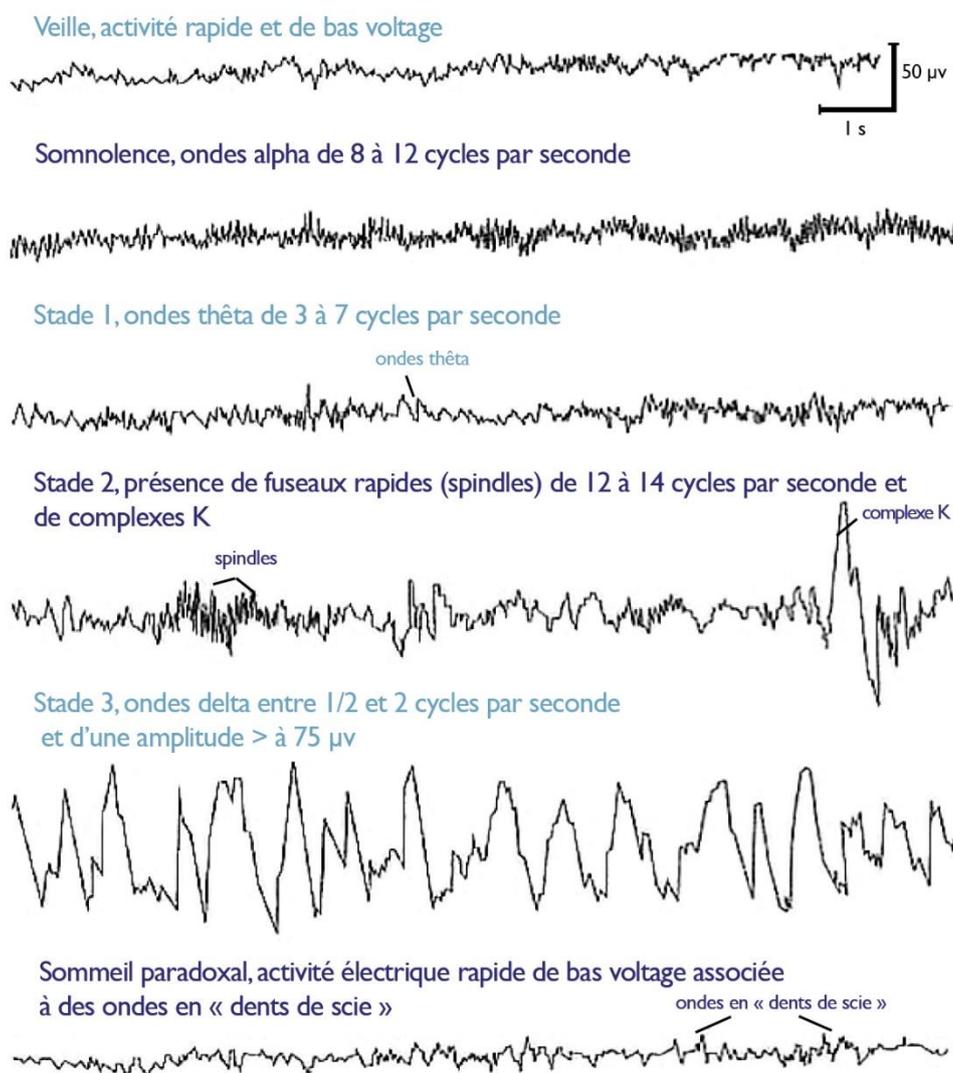


Figure 1 :
États et stades de sommeil (2)

Le stade suivant est appelé stade 3 (anciennement stades 3 et 4), il correspond au sommeil lent profond qui apparait au bout d'environ 20 minutes de sommeil (W5) et dure plusieurs dizaines de minutes. Il s'agit là du sommeil le plus réparateur car il permet la récupération physique du corps et il occupe environ 20 à 25 % du temps de sommeil total (L2).

On peut alors observer l'apparition d'ondes dites lentes et amples grâce à l'EEG (**figure 2**), aussi appelées ondes delta, de fréquence comprise entre 0,5 et 4 Hz et qui donnent son nom à ce stade de sommeil (sommeil à ondes lentes). Les fonctions vitales comme la respiration et la fréquence cardiaque se mettent au repos, la température corporelle chute, l'activité digestive augmente (L1; W5). Les mouvements oculaires sont quasiment absents et le tonus musculaire est largement diminué (1). Le tonus musculaire résiduel explique en partie les cas de

somnambulisme que l'on peut observer à ce stade (W1). Il est généralement très difficile de réveiller un dormeur en sommeil profond et une fois réveillé, ce dernier sera souvent dans un état trouble et confus (L1).

Au fur et à mesure que la nuit avance, le stade 3 finira par disparaître des cycles de sommeil comme en atteste la *figure 1*. On peut également observer sur celle-ci un retour au stade 2 avant de débiter la dernière phase d'un cycle de sommeil : le sommeil paradoxal.

1.2.3. Sommeil paradoxal

Après environ 90 minutes, le sommeil lent laisse place au sommeil paradoxal. On peut observer grâce à l'EEG des ondes devenant très irrégulières, de faible amplitude et de fréquences mixtes s'approchant de celles enregistrées au cours du stade 1 (W2). Des ondes en « dents de scie » existent aussi (*figure 2*), présentes majoritairement en début de stade. Ce sont des ondes avec des contours aigus ou triangulaires, de fréquence comprise entre 2 et 6 Hz et surtout présentes dans les régions centrales du crâne (L3). L'EOG nous permettra d'observer des mouvements oculaires rapides (Rapid Eye Movement ou REM) et par sèves, sous les paupières fermées, disparaissant puis réapparaissant et très caractéristiques du sommeil paradoxal (L1). L'EMG mettra en évidence une atonie musculaire (malgré la présence toutefois de quelques courtes bouffées d'activité musculaire présentes aux extrémités des doigts ou des orteils), ce qui contraste avec l'activité cérébrale intense (L3).

On appelle ce sommeil le sommeil paradoxal à cause de l'opposition entre d'un côté l'activité cérébrale intense, les fonctions vitales et organiques telles que la respiration, la pression artérielle et le rythme cardiaque qui s'accélèrent et de l'autre côté l'atonie musculaire du sujet endormi (L2). Des érections pourront également survenir durant ce stade aussi bien chez l'homme que chez la femme (W2).

C'est le stade de sommeil le plus propice aux rêves (90 % des rêves) et ce sommeil serait particulièrement lié au stress et à la mémoire. Globalement, il permet la récupération psychique du corps. Ainsi, les personnes souffrant de dépression sévère ont souvent une perturbation du sommeil paradoxal, de même qu'un stress important en journée augmenterait la quantité de sommeil paradoxal la nuit (L2).

Le sommeil paradoxal prendra une place de plus en plus importante au fur et à mesure que la nuit avance (*figure 1*) et représente environ 25 % du temps de sommeil total.

1.3. Régulation du sommeil

Il existe 2 principaux processus de régulation du sommeil :

- La régulation homéostatique
- La régulation circadienne

1.3.1. Régulation homéostatique

La régulation homéostatique découle en fait d'un équilibre interne de notre organisme. En effet, plus on reste en état de veille et plus l'envie de s'endormir sera importante. Par ailleurs, la pression à s'endormir diminuera lorsqu'un épisode de sommeil surviendra. Ce processus serait en fait lié à certains facteurs dont un majeur, l'adénosine, produite au cours de la journée. Son accumulation entraverait le fonctionnement cérébral jusqu'à l'endormissement du sujet et elle serait ensuite éliminée lors du sommeil (W1; L3).

On a pu voir lors d'expériences de privation de sommeil que plus cette privation est importante, plus les ondes du sommeil lent profond sont intenses. Ainsi, le sommeil lent profond permet de rattraper le sommeil en retard. La régulation homéostatique peut donc influencer sur la quantité de sommeil lent profond et dans une moindre mesure sur la durée de sommeil totale (W1; D1; L3).

1.3.2. Régulation circadienne

Le terme circadien vient de *circa* qui signifie « proche de » et de *diem* qui signifie « un jour ». Il s'agit donc d'un cycle d'une durée d'environ 24 heures (plus ou moins selon les individus). Quasiment toutes les fonctions biologiques sont soumises à ce rythme circadien (de la température corporelle à l'humeur en passant par la pression artérielle), lui-même étant sous le contrôle de notre horloge biologique centrale se trouvant dans l'hypothalamus (W1; W6).

Cette horloge biologique hypothalamique est composée de deux structures en miroir appelées noyaux suprachiasmatiques (NSC), eux-mêmes composés de milliers de neurones dont l'activité électrique est régulée par une quinzaine de gènes dit « gènes horloges ». Notre horloge centrale agit de concert avec d'autres horloges secondaires (ou périphériques) dans la régulation du sommeil. Le fonctionnement de ces dernières est également lié à l'expression locale de ces « gènes horloges » (W6).

Les NSC seraient ainsi impliqués dans la régulation de diverses fonctions de l'organisme *via* ces horloges secondaires (l'appétit, la température corporelle, la vigilance, l'émission d'urine, etc.), avec une activité fluctuante selon le moment de la journée (W6). Ceci peut donc expliquer pourquoi la pression de sommeil est maximale entre 1 heure et 5 heures du matin et le risque de somnolence élevé entre 14 heures et 16 heures (W7). Il s'agit d'un rythme imposé par notre horloge interne qui tient compte des données fournies par les donneurs de temps extérieurs (jour et nuit) et qui utilise la température du corps comme variable pour établir les périodes d'éveil et de sommeil (W8).

Certaines études ont pu mettre en évidence que cette horloge biologique interne possède son propre rythme, indépendamment des facteurs externes comprenant la lumière ou les repères de temps et que sans ces facteurs externes, chaque individu pourrait être amené à avoir un horaire

de sommeil différent des autres, nuisant ainsi à la vie en société (W6).

1.3.3. Donneurs de temps

Les donneurs de temps sont les facteurs externes capables d'influencer l'horloge interne. Il en existe 4 principaux qui sont la lumière, l'exercice physique, l'alimentation et les rythmes sociaux. Certaines expériences de privation de repères temporels, comme des séjours de quelques semaines dans une grotte, ont pu mettre en évidence l'importance de ces facteurs externes. En effet, notre horloge interne dépourvue de toute influence externe, possède son propre rythme endogène compris entre 25 et 26 heures, voire plus selon l'individu, les facteurs externes permettant donc de la recalibrer sur 24 heures (1; W8).

Parmi tous les synchroniseurs externes, la lumière serait le plus puissant avec comme argument en sa faveur le constat d'une majorité de sujets aveugles désynchronisés (en incapacité de percevoir la lumière), malgré des repères sociaux et la pratique d'un sport qui tendent à les caler sur un rythme de 24 heures (L3).

La lumière est captée par les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine, qui permettent de donner des informations sur l'alternance jour/nuit aux NSC en utilisant la voie rétino-hypothalamique. Ces informations vont avoir pour but la remise à l'heure du cycle veille/sommeil pour le synchroniser sur une période de 24 heures. On notera que l'utilisation d'écrans tard le soir perturbe un peu cette régulation malgré tout, en stimulant ces cellules de la rétine car elles sont beaucoup plus sensibles à la lumière bleue. Cela ayant pour effet de repousser l'endormissement, il est conseillé de stopper les écrans au moins 1 heure avant le coucher (W6).

Le plus gros impact de la lumière réside dans la production de mélatonine, aussi appelée hormone du sommeil et impliquée dans le déclenchement du sommeil (*cf. partie 2, 1.3.4*). De plus, l'effet de la lumière sur l'horloge interne prend en compte plusieurs paramètres tels que l'heure, l'intensité et la durée d'exposition. Une exposition tardive (entre 21h00 et 5h00) aura tendance à retarder l'horloge interne et à l'inverse, une exposition précoce (entre 5h00 et 11h00) va plutôt l'avancer. (L3; W6).

D'après plusieurs travaux menés par l'équipe « Physiologie intégrée du système d'éveil » du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon INSERM U1028 - CNRS UMR5292, « *des expositions de 10-15 minutes en début de nuit peuvent supprimer la sécrétion de mélatonine et retarder l'horloge* ». L'effet de la lumière aurait cependant moins d'impact en fin de journée si une exposition importante a eu lieu durant la journée (W6).

La température corporelle est également sous l'influence d'un rythme circadien (W9). Elle se situe autour de 37 °C, est minimale au milieu de la nuit (entre 3 et 6 heures) et maximale en fin de journée (entre 17 et 19 heures). Les intervalles au cours desquels notre température

interne est la plus basse correspondent aux périodes de forte somnolence.

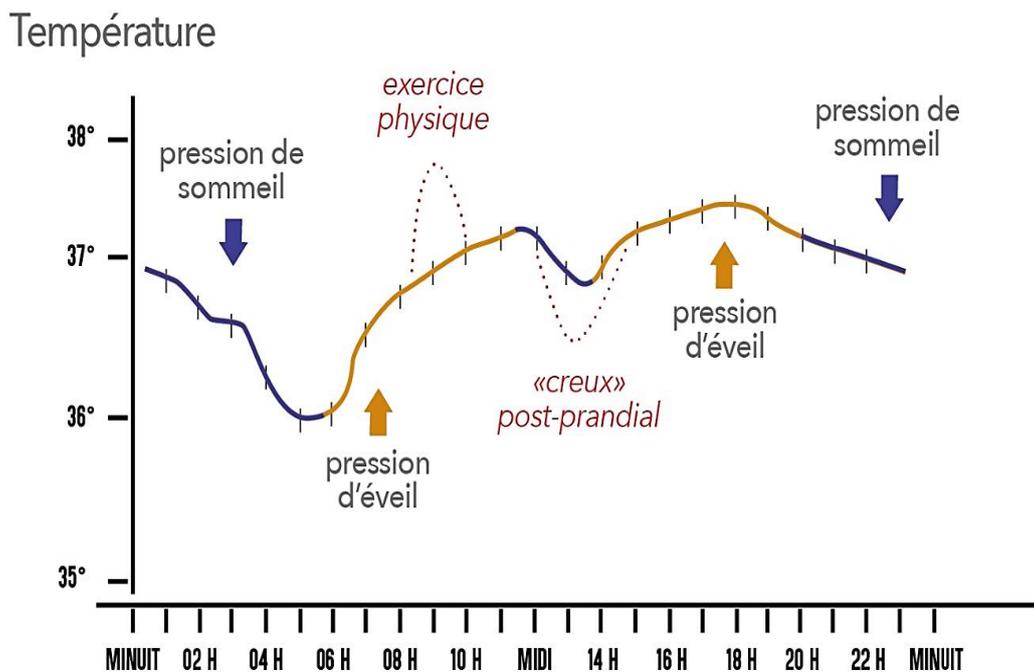


Figure 3 :
Influence du rythme de la température corporelle sur le rythme veille/sommeil (W8)

On peut remarquer sur la **figure 3** que la somnolence qui fait souvent suite au déjeuner peut être expliquée, au moins en partie, par une baisse de la température corporelle. Celle-ci pourrait être due à une sécrétion intestinale de mélatonine, puisqu'il existe une relation étroite entre mélatonine et température corporelle. Concernant la baisse de température du soir, qui débute vers 20 heures, elle correspond au refroidissement du cerveau et est sous le contrôle de la mélatonine, cela marque le début de la période de somnolence (W8).

On peut également observer sur la **figure 4** que l'activité physique a une influence non négligeable sur la température corporelle, puisqu'elle provoque une augmentation de celle-ci en journée. Elle potentialise également l'effet de la mélatonine sur la température corporelle le soir en augmentant son taux plasmatique (L3), permettant ainsi à la température corporelle d'être plus basse qu'en l'absence d'activité physique, ce qui accentue la venue du sommeil. Il faut cependant éviter la pratique d'une activité physique intense dans les 2 heures précédant le coucher, sous peine d'augmenter la température interne du corps et donc de retarder la venue du sommeil (W8).

Enfin, les rythmes sociaux et l'heure des repas influent également sur l'horloge biologique et contribuent à la remettre à l'heure sur un cycle de 24 heures (W8).

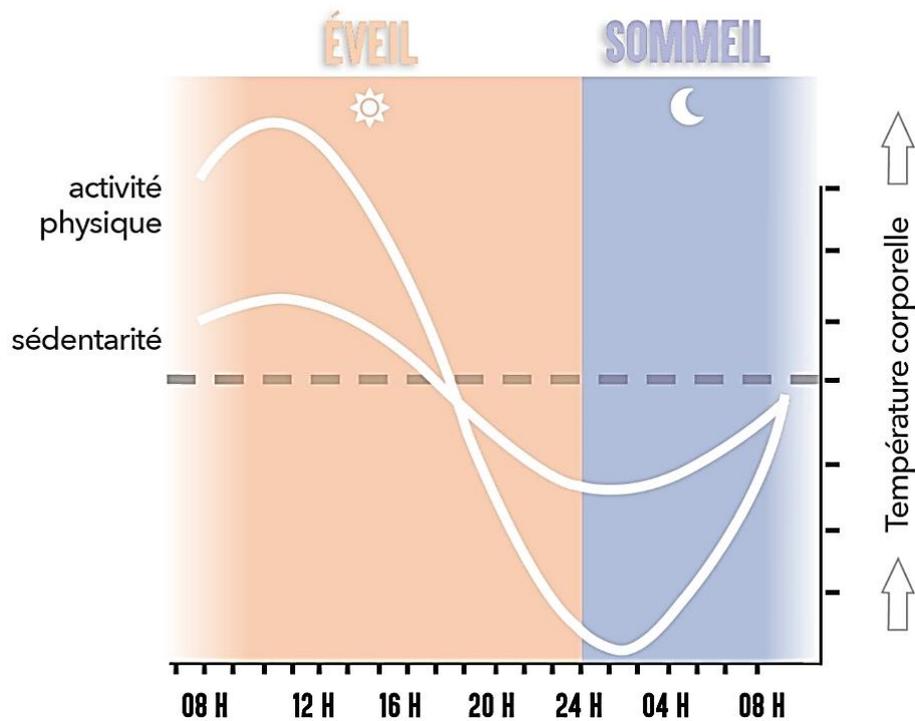


Figure 4 :
Influence de l'activité physique sur le rythme circadien de la température corporelle (W8)
(Adapté de la revue Sommeil et Vigilance N°15, SFRMS, nov 2006)

2. Troubles du sommeil

2.1. Introduction

Les troubles du sommeil se sont révélés être un problème de santé publique majeur au fil des décennies. Ainsi, d'après une enquête réalisée en 2013 par l'INSV avec le soutien de la MGEN, 4 personnes sur 10 déclarent souffrir d'un trouble du sommeil dont 18 % d'insomnie, 17 % de troubles du rythme veille/sommeil, 6 % du syndrome des jambes sans repos (SJSR) et 5 % du syndrome d'apnée du sommeil (SAS). Ces troubles sont particulièrement retrouvés chez les 45-65 ans mais seuls 18 % d'entre eux recevraient un traitement adéquat. Cette enquête a également permis de dégager 3 principales causes possibles de ces troubles parmi les facteurs environnementaux : le bruit, la lumière et la température (L4).

Force est de constater qu'au vu des demandes de solutions contre les troubles du sommeil qui nous sont adressées en pharmacie, le problème reste toujours d'actualité.

Les troubles du sommeil sont classés en plusieurs catégories selon l'ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders, 3^e édition) révisée en 2014 par l'AASM (American Academy of Sleep Medicine).

On distingue sept grandes catégories (*table 1*) :

Catégories	Pathologies/Manifestations
Les insomnies	Insomnie de court terme, insomnie chronique, autres insomnies.
Les troubles respiratoires liés au sommeil	Syndrome d'apnée du sommeil, d'hypoventilation, etc.
Les hypersomnies d'origine centrale	Narcolepsies, hypersomnies, etc.
Les troubles du rythme circadien veille/sommeil	Syndrome d'avance de phase, retard de phase, jet-lag, travail posté, etc.
Les parasomnies	Cauchemars, terreurs nocturnes, somnambulisme, etc.
Les troubles des mouvements liés au sommeil	Syndrome des jambes sans repos, bruxisme du sommeil, crampes musculaires en relation avec le sommeil, etc.
Les autres troubles du sommeil	Trouble du sommeil physiologique, etc.

Table 1.

Principales catégories des troubles du sommeil selon l'ICSD-3 (D2)

Nous nous intéresserons tout particulièrement aux insomnies et aux troubles du rythme circadien puisque c'est sur ces pathologies que la mélatonine aura un intérêt particulier. Les autres pathologies du sommeil ne seront donc pas développées en détail ici.

2.2. Insomnies

2.2.1. Définition

L'insomnie se définit par un sommeil de mauvaise qualité ressenti par le patient, malgré un contexte adéquat pour le sommeil (sans bruit ni lumière) (L5) avec :

- soit des troubles de l'endormissement (le dormeur met plus de 30 minutes pour s'endormir)
- soit des réveils nocturnes avec au moins deux réveils par nuit et des difficultés pour se rendormir (plus de 30 minutes)
- soit un réveil trop précoce au moins une heure avant l'heure prévue avec l'incapacité de se rendormir
- soit un sommeil non récupérateur

Ces troubles doivent avoir des répercussions sur la journée du lendemain pour être qualifiés d'insomnie et survenir au moins 3 fois par semaine depuis au minimum 3 mois pour être qualifiés de chroniques (selon l'ICSD-3). Cela permet de différencier l'insomniaque du petit dormeur qui lui n'a pas de répercussions diurnes le lendemain. Le patient pourra ressentir de la fatigue, des troubles de la concentration, une irritabilité ou une nervosité, des difficultés professionnelles ou encore des difficultés à effectuer des tâches quotidiennes (L6; L7).

Il s'avère que la définition de l'insomnie et en particulier sa sévérité diffère selon la classification des troubles du sommeil utilisée. Il en existe 3 qui sont respectivement la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10^e édition), le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^e édition) et l'ICSD-3 évoquée précédemment.

Le DSM-5 et l'ICSD-3 sont uniformisés sur les critères diagnostiques alors que la CIM-10 diffère encore à ce niveau-là et en particulier sur la cause et la durée de l'insomnie. En effet, la CIM-10 opte pour une classification avec l'insomnie organique ou non organique et une durée minimum d'un mois pour l'insomnie non organique. Le DSM-5 et l'ICSD-3 regroupent désormais les différentes formes d'insomnie sous la dénomination « trouble d'insomnie » et ont abandonné la plupart des sous-types des versions précédentes. Leurs critères de fréquence (au moins 3 fois par semaine) et de durée (au moins 3 mois) qui déterminent le caractère chronique de la plainte sont désormais harmonisés. Le lien de causalité entre l'insomnie et un potentiel trouble associé n'est plus le fil conducteur de ces classifications d'où leur remaniement (L7; 3).

La classification choisie est laissée à l'appréciation du spécialiste, cependant, le DSM-5 semble être la classification la plus facile à appréhender pour les professionnels de santé (L8).

2.2.2. Épidémiologie

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent et concernerait 30 % de la population adulte pour des symptômes occasionnels et 10 % environ pour une insomnie chronique. Un adulte sur dix aurait déjà pris un somnifère (L6) et seulement 30 % des insomniaques consultent spécifiquement pour cette pathologie, alors qu'entre 27 et 55 % en discutent lors d'une consultation pour un problème de santé différent (3). L'insomnie surviendrait le plus souvent à l'âge adulte, à partir de 40 ans et davantage chez les femmes puisqu'elles auraient une probabilité 1,7 fois supérieure aux hommes de se plaindre d'insomnie (W10). Les troubles de l'endormissement seraient plus présents chez les jeunes (12 à 18 ans en particulier) tandis que les réveils nocturnes seraient plus fréquents chez les seniors de plus de 65 ans (L3).

La prévalence de l'insomnie dépendrait fortement de la définition utilisée puisque certaines études vont simplement tenir compte des plaintes d'un mauvais sommeil de nuit (trouble de l'endormissement, difficulté à maintenir le sommeil, etc.) et la prévalence varie entre 10 et 48 % selon l'étude. D'autres études vont s'attacher à la conséquence diurne des symptômes susceptibles de déclencher une consultation médicale et la prévalence estimée sera alors de 9 à 15 %. Pour les études les plus complètes, prenant en compte tous les aspects de la définition (symptômes, sévérité, fréquence et répercussions diurnes), la prévalence n'est alors que de 5 à 11 %. La prévalence est ici le nombre de patients insomniaques (anciens ou nouveaux) à un instant donné (3).

Le graphique ci-dessous (*figure 5*) nous présente une étude faite sur 12 637 personnes

françaises, hommes et femmes, de 18 à 75 ans, durant le premier semestre de l'année 2017. Cette enquête a été réalisée par l'Institut Ipsos, dans le cadre du Baromètre de Santé publique France 2017. La méthode utilisée pour recueillir les données fut basée sur la génération aléatoire de numéros de téléphone fixes et mobiles et l'enquête fut réalisée *via* un système de Collecte assistée par téléphone et informatique (Cati). Un module de questions d'une trentaine de minutes portant sur les habitudes de sommeil fut ensuite posé aux participants (4).

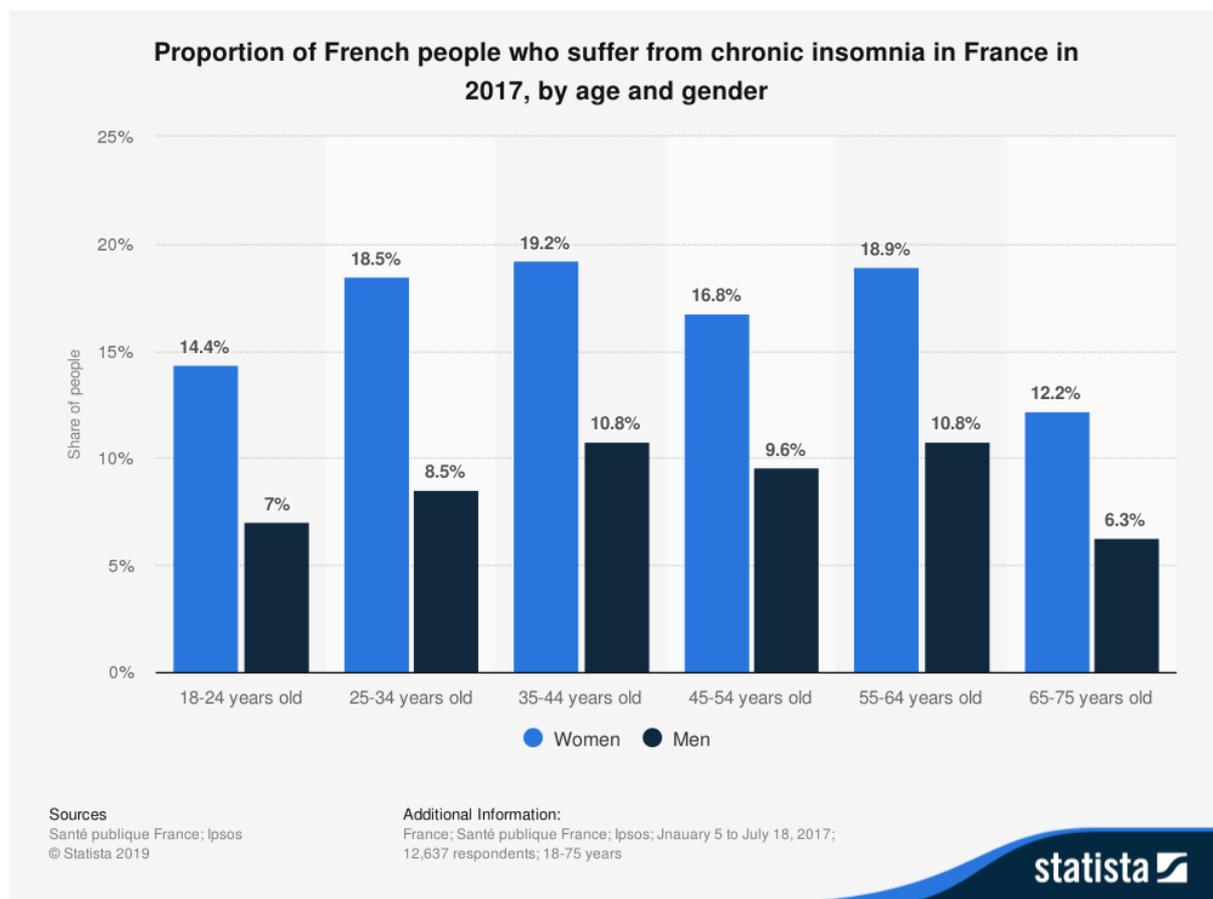


Figure 5 :
Proportion de Français souffrant d'insomnie chronique en 2017 (4; W11)
Source : Santé publique France ; Ipsos

Ce graphique confirme bien que l'insomnie et en particulier l'insomnie chronique est majoritaire chez les femmes (presque deux fois plus fréquente) et apparaît surtout à partir de 40 ans, le pourcentage d'insomniaques étant le plus élevé pour cette tranche d'âge. Par comparaison avec la même enquête réalisée en 2010, la prévalence de l'insomnie chronique a baissé (13,9 % ici contre 16,1 % en 2010), avec une baisse significative chez les hommes. Cette prévalence diminuée est due à une baisse significative de la prévalence chez les 45-54 ans et chez les 65-75 ans par rapport à 2010. On remarque cependant un pic pour la tranche des 55-64 ans et le pourcentage d'insomniaques le plus faible pour les 65-75 ans (4).

D'autres études mettent en avant un nombre important d'insomniaques parmi les plus de 65 ans (en corrélation avec le nombre de prescriptions d'hypnotiques) mais cette enquête ne

nous permet pas de statuer sur ce faible pourcentage. Nous pouvons émettre quelques hypothèses pour tenter de l'expliquer. Tout d'abord la tranche d'âge s'arrête à 75 ans et donc omet une grosse partie des personnes âgées. De plus, nous ne connaissons pas le pourcentage exact que représente cette tranche d'âge sur le nombre total de personnes interrogées. Enfin, il est possible que cette population soit mieux prise en charge pour l'insomnie chronique que les autres populations actuellement, et sans doute bien mieux qu'en 2010.

2.2.3. Différents types d'insomnie chez l'adulte

Deux grands types d'insomnies peuvent être distingués selon la durée de celles-ci, en utilisant la classification de l'ICSD-3 :

- ***L'insomnie occasionnelle (transitoire) ou de court terme*** qui va de quelques jours jusqu'à 3 mois maximum.

La nouvelle classification de l'ICSD-3 a fait disparaître les anciens sous-types mais dans cette catégorie d'insomnie, se trouvent toutes les insomnies où le patient peut rapidement régler le problème par lui-même en supprimant le facteur déclenchant. On y regroupe donc *l'insomnie environnementale*, qui pourra être consécutive à un changement d'environnement (ou une modification de l'environnement habituel comme une température trop élevée ou du bruit).

L'arrêt brutal des hypnotiques pourra entraîner une *insomnie dite de « rebond »*, qui est majoritairement observée avec les benzodiazépines (BZDs).

Enfin, l'insomnie pourra découler de facteurs psychiques comme le stress (une hospitalisation, un voyage, des difficultés au travail ou sociales) ou encore un événement causant une émotion particulière comme le deuil ou le divorce, et sera appelée *insomnie d'ajustement*. L'idéal est de rapidement mettre le doigt sur la cause de l'insomnie afin de la supprimer et d'éviter qu'elle ne récidive et devienne chronique (L9; W12).

- ***L'insomnie chronique*** qui survient au moins 3 fois par semaine et depuis minimum 3 mois. Elle regroupe les autres anciennes sous-catégories de l'ICSD-2 :
 - *L'insomnie par hygiène du sommeil inadéquate* qui peut survenir à la suite d'horaires impropres au sommeil (horaires de lever et de coucher irréguliers, siestes répétées, temps passé au lit trop important), de consommations inappropriées (repas trop copieux, prise d'excitants, alcool, tabac, café) ou encore d'activités incompatibles avec un bon sommeil (exercice physique intense avant le coucher, repas pris au lit, travail jusqu'à une heure tardive et/ou dans le lit). Il faut faire la différence entre vie active et repos (D2; W13).
 - *L'insomnie liée à la prise d'une drogue ou d'une substance qui viendra perturber le sommeil* comme les psychostimulants (le café, le thé, la nicotine, la cocaïne, les amphétamines), certains toxiques (alcool, médicaments tels que certains antidépresseurs

tricycliques, la théophylline, les corticoïdes, les β -bloquants, etc.) et des aliments (choux, certains légumes secs, certains produits laitiers pouvant causer des ballonnements intestinaux, épices, graisses cuites) (D2; W14).

- *L'insomnie psychophysiologique* caractérisée par un conditionnement mental et physiologique qui va à l'encontre du sommeil, sans influence du stress ou de la dépression. Cette insomnie peut être objectivée par la polysomnographie, il s'agit d'une insomnie « conditionnée » car elle découle d'une insomnie aiguë initiale qui par la suite a entraîné des comportements et des pensées qui ont entretenu les problèmes de sommeil. Cette insomnie a pu apparaître à la suite d'un deuil, d'un événement stressant ou bien de l'assistance nocturne d'une personne malade pendant plusieurs mois par exemple. Cela crée donc un conditionnement négatif au sommeil, avec un événement répétitif anxiogène qui stimule les circuits de l'éveil, même lorsque les stimuli situationnels (chambre ou lit), temporels (l'heure du coucher) ou comportementaux (rituel du coucher) devraient normalement être assimilés au sommeil. La plupart des gens retrouveront un sommeil normal mais pour certains, l'apparition de cognitions et d'inquiétudes exagérées sur leur capacité à trouver le sommeil va engendrer une certaine tension et pérenniser l'insomnie, alors même que le facteur déclenchant n'existe plus (5; 6; W15). Ainsi, lorsque le moment du coucher arrive, la personne n'assimile pas ce moment et/ou son environnement habituel au sommeil ou bienangoisse à l'idée de devoir dormir. Cela entraîne une situation d'éveil de telle sorte que même les tentatives de sieste échouent. Il n'est donc pas rare d'observer chez ces patients une tendance à mieux dormir dans un environnement qui n'est pas le leur (hôtel ou autre), ou bien lorsqu'ils ne le souhaitent pas. Paradoxalement, malgré un sommeil très fragmenté et une impression de fatigue, il n'y a pas de somnolence diurne chez ces sujets (W16).

- *L'insomnie paradoxale ou par mauvaise perception du sommeil* avec des patients se plaignant d'insomnies mais ayant des enregistrements de sommeil proches de la normale. En effet, ces patients se plaignent de ne presque pas, voire de ne pas dormir de la nuit mais n'ont pas de somnolence ni de répercussion en journée. Ils ont souvent tendance à évaluer la durée de leur sommeil à la baisse, présenteraient une activité mentale soutenue et en particulier au moment du coucher. Ainsi, certains patients ont l'impression subjective d'avoir pensé toute la nuit alors même qu'ils ont été réveillés en sommeil lent profond. Cependant, même si les enregistrements de leur sommeil sont plus ou moins normaux, il demeure la possibilité que la plainte de non-sommeil soit liée à des paramètres non analysés en pratique courante par la polysomnographie (5; L8).

- *L'insomnie idiopathique* est caractérisée par des plaintes de troubles du sommeil de longue date, ayant débuté dans l'enfance. C'est une insomnie permanente avec peu de

périodes de rémission et avec une qualité de sommeil stable d'une nuit à l'autre. Elle n'a pas de cause apparente mais présente des répercussions diurnes. Au regard de ces éléments, l'hypothèse la plus répandue est celle d'un dysfonctionnement de certains mécanismes neurologiques régulant le système veille/sommeil. Ce trouble serait plus fréquent chez des patients souffrant de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (L8).

▪ *L'insomnie secondaire à une pathologie psychiatrique* qui représente une grosse part des insomnies diagnostiquées. Elle pourra être liée à un état dépressif, un trouble anxieux généralisé ou encore des troubles compulsifs ou bipolaires pouvant aboutir à des psychoses par exemple (D2). D'après certaines études, les personnes anxieuses ou dépressives auraient 7 à 10 fois plus de risques de souffrir d'insomnie chronique que les autres (W17).

◆ L'insomnie peut être le signe d'une anxiété exacerbée car les personnes étant anxieuses de manière excessive font plus facilement face aux tracas de la vie le jour que la nuit. Le silence et le fait d'être seul face à soi-même, dans son lit, entraîne une augmentation des pensées néfastes, des ruminations, de l'angoisse et donc un trouble de l'endormissement. Mais l'insomnie peut aussi être un facteur d'anxiété supplémentaire car après une mauvaise nuit, on appréhende davantage les difficultés du quotidien et ainsi démarre un cercle vicieux (L6).

◆ L'insomnie peut également être le signe d'une dépression (c'est souvent le premier signe) et impacte le patient deux à trois heures avant le réveil prévu, il est alors incapable de se rendormir et se retrouve submergé par des idées noires et de l'appréhension (L6). Chez la personne déprimée, les difficultés à l'endormissement, les multiples éveils nocturnes et les réveils précoces peuvent être observés sur l'EEG lors du sommeil (L9). On a aussi un facteur très caractéristique de la dépression, il s'agit du temps de latence diminué de la première phase du sommeil paradoxal. En effet, celui-ci ne survient en général pas avant 60 minutes voire 120 minutes pour les cycles les plus longs. Or chez le patient dépressif, il n'est pas rare qu'il survienne avant 40 minutes voire au bout de quelques minutes seulement. De plus, ce premier épisode de sommeil paradoxal se trouve être beaucoup plus long que chez le sujet sain et avec des mouvements oculaires plus nombreux, mais l'insomnie du sujet dépressif (éveils nocturnes augmentés) fragmente le sommeil et peut induire un retard dans l'apparition du sommeil paradoxal, voire l'empêcher en cas d'insomnie majeure (W16). Pour finir, un lien a pu être établi entre l'EEG et l'activité hormonale chez le sujet dépressif par rapport au sujet sain. Voici quelques différences : le taux d'hormone de croissance présente un pic de sécrétion lors de l'endormissement chez le sujet sain alors que ce taux baisse chez le sujet dépressif. Le

sujet sain a son pic de sécrétion de cortisol en fin de nuit alors que ce taux augmente chez le sujet dépressif. On observe une diminution des activités sérotoninergiques, noradrénergiques ainsi qu'une hyperactivité des neurones cholinergiques chez le sujet dépressif. Les neurones cholinergiques favorisent la survenue du sommeil paradoxal, cela explique pourquoi cette phase de sommeil est plus longue chez le sujet dépressif (L9).

Certaines études sur des animaux privés de sommeil paradoxal ont démontré que l'insomnie jouerait aussi un rôle dans la survenue de la dépression, il est alors difficile d'imputer l'insomnie à la dépression ou bien la dépression à l'insomnie (L6).

- *L'insomnie secondaire à une pathologie organique* qui pourra découler de maladies neurologiques ou bien somatiques.

- ◆ L'insomnie peut être liée aux pathologies douloureuses et inflammatoires qui sont une des causes majeures d'insomnie dans cette catégorie (lombalgie, douleurs articulaires et rhumatismales et parfois pathologie cancéreuse). En effet, ces douleurs persistent souvent malgré le sommeil et sont donc responsables d'éveils fréquents et d'un sommeil altéré chez la personne. Il s'agit donc lorsque cela est possible de traiter la pathologie puisqu'un sommeil de mauvaise qualité a tendance à rendre la douleur quotidienne moins supportable pour ces patients, en abaissant le seuil de tolérance à la douleur (L6).

- ◆ L'insomnie peut également être secondaire à une pathologie neurologique comme la maladie de Parkinson (MP) ou encore la maladie d'Alzheimer (MA). Dans le cas de la MP, on observe chez les patients des difficultés d'endormissement et des clignements répétés des yeux avant l'endormissement. Le patient souffrira également de réveils nocturnes car son sommeil est altéré par une diminution du stade 3 et du sommeil paradoxal. Le tonus musculaire reste anormalement conservé durant le sommeil paradoxal, ce qui peut entraîner des situations à risque pour le patient ou son entourage lors des épisodes de rêves intenses ou d'hallucinations nocturnes (D3). Les mouvements rapides des yeux s'observent surtout pendant le sommeil lent, autre signe d'un sommeil paradoxal anormal. À noter que ces patients ont souvent des traitements provoquant une somnolence diurne et donc cela perturbe d'autant plus le rythme veille/sommeil (L6; L9). Dans le cas de la MA, on constate une insomnie majeure avec une latence de sommeil très allongée et un sommeil lent léger très perturbé (absence des fuseaux de sommeil et aspect pathologique des complexes K). Le sommeil lent profond s'en retrouve très diminué et le sommeil paradoxal, lui, est très fragmenté (W16). De plus, ces patients atteints de la MA ont souvent perdu la notion du temps, cela impacte leur rythme veille/sommeil (somnolence diurne et activité la nuit) et pourrait être dû à une

dégénérescence des NSC associée à un affaiblissement des donneurs de temps (L6; 7).

◆ L'insomnie pourra être associée à une pathologie intrinsèque du sommeil appelée SJSR ou syndrome d'impatience des membres inférieurs, survenant majoritairement le soir. Dès lors que le patient est au repos ou se couche, il ressent des sensations très désagréables dans les jambes (picotements, brûlures, fourmillements) et cela l'oblige à se lever et à marcher (en particulier sur une surface froide qui permet de calmer les symptômes). L'endormissement devient donc laborieux et peut aboutir à une insomnie (W16). Un second syndrome, associé dans 80 % des cas au précédent, est appelé mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS) et contrairement au premier syndrome, a lieu lorsque le patient dort. Il s'agit donc de mouvement répétitifs, rythmiques (extension du gros orteil et flexion de la cheville voire du genou ou de la hanche) toutes les 5 à 90 secondes. Ils sont visibles grâce à la polysomnographie, provoquent des micro-réveils et peuvent donc fragmenter le sommeil. Ce syndrome est plus fréquent chez la personne âgée (7; W18).

◆ Les troubles hormonaux rentrent également dans cette catégorie avec en particulier les pathologies de la thyroïde, dont l'hyperthyroïdie qui s'accompagne de nervosité et de troubles du sommeil. De plus, chez la femme, la sécrétion hormonale d'œstrogènes peut s'accompagner d'insomnies en période de règles. Enfin, l'insomnie fait très souvent partie du tableau clinique du syndrome de Cushing, qui correspond à une hypersécrétion de cortisol par les glandes surrénales (L6).

◆ Les troubles prostatiques pour les hommes peuvent être une cause d'insomnie puisqu'ils doivent se lever uriner plusieurs fois par nuit et si certains sont capables de se rendormir directement, d'autres vont totaliser jusqu'à 1h30 de temps d'éveil par nuit (L6).

◆ Certains troubles respiratoires vont également perturber le sommeil dont un bien spécifique du sommeil : le SAS. Il s'agit d'une interruption de la respiration pendant au moins 10 secondes au cours du sommeil et qui se produit plus de 5 à 10 fois par heure de sommeil. Outre la baisse d'oxygène dans le sang, l'augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) et de la tension artérielle, chaque apnée s'accompagne d'un micro-réveil avec suffocation. La nuit, ces pauses respiratoires s'accompagnent aussi de ronflements, de sueurs nocturnes et d'une envie fréquente d'uriner. Le jour, le sujet manifestera une somnolence diurne importante avec d'éventuels troubles cognitifs, une irritabilité, des céphalées, une baisse de la libido et parfois des troubles de l'humeur (L9; W14; W18). D'autres troubles respiratoires comme l'asthme ou la bronchite chronique perturbent le sommeil notamment chez les asthmatiques qui ont tendance à s'endormir assez tard, les crises d'asthme pouvant trouver leur origine dans la position allongée ou

encore un environnement dense en allergènes (litière). En 2006, le centre du sommeil de l'Hôtel-Dieu de Paris a réalisé une étude, conjointement avec des médecins ORL (oto-rhino-laryngologiste) et des pneumologues français, sur des milliers de patients souffrants de rhinite allergique. Il en est ressorti une insomnie jusqu'à 3 fois plus fréquente chez ces patients (L6).

♦ Les troubles cardiaques comme la tachycardie ou les troubles de la conduction cardiaque peuvent aussi provoquer des réveils brutaux et entraîner des insomnies. Les troubles digestifs tels que le reflux gastro-œsophagien (RGO) ou encore un ulcère gastro-duodéal sont également source d'insomnie (L6; W14).

2.2.4. Insomnie de l'enfant et de l'adolescent

2.2.4.1. Sommeil normal

Les cycles de sommeil se construisent différemment selon l'âge de l'enfant pour finalement se rapprocher de ceux de l'adulte (*figure 6*).

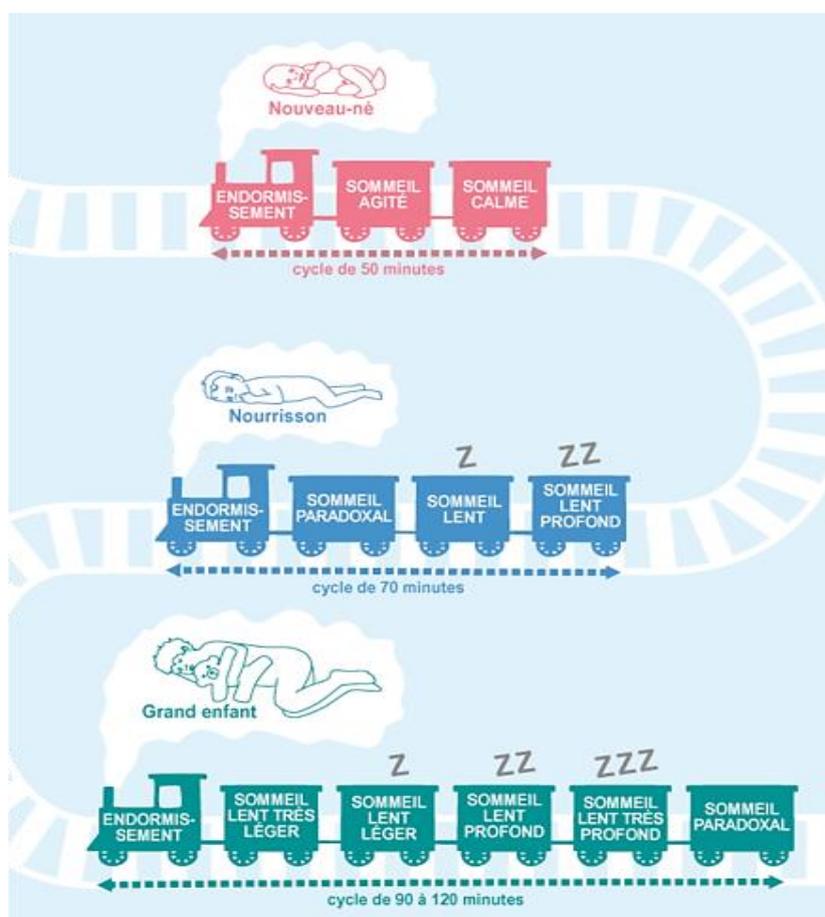


Figure 6 :

Les différents cycles de sommeil selon l'âge de l'enfant (W19)

Ainsi, de 0 à 24 mois, la durée du sommeil variera de 20 heures (16 heures en moyenne) à 12 heures vers l'âge de 2 ans (D4). Chez le nouveau-né, un cycle de sommeil dure de 50 à

60 minutes avec deux phases, qui sont respectivement une phase de sommeil agité (50 à 60 % du temps de sommeil) suivie d'une phase de sommeil calme, représentant 30 % du temps de sommeil (W20). Lors du sommeil agité, qui est l'équivalent du sommeil paradoxal de l'adulte, de multiples mouvements du corps sont observés ainsi que des expressions sur le visage (peur, colère, surprise, dégoût, etc.). Les mouvements oculaires sont rapides, la respiration et le rythme cardiaque s'accroissent. Lors du sommeil calme, qui est l'équivalent du sommeil lent profond de l'adulte, il n'y a pas de mouvements corporels malgré un tonus musculaire persistant, le visage est peu expressif et il y a peu de mouvements oculaires. La respiration et le rythme cardiaque sont réguliers. Deux stades de veille existent également, la veille calme, plutôt rare, de quelques minutes et lors de laquelle le bébé peut être attentif à son environnement, et la veille agitée, beaucoup plus fréquente (avec ou sans pleurs) où le bébé est peu attentif à son environnement (W20; W21).

L'étude du sommeil du fœtus lors de la grossesse a permis d'établir l'apparition des différents stades. En effet, le sommeil de l'enfant se construit progressivement et relativement tôt, avec la maturation de l'horloge biologique qui débute vers 18 semaines de gestation, pour se poursuivre lors des 3 premières années. Cette horloge devient fonctionnelle à partir de 24 semaines de gestation, puis vient l'apparition du sommeil agité vers 25 semaines de gestation et du sommeil calme vers 27 semaines. Les deux sommeil vont alors se stabiliser et alterner régulièrement. Ainsi, à la naissance, le nouveau-né n'a pas encore de rythme jour/nuit, son sommeil est fragmenté en périodes de 3 à 4 heures, de jour comme de nuit, on parle alors d'un rythme « ultradien » (le rythme ultradien étant inférieur à 24 heures). Ces périodes de sommeil sont réparties sur les 24 heures et sont en partie rythmées par les besoins alimentaires du nouveau-né (W20; W21).

À partir d'un mois apparaît la périodicité jour/nuit avec une augmentation du temps de sommeil nocturne jusqu'à 6 heures consécutives, puis de 3 à 6 mois, 9 heures consécutives. À l'issue des deux premiers mois, les rythmes circadiens de la température corporelle et de la mélatonine apparaissent et leur amplitude va augmenter de manière importante à partir de 3 mois. Ces rythmes vont par la suite permettre l'installation d'un rythme veille/sommeil stable. Durant les 3 premiers mois, le rythme ultradien du nouveau-né va peu à peu disparaître au profit d'un rythme endogène sur 25 heures, celui de son horloge interne, les rythmes n'étant que peu influencés par l'alternance jour/nuit ou les facteurs externes. Les périodes de veille et de sommeil vont par la suite se décaler progressivement tous les jours. Dès 3 mois, le nouveau-né synchronisera son horloge interne sur un rythme circadien de 24 heures, grâce aux donneurs de temps tels que l'alternance jour/nuit, les repas, les siestes, les rythmes sociaux, etc. (8; W20; W21). Certains auteurs suggèrent cependant l'apparition d'un rythme veille/sommeil stable de 24 heures un mois après la naissance pour une majorité d'enfants (L3). Dans le même temps,

l'architecture du sommeil du nourrisson va évoluer puisque le sommeil agité va laisser place au sommeil paradoxal, plus stable, équivalent à 30 % du sommeil total et ce jusqu'à 6 mois. À partir de 3 mois, le sommeil calme va laisser place au sommeil lent et au sommeil lent profond et à partir de 6 mois l'endormissement se fera en sommeil lent (L3). Les cycles vont de ce fait augmenter à 70 minutes jusqu'à l'âge de 2 ans (W20).

Enfin, entre 6 mois et 24 mois, l'architecture du sommeil de l'enfant va évoluer pour se rapprocher de celle de l'adulte, en particulier à partir d'un an, avec plusieurs phases de sommeil lent consécutives à l'endormissement puis une phase de sommeil paradoxal. La durée des cycles va commencer à s'allonger à 2 ans pour atteindre 90 à 120 minutes vers l'âge de 4 ans. C'est aussi durant cette période que le nombre de siestes va diminuer, passant de 3 siestes (matin, début et fin d'après-midi) à 2 siestes (matin et début d'après-midi) à 12 mois puis une sieste (début d'après-midi) à 18 mois, d'une durée moyenne de 2 heures (W20).

À partir de 3 ans, la sieste va peu à peu disparaître et de ce fait, le sommeil nocturne va devoir se réorganiser pour compenser ce manque, de telle sorte que le sommeil lent profond sera majoritaire en début de nuit, avec une absence de sommeil paradoxal lors des deux premiers cycles (W20; W21).

À partir de 6 ans, l'endormissement devient plus long alors que la longueur de la nuit devient plus courte, sans impact sur la qualité du sommeil. Pour l'adolescent de 10 à 20 ans, on observe une perte de sommeil de 2 heures par nuit avec un endormissement plus difficile, un sommeil plus léger en début de nuit et un sommeil profond bien moins important. Les besoins en sommeil sont les mêmes voire deviennent supérieurs, il s'ensuit donc une dette de sommeil ayant pour conséquence une somnolence diurne (W19; W20).

2.2.4.2. Différents types d'insomnie

Il existe différentes formes d'insomnie selon l'âge de l'enfant et la prévalence est élevée. Ainsi, 25 à 50 % des enfants de moins de 5 ans souffriraient d'insomnie (quelle qu'elle soit), de même que 16 à 27 % des enfants de 6 à 12 ans et 17 à 39 % des adolescents (9; W18).

Selon le moment de survenue, on distinguera 2 types d'insomnie différentes :

- L'insomnie d'endormissement qui se manifeste chez des enfants anxieux ou encore sensibles aux bruits même les plus légers, avec comme manifestation une opposition au coucher liée à une peur de la séparation ou encore une peur de l'obscurité, stimulée par des réponses inappropriées des parents (D5).

- Le réveil nocturne qui pourra être dû à des cauchemars et forcera les parents à se lever régulièrement, ou bien l'enfant se déplacera dans le lit parental s'il est en âge de le faire. Dans tous les cas, l'enfant ne peut pas se rendormir tout seul (D5; 10).

On peut distinguer, toujours selon la durée, l'insomnie occasionnelle et l'insomnie chronique.

L'insomnie occasionnelle ne dure que quelques jours et peut résulter d'un événement anxiogène, comme une rentrée des classes, ou bien d'une cause organique comme une infection passagère. Cette dernière peut toutefois devenir chronique si les parents n'ont pas les bons réflexes devant ces situations (par exemple une intervention avant même que l'enfant ne la réclame et qui par conséquent devient une source d'excitation pour lui) (D5).

Les causes les plus fréquentes de l'insomnie chronique chez l'enfant peuvent être environnementales, organiques ou psychologiques. Pour les causes environnementales, elles varient selon l'âge de l'enfant et peuvent être des bruits ou la promiscuité pour les enfants les plus jeunes, une température inadéquate dans la chambre à coucher, de la lumière ou encore des appareils électroniques ou électriques. Cela peut également être un événement diurne perturbant (intrafamilial par exemple) (D4; D5; W18). Les causes organiques peuvent être d'ordre ORL (otites, SAS), pneumologiques (asthme), digestives (RGO, allergie aux protéines de lait de vache), urologiques (pollakiurie), neurologiques (épilepsie) ou plus rarement des douleurs d'origine cancéreuse (D5; W18). Les causes psychologiques sont parmi les plus fréquentes et surtout en pédiatrie. En effet, 73 % des insomnies rencontrées entre 0 et 6 ans sont des insomnies comportementales (L10). L'insomnie comportementale ou apprise, se définit comme le résultat d'un conditionnement anormal au sommeil avec des interactions parent-enfant dysfonctionnelles. Il existe divers sous-types décrits pour cette insomnie comportementale d'endormissement qui sont :

- ***L'insomnie en rapport avec des associations au coucher inappropriées.*** Elle trouve son origine dans la dépendance créée par un stimulus avec un objet spécifique (biberon, sucette) ou par des situations particulières lors de l'endormissement du soir ou encore l'endormissement de l'enfant après un réveil nocturne (bercement, caresses, trajet en voiture, présence prolongée d'un parent dans la chambre ou le lit). Ces conditions allongent la phase d'endormissement et l'enfant présente une latence d'endormissement allongée en l'absence de celles-ci. Les enfants qui sont victimes de cette insomnie sont incapables de s'auto-apaiser pour s'endormir ou se rendormir et nécessitent la présence des parents, alors que cette capacité d'auto-apaisement de l'enfant se développe en principe dans les 3 premiers mois de la vie (L10; 9; 11).

- ***L'insomnie comportementale d'endormissement liée à des erreurs alimentaires.*** Il s'agit d'apprécier la quantité et la qualité de l'alimentation de l'enfant. Une quantité insuffisante risque de provoquer la faim et donc des réveils nocturnes, de même qu'une quantité trop importante provoquera des réveils nocturnes dus à un reflux ou des vomissements. Pour la qualité, un manque de graisses provoquera la faim, trop de protéines pourront déclencher la soif et donc une énurésie et trop de sucres peuvent être à l'origine de coliques (L10).

- ***L'insomnie par absence de limites appropriées.*** Il s'agit du refus ou de l'opposition au

coucher, renforcés par un manque de limites instaurées par les parents et pouvant amener à l'éveil nocturne du fait d'une attitude parentale inadaptée lors de la nuit. L'évolution de l'imaginaire de l'enfant et la peur du noir qui apparaît vers 4 ans peuvent provoquer des angoisses et aggraver cette insomnie (L10; 11).

Ces deux sous-types d'insomnie précédemment cités concernent surtout les enfants avant 5 ans avec deux périodes majeures. La première a lieu dès le premier semestre de l'enfant où la phase d'éveil est une période vulnérable avec des cris, des pleurs, de la nervosité et de l'excitabilité. C'est à cette période-là que se règle le rythme veille/sommeil et où peuvent apparaître les premières difficultés relationnelles de l'enfant avec sa mère. La seconde période se situe au début de la deuxième année de vie de l'enfant puisque c'est à ce moment-là que son développement neuropsychique est à son paroxysme. L'enfant est avide de connaissances, a peur de la séparation et réclame des rituels d'endormissement (miction, boire de l'eau, demander plusieurs histoires) (D4; 10). Il existe une forme d'insomnie appelée insomnie précoce sévère, souvent caractéristique d'un trouble du comportement, du développement ou d'un retard mental. Ce type d'insomnie précoce peut être un signe d'alarme pour des pathologies autistiques ou psychotiques (D4; 10; W18).

- ***L'insomnie en rapport avec une hygiène de sommeil inadaptée.*** Elle concerne majoritairement les enfants d'âge scolaire, avec des siestes tardives, des horaires de coucher irréguliers, des substances éveillantes, des activités perturbant l'éveil ou l'état émotionnel (sport tardif) ou encore un environnement de sommeil non adapté (écrans, ordinateur, etc.) (11).

- ***L'insomnie psychophysiologique.*** Les enfants d'âge scolaire et les adolescents pourront avoir des troubles du sommeil causés par un hyperéveil ou par une insomnie aiguë qui a persisté longtemps après. Cette insomnie est caractérisée par un trouble de l'endormissement important et des réveils nocturnes. Le sommeil est assimilé à un moment d'angoisse par l'enfant, il se plaint de fatigue mais ne présente pas de somnolence diurne. Les siestes présentent les mêmes troubles que le sommeil nocturne (D5; 11).

La **table 2** est utilisée par les médecins pour cerner les troubles du sommeil de l'enfant, avec l'aide des parents lorsque celui-ci a moins de 5 ans. Le médecin pose une question parmi les 5 items du tableau à l'enfant et aux parents, à laquelle ils doivent répondre par oui ou non. Si la réponse est oui, le médecin peut demander davantage de détails comme par exemple la fréquence ou la nature du problème. Une fois le ou les trouble(s) du sommeil reconnu(s), le médecin peut mettre en place un traitement non pharmacologique adapté, qui sera dans la très grande majorité des cas une thérapie comportementale et cognitive (TCC).

Les troubles du sommeil de l'enfant, contrairement à ceux de l'adulte, ont un pronostic souvent favorable et répondent plutôt bien à ces thérapies surtout si elles sont mises en place

de manière précoce. Le traitement pharmacologique sera utilisé en derniers recours chez l'enfant alors qu'il est utilisé très régulièrement chez l'adulte. En pratique, il est possible d'utiliser la mélatonine chez l'enfant (hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)) mais de manière prudente et justifiée (11).

	Enfants d'âge préscolaire (2-5 ans) Questions posées au parent	Enfants d'âge scolaire (6-12 ans) Questions posées à l'enfant (E), au parent (P)	Adolescents (13-18 ans) Questions posées à l'enfant (E), au parent (P)
Problèmes d'endormissement	Difficultés au coucher ou à l'endormissement ?	Problèmes au coucher ? (P) et (E)	Problèmes d'endormissement au coucher ? (E)
Somnolence diurne excessive	Siestes persistantes ou somnolence excessive ?	Difficultés au réveil le matin, plainte de fatigue dans la journée ou siestes persistantes ? (P) et (E)	Fatigue excessive ou somnolence diurne ? pendant les cours ? (E)
Éveils nocturnes	Se réveille souvent la nuit ?	Éveils nocturnes ? Somnambulisme ou cauchemars ? (P) Éveils nocturnes répétés ? Difficultés à se rendormir ? (E)	Éveils nocturnes répétés ? Difficultés à se rendormir ? (E)
Durée du sommeil ou régularité du sommeil ?	Horaires réguliers de coucher et de lever ?	Heures de coucher et de lever les jours de classe ? Week-ends ? Temps de sommeil suffisant ? (P)	Heures de coucher et de lever les jours de classe ? Week-ends ? Temps de sommeil suffisant ? (E)
Problèmes respiratoires	Ronflement ou difficultés respiratoires ?	Ronflement important ou quotidien ou difficultés respiratoires la nuit ? (P)	Ronflement important ou quotidien ? (P)

Table 2.

Adaptation française du « BEARS SLEEP SCREENING TOOL » utilisé pour le diagnostic des troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent (11)

2.2.5. Insomnie de la personne âgée

Le sommeil du sujet âgé subit quelques modifications par rapport au sommeil normal de l'adulte. Ainsi, plusieurs études ont pu démontrer qu'avec l'âge, on observe une diminution du temps total de sommeil ainsi que de son efficacité mais aussi une augmentation du nombre de réveils nocturnes. Cette diminution est davantage marquée chez l'homme que chez la femme (12). La **figure 7** montre que le sommeil lent profond est très diminué chez la personne âgée à la fois par sa durée et par sa fréquence puisque le dernier épisode se trouve vers 4 heures du matin alors que le sujet jeune a encore un épisode vers 6 heures du matin. On peut également observer une légère diminution du sommeil paradoxal chez le sujet âgé. Enfin, on peut clairement voir que la personne âgée se réveille beaucoup plus souvent dans la nuit que le sujet

jeune. Ces éveils pourraient être compris entre 7 et 21 par nuit selon le sujet et durent plus longtemps. Ils ont pour conséquence de diminuer l'indice d'efficacité du sommeil qui correspond au rapport entre le temps de sommeil total et le temps passé au lit (plus l'âge augmente, plus le temps de sommeil total diminue alors que le temps passé au lit augmente), avec un délai d'endormissement légèrement plus allongé (L9).

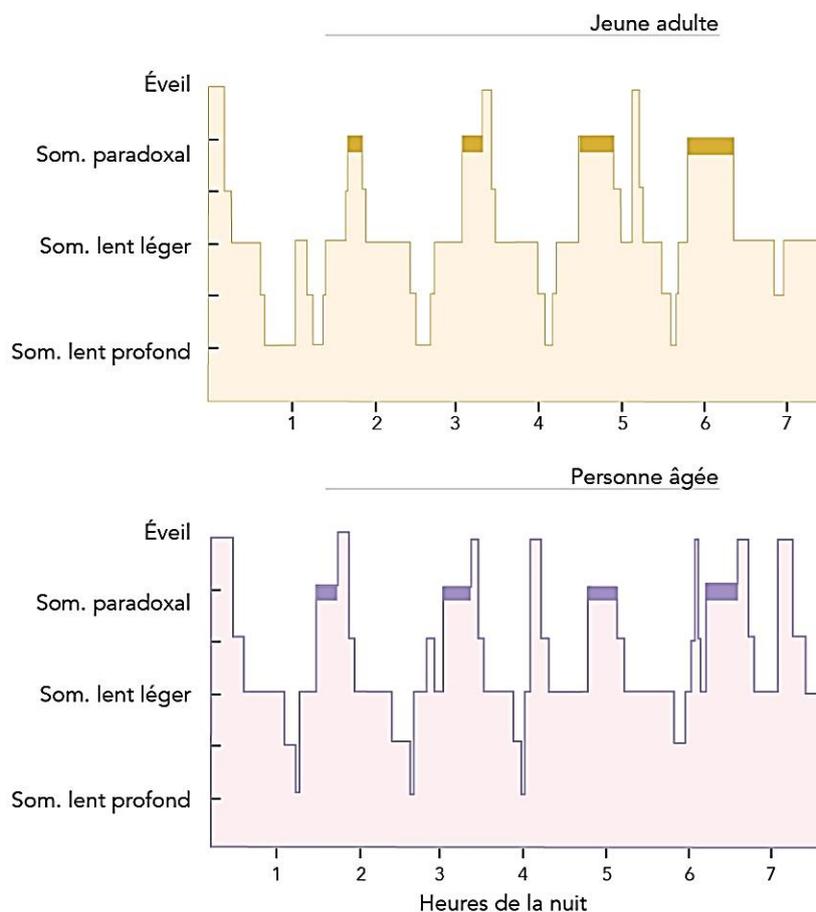


Figure 7 :
Comparaison entre l'hypnogramme du jeune adulte et de la personne âgée (D6) (Adapté du site « Le cerveau à tous les niveaux »)

Avec l'âge, le sommeil paradoxal se retrouve légèrement diminué et modifié dans sa répartition puisque les latences de sommeil paradoxal sont plus courtes et donc le premier épisode apparaît plus tôt. Il se trouve également être augmenté dans la première partie de la nuit et la durée des épisodes suivants reste homogène tout au long de la nuit. En revanche, chez le sujet jeune, on constate une augmentation progressive de la durée des épisodes de sommeil paradoxal et donc une plus grande quantité en fin de nuit. L'augmentation du nombre de changements de stade durant le sommeil, couplée aux multiples réveils nocturnes, met en évidence une fragmentation et une instabilité du sommeil accrue avec l'âge. La somnolence diurne est plus fréquente chez le sujet âgé et conduit à une augmentation du nombre de siestes (L9; 13).

Le vieillissement est également synonyme de diminution de l'amplitude de plusieurs rythmes circadiens, dont celui de la température corporelle centrale, mais aussi celui de sécrétion de la mélatonine et de l'hormone de croissance. A l'inverse, on observe une augmentation du taux de cortisol dans la nuit. Tous ces éléments vont en faveur d'une réduction de la puissance du signal circadien, associé à une pression homéostatique plus basse (13).

De plus, chez certains sujets âgés, une avance de phase peut être observée et pourrait être expliquée par une perte neuronale au niveau des NSC (dont le volume serait diminué avec l'âge (L9)) qui les rendraient moins sensibles aux synchroniseurs externes. Il peut également s'agir d'une diminution de l'exposition à ces synchroniseurs externes (lumière, activité physique, etc.) (7; 14). En effet, l'avance de phase se définit par un coucher plus précoce conduisant à l'obtention du quota de sommeil plus tôt dans la nuit et un réveil également plus précoce. La lumière bloque la sécrétion de mélatonine et si le sujet âgé est moins réceptif à la lumière, à la suite d'une atteinte neuronale au niveau des NSC ou du fait d'une perte de sensibilité rétinienne (cataracte), la mélatonine est sécrétée plus tôt dans la soirée ce qui explique l'avance de phase. Parallèlement, la température corporelle s'abaisse plus tôt le soir et augmente plus tôt le matin ce qui a pour effet de déclencher un endormissement et un réveil précoces (12; 14; D6; D7).

Il n'est pas toujours facile de distinguer la modification physiologique du sommeil de l'insomnie « vraie ». Selon une étude réalisée sur 5622 sujets, 40 % des sujets âgés de plus de 75 ans en France se plaignent de leur sommeil, mais le diagnostic d'insomnie n'est porté que dans 14 % des cas (D2). L'insomnie aurait une prévalence chez le sujet âgé de 20 à 48 % dans la population générale, celle-ci augmentant avec l'âge. Toutefois, les sujets âgés en « parfaite » santé ont tendance à être moins touchés par l'insomnie. Par conséquent, la présence de comorbidités sera un facteur déterminant dans l'apparition d'une insomnie (83 % des sujets âgés ayant une insomnie chronique avérée présentent des pathologies mentales ou somatiques) (7). Un bilan gériatrique global comprenant les conditions de vie, l'état cognitif ou encore la fragilité du sujet âgé pourra être proposé pour une meilleure approche clinique (15).

Pour résumer, voici les différents facteurs qui peuvent mener à une insomnie du sujet âgé, quel que soit son type (D6; 16) :

- une régulation circadienne perturbée à l'âge avancé (sécrétion avancée et diminuée de la mélatonine, avance de phase pour la température corporelle)
- une mauvaise hygiène du sommeil (temps passé au lit par manque d'occupations, télévision dans la chambre, le thé, le café, l'alcool, le tabac, un repas trop lourd, de multiples siestes en journée)
- des synchroniseurs externes diminués (retraite, pas de contrainte d'horaires pour respecter les normes sociales, veuvage, isolement social, sédentarité, faible exposition à la

lumière, institutionnalisation)

- des comorbidités médicales (douleurs articulaires, dyspnées nocturnes, RGO, nycturie, cataracte, accident vasculaire cérébral, MP, MA, dépression, anxiété, troubles intrinsèques du sommeil comme le SJSR ou le SAS)
- une iatrogénie (médicaments tels que les corticoïdes, l'hormone thyroïdienne, les bronchodilatateurs, les bêtabloquants, les diurétiques, la L-dopa, les antidépresseurs, le sevrage des BZDs).

2.2.6. Diagnostic de l'insomnie

Le diagnostic et l'évaluation de l'insomnie en médecine générale reposent principalement sur l'interrogatoire du patient. Le médecin généraliste aura une approche somatique, psychologique et environnementale et fera une étude méticuleuse de l'historique du sommeil du patient, y compris dans son enfance (D2; L11; W18). L'insomnie a été décrite par Spielman selon 3 facteurs déterminants qui vont nous permettre de comprendre comment une insomnie au départ d'ajustement peut évoluer vers l'insomnie chronique et quel est l'enjeu pour le médecin généraliste de déterminer ces facteurs chez le patient (*annexe 1*) (L5; W17; 17) :

- Les facteurs prédisposants qui posent la question d'un terrain propice aux insomnies chez certains individus (facteur génétique ou psychosocial).
- Les facteurs précipitants qui vont engendrer le basculement dans l'insomnie comme par exemple un conflit au travail, une naissance ou encore des difficultés affectives.
- Les facteurs perpétuants qui marquent l'installation du trouble dans la durée à la suite d'un comportement inadapté ou bien à des croyances erronées sur le sommeil.

Lors de l'interrogatoire du patient, il est préférable que le conjoint soit présent puisqu'il pourra apporter des éléments complémentaires que le patient ne peut pas fournir, notamment sur les signes cliniques que le patient ne ressent pas forcément (L11). Le médecin généraliste va devoir recueillir l'anamnèse du patient, reconstituer la chronologie et les mécanismes de l'insomnie. Il faudra laisser le patient raconter son histoire, dans quel environnement il s'endort (comment, où, ses activités avant de s'endormir, etc.), cerner son contexte psychique ainsi que ses habitudes et contraintes auxquelles il est confronté. Enfin, il faudra qu'il répertorie ses antécédents et recherche des indices en faveur d'une pathologie du sommeil (ronflements, apnées du sommeil, etc.) (W18).

La Société pour la Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG) a réalisé en 2006, conjointement avec la HAS, des recommandations pour la prise en charge de l'insomnie, dont voici la démarche diagnostique en cas de suspicion de ce trouble. Il faut d'abord identifier la nature de la plainte en considérant l'ensemble du cycle sommeil/éveil des 24 heures. Ainsi, on

déterminera le type d'insomnie (difficulté d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou encore réveil précoce), sa fréquence, son ancienneté et sa sévérité. On cherchera la présence de répercussions diurnes (fatigue, irritabilité, tension, etc.) et de traitements déjà utilisés ou d'actualité. Enfin, on interrogera le patient sur le temps passé au lit, le temps de sommeil et son besoin de sommeil habituel. Il faut ensuite préciser les facteurs physiques d'environnement, les rythmes de vie et de travail, les habitudes de sommeil, les facteurs d'hyperstimulation, les événements déclenchants ou encore les sources de stress. Le médecin doit rechercher les symptômes évocateurs de troubles organiques du sommeil associés (apnées, SJSR) et rechercher une potentielle pathologie associée aiguë ou chronique (douleurs, anxiété, dépression, troubles divers). Enfin, il devra interroger le patient sur une potentielle prise de substances perturbant le sommeil (médicaments, alcool, autres substances...) et rechercher la présence de conditionnements négatifs au sommeil ou de fausses croyances (D2).

Les principaux paramètres cliniques sur lesquels va se fonder l'évaluation de l'insomnie sont (D2) :

- le temps de latence de l'endormissement ;
- la durée des éveils nocturnes ;
- le réveil matinal précoce ;
- la durée totale de sommeil ;
- l'efficacité du sommeil dont on a vu précédemment comment il se calcule ;
- l'état diurne (fatigue, irritabilité, troubles de l'attention, etc.).

À la suite de cette investigation clinique, le médecin peut déterminer si oui ou non les critères pour qualifier la plainte du patient d'insomnie sont réunis (*annexe 2*) et entreprendre alors un diagnostic différentiel. En effet, il faut différencier l'insomnie et le petit dormeur (nuit courte mais sans répercussions diurnes) ou le retard de phase du rythme circadien (qui pourrait être confondu avec une insomnie d'endormissement). Mais il faut aussi déterminer la présence potentielle d'un trouble du sommeil associé à l'insomnie (SAS, SJSR, etc.) (L11; W18). On peut alors déterminer s'il s'agit d'une insomnie d'ajustement liée à un événement ponctuel et occasionnant un stress nécessitant une adaptation, ou une insomnie chronique (avec ou sans comorbidités). Pour terminer, il faut que le médecin juge de la sévérité de l'insomnie selon la fréquence de celle-ci et son impact sur la journée du patient (*table 3*) (D2).

Sévérité	Fréquence/semaine	Retentissement diurne
Insomnie légère	1 nuit	Faible retentissement
Insomnie modérée	2 ou 3 nuits	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité
Insomnie sévère	4 nuits ou plus	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration, performances psychomotrices altérées

Table 3.
Critères de sévérité de l'insomnie (D2)

Afin d'aider le praticien dans son investigation clinique, plusieurs outils sont mis à sa disposition.

Le premier est l'agenda du sommeil (*annexe 3*) qui consiste en une évaluation subjective par le patient de ses horaires de sommeil, ses délais d'endormissement, ses réveils nocturnes ou encore de manière plus générale sa qualité de sommeil. Le patient doit consigner tous les jours à son réveil le matin pendant 3 semaines à 1 mois, son heure de coucher, son heure estimée d'endormissement, le nombre, la durée et l'heure où ont lieu ses réveils nocturnes, ses heures de réveil définitif et de lever. Le patient devra évaluer la qualité de sa nuit et de la journée qui l'a précédée. Il pourra être intéressant de choisir deux périodes différentes dans l'évaluation du sommeil, comme une période de travail et une période de vacances, les habitudes de vie du patient étant certainement différentes selon la période. L'agenda du sommeil permet finalement d'estimer la latence d'endormissement, le temps de sommeil total et l'index d'efficacité du sommeil du patient. Les données de l'agenda, couplées à celles de l'interrogatoire, vont permettre d'amorcer une prise en charge adaptée par le médecin (17; 18).

Le second outil à disposition des praticiens est l'auto-questionnaire et l'échelle analogique avec par exemple (D2) :

- L'échelle de typologie circadienne de Horne et Ostberg (*annexe 4*) qui permet de définir le chronotype (du matin ou du soir) d'un individu.
- L'échelle de somnolence d'Epworth (*annexe 5*) pour mettre en lumière une somnolence diurne excessive.
- L'index de sévérité de l'insomnie (ISI) (*annexe 6*) qui permet d'évaluer la perception du patient sur la sévérité de son insomnie.
- L'auto-questionnaire QD2A de Pichot (*annexe 7*) pour détecter une dépression.
- Le questionnaire abrégé de Beck (*annexe 8*) pour évaluer l'intensité de la dépression.
- L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) (*annexe 9*) pour évaluer la sévérité des troubles anxieux et dépressifs.

- L'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (*annexe 10*) va permettre d'évaluer la qualité du sommeil du patient durant le mois précédant son introduction.

Il existe deux examens complémentaires pour établir le diagnostic d'une insomnie : l'actimétrie et la polysomnographie, réalisés par des spécialistes du sommeil. Le premier peut être utile en première intention alors que l'indication du second est plus spécifique.

L'actimètre est un bracelet enregistreur de la taille d'une montre porté au poignet non dominant, de jour comme de nuit, pendant plusieurs semaines d'affilée. Il va enregistrer les mouvements, y compris les plus légers, pour rendre compte des rythmes d'activité et de repos du patient. Cela va permettre d'objectiver le rythme veille/sommeil du patient en donnant des indications sur ses horaires de sommeil, ses éveils dans la nuit, mais aussi le temps passé au lit, le temps de sieste, et certains paramètres chronobiologiques (comme le caractère soir/matin, le décalage de phase, etc.). Il ne peut cependant pas mesurer le temps de sommeil profond ou de sommeil paradoxal. Cet examen peut clarifier la sévérité de l'insomnie en complément de l'interrogatoire du patient et de l'agenda du sommeil (D2; L11; 17; 18).

La polysomnographie est indiquée lors de la suspicion de troubles associés à l'insomnie (SAS, SJSR, etc.) ou lors d'une insomnie sévère sans cause évidente et résistante aux traitements. Elle nécessite un sevrage complet en hypnotiques et tranquillisants depuis au minimum 15 jours. Nous avons vu précédemment comment s'effectue une polysomnographie avec les enregistrements de l'EEG, l'EOG et l'EMG, pour obtenir un hypnogramme (D2; L11). Cet examen peut se pratiquer en laboratoire de sommeil avec contrôle du patient *via* une caméra infrarouge et un enregistrement vidéo, ou bien en ambulatoire grâce à des appareils portables miniaturisés. Les résultats obtenus permettent d'objectiver la plainte en apportant des précisions sur l'origine et la sévérité de l'insomnie, dévoilant également l'architecture du sommeil du patient (17).

2.3. Troubles du rythme circadien du sommeil

2.3.1. Introduction

Les troubles du rythme circadien du sommeil correspondent à une inadéquation entre les synchroniseurs externes (comme la lumière ou les normes sociales) et les horaires de sommeil du patient. Pour déceler ces troubles du sommeil, l'agenda du sommeil est une aide précieuse puisqu'il s'agit d'une « capture d'écran » du sommeil du patient (L12). Ces troubles sont très fréquents dans la population et sont la conséquence de perturbations diverses du système circadien. Ils peuvent entraîner un décalage des périodes de veille et de sommeil et ainsi avoir des répercussions sur la qualité de sommeil mais également sur la vigilance. L'horloge interne ne régit pas seulement le rythme veille/sommeil puisque de nombreux rythmes tournent

également sur 24 heures comme la température interne, la sécrétion d'hormones (croissance, cortisol, etc.) et d'autres fonctions essentielles de l'organisme (L6; W18).

De nombreuses études ont prouvé que ces différents rythmes biologiques ne sont pas indépendants mais fortement synchronisés. Toutefois, si le patient décale ses horaires, de manière volontaire ou pas, ces rythmes circadiens ne vont pas tous s'adapter à la même vitesse au nouveau rythme et le patient constatera un retentissement sur sa qualité de vie (L6).

La synchronisation d'un individu est mise en évidence par l'étude des rythmes circadiens de la température corporelle, de la mélatonine et du cortisol plasmatiques, car les profils circadiens de ces variables représentent des marqueurs majeurs de la synchronisation de l'organisme (rythme d'amplitude importante, très reproductible et fiable et dont la modification signe une perturbation du fonctionnement de l'horloge interne) (19; 20).

Il est maintenant établi que c'est l'horloge interne qui est la clé du fonctionnement de nos différents rythmes biologiques et c'est aussi le dérèglement de celle-ci qui est en cause dans les différents troubles du rythme circadien. Au travers de nombreuses études et recherches, il en est ressorti deux agents de resynchronisation majeurs de l'horloge biologique interne, aussi appelés chronobiotiques (terme attribué à toute molécule capable d'agir de manière directe ou indirecte sur l'horloge biologique interne), qui sont respectivement la lumière et la mélatonine (19). En effet, ces deux chronobiotiques sont capables de remettre à l'heure notre horloge biologique selon un mécanisme qui suit une courbe de réponse de phase (PRC). Cette courbe est obtenue par la répétition d'un stimulus à tous les points du rythme circadien (*figure 8*), l'effet du chronobiotique sur l'horloge interne dépendra donc de l'heure d'exposition à celui-ci (19; 21).

Concernant la lumière, une exposition le matin dans les 6 heures qui suivent le minimum de température corporelle, entraînera une avance de phase. À l'inverse, une exposition le soir 6 heures avant le minimum de température corporelle entraînera un retard de phase. Hors de ces fenêtres d'exposition, elle aura peu d'effet sur la phase des rythmes circadiens (L3; 20).

La mélatonine, quant à elle, ajuste la phase de l'horloge biologique selon une courbe de réponse de phase inverse à celle de la lumière (*figure 9*). En effet, la mélatonine administrée avant 15h00 (heure critique d'administration) entraînera un retard de phase alors qu'après 15h00 elle permettra une avance de phase, avance qui s'observe également sur le rythme de température corporelle interne. Cette heure pivot qu'est 15h00 pourra néanmoins être modulée selon le chronotype du sujet, elle sera avancée chez le sujet du matin et retardée chez le sujet du soir (L3; 22).

La lumière et la mélatonine se renforcent donc mutuellement sur leur effet de déplacement de phase, il pourra être intéressant de les associer dans les protocoles de traitement des troubles du rythme circadien (20).

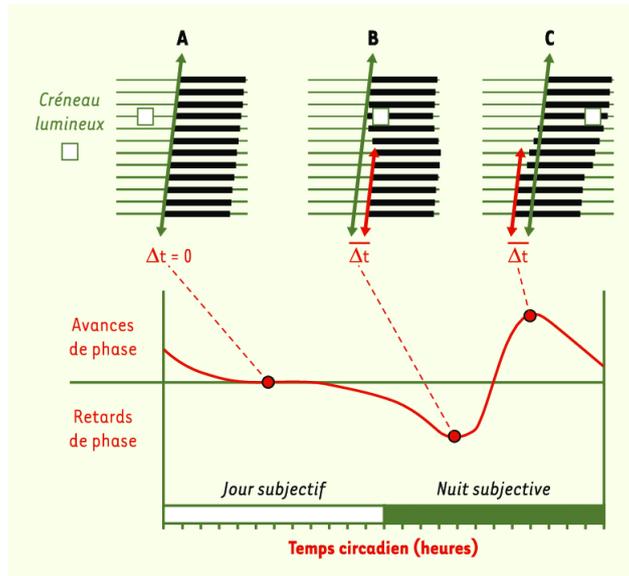


Figure 8 :
Courbe de réponse de phase à la lumière (21).

Même privée de repères temporels (obscurité constante), l'horloge interne continue de fonctionner selon un rythme proche de 24 heures. Sur ce schéma, un rongeur a été placé en condition d'isolement temporel et un rythme marqueur (activité locomotrice) est utilisé pour définir le jour et la nuit subjectifs. Une courte application de lumière (créneau lumineux) est testée à différents temps circadiens sur la phase du rythme d'activité étudié.

A. Le créneau lumineux est appliqué durant le jour subjectif, la phase du rythme est identique avant et après l'application du créneau. La différence temporelle (Δt) est égale à 0 et la valeur sur le graphique est donc sur une ligne horizontale suggérant une absence d'effet sur la phase.

B. Si on applique le créneau au début de la nuit subjective, lorsque l'animal court dans sa roue (barres noires), une modification de la phase est observée les jours suivants. L'activité locomotrice commence plus tard que prévu et la différence temporelle entre la phase attendue (flèche verte) et celle qu'on observe (flèche rouge) est reportée sur le graphique, elle correspond à un retard de phase. **C.** En fin de nuit, le stimulus lumineux appliqué entraîne les jours suivants un début précoce de l'activité de roue. On observe donc une avance de phase comme en témoigne le graphique.

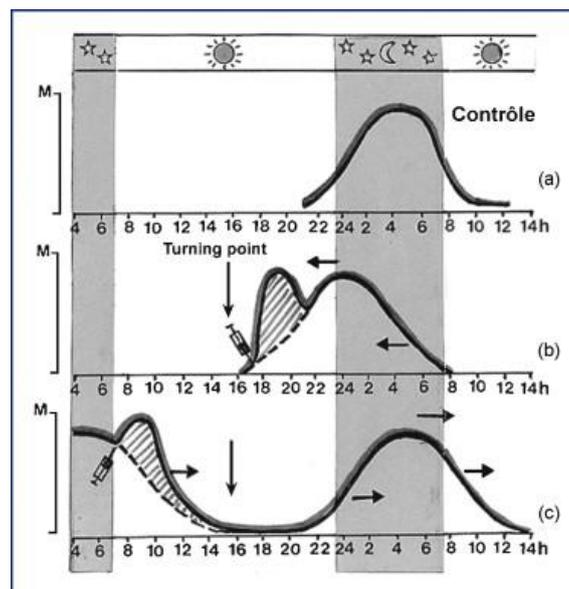


Figure 9 :
Modification de la sécrétion endogène de mélatonine après administration de mélatonine selon une courbe de réponse de phase (PRC) (22).

Témoin (a). Avance de phase suivant l'administration après 15h00

(b), retard de phase suivant l'administration avant 15h00

(c). Le turning point correspond au changement de sens de la modification de phase (15h00).

Il a pu être observé six troubles majeurs du rythme circadien différents décrits par l'AASM dans sa classification internationale des troubles du sommeil, quatre sont dits intrinsèques (perturbation de l'horloge endogène) et deux extrinsèques (défaut d'entraînement de l'horloge endogène dans un environnement extérieur imposé) (D8; 23). Nous les détaillerons ici.

2.3.2. Syndrome d'avance de phase

Il est caractérisé par un endormissement (entre 18 heures et 21 heures) et un réveil (entre 2 heures et 5 heures du matin) précoces avec une incapacité à se rendormir. La durée de sommeil habituelle est conservée, une somnolence est malgré tout observée en fin de journée. Le sujet se plaint donc d'une insomnie matinale associée à une somnolence en fin d'après-midi, suivie d'un sommeil de bonne qualité. Ce trouble est un dérèglement de l'horloge interne surtout observé chez les personnes âgées et plus rarement chez les sujets plus jeunes. Il s'agit là d'un trouble plutôt rare comparé au retard de phase mais tout comme lui, il trouverait son origine dans la génétique. Certaines études ont pu mettre en évidence une forme héréditaire, grâce à la découverte de plusieurs membres atteints au sein d'une même famille. Il s'agirait d'une mutation dominante du gène *hPER2* (homologue humain du gène *PER* (period) de la drosophile). Toutefois, ces formes familiales ne trouvent pas toutes leur origine dans cette mutation, elles peuvent également être associées à un polymorphisme des gènes « horloges » *hPER1* et *hPER2* (L13; W22; D8; 19; 23).

Le traitement consiste à associer exercice physique et photothérapie en fin d'après-midi et jusqu'à l'heure du coucher (puisque l'on sait qu'une forte exposition à la lumière le soir entraîne un retard de phase) mais également éviter l'exposition à la lumière le matin. Cette photothérapie nécessite toutefois une parfaite détermination du rythme circadien de la température, afin de n'éclairer le sujet ni trop tôt (pas d'effet) ni trop tard (effet inverse) (L6; D8; 23). Même si théoriquement une administration de mélatonine le matin devrait entraîner un retard de phase le soir, selon la courbe de réponse de phase (PRC) à la mélatonine, il n'y a pas eu de résultats probants décrits dans la littérature jusqu'ici pouvant donner lieu à un protocole de soin autre qu'expérimental (D8; 22; 23). Un autre traitement existant est la chronothérapie, il s'agit de remettre à l'heure l'horloge interne en déplaçant l'heure de coucher du patient. Cela se fait en milieu hospitalier et reste difficile à mettre en œuvre puisqu'il faut dans ce cas avancer l'heure du coucher de trois heures tous les jours, le patient retrouvant un cycle normal en sept jours (L13; 19; D8).

2.3.3. Syndrome de retard de phase

Ce trouble est le plus fréquent des troubles intrinsèques du sommeil et se caractérise par une plainte régulière d'insomnie d'endormissement et d'incapacité à se lever à une heure dite

acceptable. On observe alors un retard de la phase principale de sommeil par rapport aux horaires souhaités. En revanche, sans contraintes sociales, le patient peut choisir ses horaires de sommeil et le sommeil est alors de qualité et de durée normale (D8).

Ce syndrome touche majoritairement les adolescents pour des raisons physiologiques et sociologiques (utilisation d'écrans tard le soir qui amplifient le phénomène) et serait plus fréquent chez l'homme. Il aurait également une base génétique, tout comme son homologue le syndrome d'avance de phase, avec la mise en évidence d'une forme familiale qui totalise 40 % de cas. Ainsi, le variant *V647G* du gène *hPER3* représente le polymorphisme le plus répandu dans ce syndrome. D'autres variants seraient liés à ce syndrome sur les gènes « horloges » *hPER1*, *hPER2*, *hCLOCK* (Circadian locomotor Output Cycles Kaput). Enfin, ce syndrome est également associé à un polymorphisme sur le gène *arylalkylamine N-acétyltransférase (AA-NAT)* et sur *HLA-DR1* (L13; W14; D8; 23). Le sujet éprouve beaucoup de difficultés à s'endormir avant 2 voire 3 heures du matin et ce de manière permanente, possède un sommeil de qualité mais avec un réveil très difficile lorsqu'il faut se lever pour un impératif social. En période de vacances ou le week-end, ce trouble n'est pas problématique mais comme l'heure du lever doit être avancée pour répondre aux impératifs sociaux le reste du temps, des symptômes peuvent apparaître comme une somnolence diurne, des performances diurnes altérées ou encore des troubles de l'humeur (L6; W14).

Différents examens complémentaires sont indispensables pour préciser l'ensemble des troubles du rythme circadien veille/sommeil dus au défaut d'entraînement de l'horloge par les synchroniseurs. La tenue d'un agenda du sommeil pendant un mois, couplé à l'actimétrie, permet d'objectiver un retard stable de la période de sommeil tandis que le questionnaire de Horne et Ostberg (*annexe 4*) permet de définir le chronotype du sujet (qu'il soit du matin ou du soir). Ces trois examens permettront de confirmer les différents syndromes mais il est également possible d'effectuer une polysomnographie pour à la fois confirmer un syndrome et écarter une autre pathologie du sommeil. Le rythme circadien du sujet pourra être précisé par une mesure de la température centrale sur 24 heures et par la détermination du début de sécrétion de mélatonine grâce à des prélèvements salivaires le soir (L13; D8; 23).

Le traitement peut se faire par trois approches différentes : la chronothérapie, la photothérapie et l'administration de mélatonine. Concernant la chronothérapie, il s'agit d'inciter le sujet à se coucher trois heures plus tard que la veille, tous les jours, en conservant une durée de sommeil fixe (environ huit heures) et avec interdiction de faire des siestes. On obtient alors un allongement de la période du cycle veille/sommeil, porté à 27 heures, et le patient retrouve un cycle normal en sept jours (l'heure d'endormissement souhaitée est trois heures plus tôt que l'heure initiale d'endormissement). Les horaires de coucher devront être scrupuleusement

respectés par la suite (L12; L13; D8; 23). La photothérapie consiste à exposer le sujet à une lumière intense le matin et à restreindre la lumière le soir pour provoquer une avance de phase. On peut par exemple soumettre le sujet à une intensité de lumière de 2500 lux pendant deux heures entre 6h00 et 9h00. La photothérapie devra être effectuée pendant minimum 1 mois et tous les jours à une heure régulière, ce qui peut poser un problème pour certains patients très décalés. Elle pourra être associée à une chronothérapie (L13; D8; 23). Pour finir, l'administration de 1 à 5 mg (milligrammes) de mélatonine à libération immédiate environ cinq heures avant l'endormissement habituel permet d'avancer l'heure d'endormissement et reste adaptable au fur et à mesure des administrations. L'effet devra être observé et rester stable en une quinzaine de jours tout en limitant l'administration à un mois maximum chez l'homme pour limiter un potentiel effet toxique sur la spermatogenèse à long terme. Ce traitement permet une bonne compliance du patient et peut être individualisé si besoin (L13; D8; 22; 23). Un autre protocole possible serait l'administration de 1 mg de mélatonine à libération immédiate 6 heures avant le coucher, potentiellement associée à l'administration de 2 voire 3 mg en libération immédiate 1 heure avant le coucher et ce pendant un mois (W30). Nous détaillerons les particularités de la mélatonine dans la partie suivante.

Le protocole global de prise en charge de ce syndrome serait en tout premier lieu l'hygiène du sommeil associée à une thérapie comportementale (arrêt des écrans) et activité physique intensive au moins 2 heures avant le coucher. En cas d'échec, la photothérapie sera plébiscitée. En l'absence de résultats concluants, on essaiera la mélatonine (à noter que l'utilisation concomitante de mélatonine et de photothérapie peut potentialiser les effets sur le sommeil). Enfin, la chronothérapie sera utilisée en dernier à cause de sa mise en place très contraignante. Peu importe le traitement, une hygiène de sommeil devra être maintenue sous peine de voir disparaître les effets obtenus. L'utilisation d'hypnotiques est ici déconseillée en raison du risque de dépendance (L13; W14; 22).

2.3.4. Syndrome en libre-cours

Ce syndrome est également appelé rythme différent de 24 heures ou encore syndrome hypernycthérial (L13). Il s'agit d'un trouble rare que l'on observe surtout chez les non-voyants (17 à 50 % d'entre eux) et caractérisé par une incapacité des synchroniseurs externes (notamment la lumière) à recalibrer l'horloge interne sur 24 heures dont la période naturelle, comme vu précédemment, est de 25 heures. L'entraînement par la lumière ne se faisant plus, on observe un décalage d'une à deux heures tous les jours des horaires de sommeil (19; 23). Il est alors possible d'observer une insomnie totale périodique puis une somnolence diurne si le sujet tente de limiter son sommeil aux horaires de la nuit (W14; W22; 23). Lorsque les horaires de sommeil finissent par coïncider avec les horaires normaux, le syndrome ne se manifeste pas

(D8). Certains non-voyants ne sont pas impactés par ce syndrome grâce à la persistance de structures anatomiques sensibles à la lumière intactes et grâce aux synchroniseurs sociaux (D8). Outre la cécité d'origine périphérique, ce syndrome peut être observé chez les sujets atteints de démence ou de schizophrénie (L12; W14). Il peut s'expliquer chez ces patients par un isolement social et donc une réduction de la possibilité d'entraînement de l'horloge interne par les synchroniseurs sociaux (activité, normes sociales) (L12; D8). Une autre origine possible de ce syndrome pourrait être une lésion de la région suprachiasmatique, où se localise l'horloge interne. Enfin, un polymorphisme du gène codant pour le récepteur MT₁ (Mel_{1A}) de la mélatonine exprimé au niveau des NSC pourrait prédisposer à ce syndrome (D8).

L'agenda du sommeil et l'actimétrie permettent de confirmer le diagnostic. L'interrogatoire devra rendre compte du degré de vision et de perception de la lumière par le sujet. La mesure du rythme de sécrétion de la mélatonine permettra également de confirmer le diagnostic (L6; L13; 23). Les autres examens utilisés dans le retard de phase peuvent être utilisés ici pour le diagnostic avec en plus un bilan neurologique et psychiatrique (D8).

Le traitement va consister en une organisation stricte du cycle repos/activité pour maintenir au maximum les synchroniseurs externes de l'horloge circadienne. La photothérapie pourra également être utilisée, avec deux heures de lumière au lever et une avance progressive des séances de l'ordre de 30 minutes, chez les patients ayant des structures anatomiques sensibles à la lumière (L13; D8). L'utilisation de la mélatonine sera possible avec 10 mg une heure avant l'heure souhaitée du coucher, lorsque le patient se situe dans une phase sans problème de sommeil, et une fois l'horloge interne entraînée, passer à des doses de 0,5 mg (L13; D8). Pour finir, la vitamine B12 serait active sur ce syndrome mais on ignore si c'est un effet placebo ou une action physiologique dont le mécanisme serait inconnu (23).

2.3.5. Rythme veille-sommeil irrégulier

Il s'agit d'un des troubles du rythme circadien les plus rares qui touche principalement la population gériatrique vivant en institution et les sujets déments. Il pourra également être observé chez les artistes, les poètes, les musiciens ou encore les peintres dont les horaires de veille et de sommeil ne sont soumis qu'à leur inspiration créatrice (W22; 23). Sa prévalence est inconnue mais on observe ce trouble lorsqu'il existe des affections dégénératives diverses sévères (Alzheimer par exemple), lors de traumatismes crâniens ou de lésions hypothalamiques qui impliquent l'horloge circadienne ou bien les centres veille/sommeil. Concernant les sujets « normaux », il s'agit surtout d'un refus d'une hygiène du sommeil adaptée (D8; 23).

Ce trouble se caractérise par trois épisodes de sommeil ou plus, de courte durée, en l'espace de 24 heures, de jour comme de nuit et depuis plus de trois mois. Le sujet est souvent incapable

d'induire et/ou de maintenir son sommeil uniquement en période nocturne et par conséquent, affiche une somnolence diurne excessive avec l'obligation de faire des siestes. On pourrait comparer ce sommeil polyphasique à celui des bébés mais néanmoins ils ont souvent tendance à avoir une période principale de sommeil, ce qui n'est pas le cas ici. De plus, une dépendance thérapeutique surajoutée ne pourra qu'amplifier cette désorganisation du sommeil (L13; W22; D8). Toutefois, le temps de sommeil total sur les 24 heures peut tout à fait être le même que pour les sujets avec un sommeil normal, à la différence près qu'il présente un déficit en sommeil profond nécessaire à la régénération naturelle de l'organisme. Par conséquent, il n'est pas rare d'observer chez ces sujets des altérations cognitives ainsi que d'autres troubles liés au manque de sommeil profond (mauvaises habitudes alimentaires, défenses immunitaires affaiblies, risque d'obésité et de diabète accru, maladies cardio-vasculaires, etc.). L'interrogatoire du sujet et de son entourage couplé à l'agenda du sommeil et/ou l'actimétrie permettent d'établir le diagnostic (L13; W22).

Concernant le traitement, son efficacité reste souvent discutable et consiste surtout à restreindre le sommeil aux horaires de nuit ou bien à rendre les périodes de sommeil plus prévisibles, en organisant trois à quatre prises alimentaires par jour suivies de périodes de sommeil. La photothérapie le matin pourrait éventuellement améliorer le sommeil nocturne. On peut lui associer l'administration de 10 mg de mélatonine au coucher avec de la vitamine B12, qui ont montré un certain intérêt dans cette pathologie (D8; 23).

2.3.6. Syndrome du décalage horaire (*jet-lag*)

Ce syndrome correspond à une désynchronisation du rythme veille/sommeil (et des rythmes circadiens de manière générale) liée au franchissement rapide de fuseaux horaires. Il s'agit donc d'un trouble qui affecte les équipages et les passagers des vols transméridiens (W14; 23).

Deux facteurs principaux peuvent être mis en cause dans ce syndrome : des facteurs circadiens et la dette de sommeil (23). Le système circadien est sensible et ne peut s'ajuster immédiatement après un décalage brutal des synchroniseurs externes. Ainsi, l'horloge circadienne interne, fonctionnant encore à l'heure du fuseau horaire d'origine, n'est plus en phase avec les synchroniseurs du nouveau fuseau horaire. Il en résulte une avance ou un retard de phase selon la direction du vol effectué et l'écart de phase entre l'horloge circadienne du sujet et les nouveaux synchroniseurs externes est trop important pour qu'elle se laisse rapidement entraîner par ces derniers. De plus, les différents rythmes circadiens de l'organisme tels que la température ou les rythmes hormonaux ne se resynchronisent pas à la même vitesse après un *jet-lag*, cette cacophonie de rythmes étant à l'origine des symptômes éprouvés par les sujets (23).

Divers facteurs de sévérité pour ces symptômes ont pu être observés comme le nombre de

fuseaux horaires traversés, la direction du vol, les caractéristiques du vol (temps de vol, heure de départ et d'arrivée), le climat, les conditions de vol ou encore l'âge du sujet. La sévérité des symptômes diminuera progressivement avec un pic potentiel au bout de deux à trois jours (W14; D8). La désynchronisation s'observe à partir d'au moins trois fuseaux horaires traversés et la resynchronisation est d'autant plus longue que le nombre de fuseaux horaires traversés est élevé (L13; 19; 23). La direction du vol a un impact majeur sur la désynchronisation puisque si le vol est effectué vers l'Est, l'horloge interne est soumise à une avance de phase par rapport à l'heure de destination et ce type de vol entraîne une resynchronisation plus lente et plus difficile (la journée étant raccourcie). Si le vol est effectué vers l'Ouest, l'horloge interne est alors soumise à un retard de phase par rapport à l'heure de destination et l'ajustement temporel est plus simple car il s'agit alors d'un allongement de la journée. En effet, comme le rythme endogène de notre horloge interne est plus proche de 25 heures que de 24 heures, il est plus facile de différer le coucher que de l'avancer (L13; 19; D8). Il faut néanmoins garder à l'esprit que quelles que soient les capacités individuelles d'adaptation aux rythmes imposés (les sujets jeunes ayant davantage de facilité), la resynchronisation de l'horloge interne nécessite plusieurs jours et diffère selon le rythme circadien observé. Ainsi, si le rythme veille/sommeil nécessite au minimum deux à trois jours pour se recalibrer, celui de la température interne nécessite une semaine et celui du cortisol presque trois semaines (L13; W23; 19).

La responsabilité de ces facteurs circadiens dans le *jet-lag* est partagée avec le déficit de sommeil, lié d'une part à l'allongement ou au raccourcissement du jour ou de la nuit selon le sens du vol, et d'autre part aux mauvaises conditions de sommeil précédant le vol mais également pendant celui-ci (horaires des repas servis, boissons alcoolisées, inconfort, etc.) (23). Les symptômes de ce syndrome résultent de causes multiples avec tout d'abord les symptômes communs à tous les vols en haute altitude et de longue durée (déshydratation, crampes musculaires, nausées, ballonnements, vertiges, risque de phlébite), ceux consécutifs à la dette de sommeil (sommolence diurne, irritabilité, troubles de la vigilance et de l'attention) et ceux propres à la désynchronisation externe et interne des différents rythmes biologiques (fatigue générale, céphalées, altération des performances psychomotrices) (L13; 23). Le trouble d'endormissement sera plus caractéristique des vols vers l'Est et le réveil précoce des vols vers l'Ouest (L13). La polysomnographie a révélé une augmentation du sommeil à ondes lentes, une diminution du sommeil paradoxal lors d'un voyage vers l'Est et une augmentation de ce dernier lors d'un voyage vers l'Ouest (W14).

Voyons maintenant quelques recommandations pour limiter au maximum le *jet-lag*. Il faut essayer de bien dormir avant le départ pour éviter d'accumuler une dette de sommeil. Durant le vol, il faut limiter les services nocifs fournis (alcool, repas copieux) en essayant de s'alimenter

avant le vol (le jeûne prolongé à bord de l'avion serait bénéfique) et en buvant beaucoup d'eau. Il faudra également mettre sa montre à l'heure de destination pour commencer la resynchronisation, sauf si le séjour dure moins de 3 jours et dans ce cas, mieux vaut rester synchronisé sur l'horaire du fuseau de départ. L'utilisation d'un hypnotique dans l'avion est interdite (mesure de sécurité) mais elle est possible pendant 3 jours à l'arrivée afin de limiter les effets du décalage horaire sur le sommeil (surtout pour les vols vers l'Est). A l'arrivée, l'accélération de la resynchronisation en s'exposant aux synchroniseurs externes est fortement recommandée (lumière, activité physique, horaires des repas, etc.). La resynchronisation par l'utilisation de lampes de photothérapie (3 fois plus rapide) ou bien par la lumière naturelle est conseillée, avec une exposition le soir et port de lunettes de soleil le matin lors des vols vers l'Ouest, et une exposition en fin de matinée et port de lunettes le soir et tôt le matin lors des vols vers l'Est (L13; W23; D8; 23).

Enfin, il est possible de se resynchroniser par la prise de mélatonine exogène, le protocole étant différent selon le sens du vol. Des études ont montré l'efficacité de la mélatonine pour prévenir le syndrome de *jet-lag* avec une plus grande efficacité pour les vols vers l'Est (24). Le protocole consiste à prendre, pour les vols vers l'Est, entre 0,5 et 5 mg de mélatonine à libération immédiate à 22h00-n (22h00 étant l'heure de début de la sécrétion endogène de mélatonine et n étant le nombre d'heures de fuseaux horaires à franchir). La resynchronisation doit s'effectuer par avance de phase donc si un voyageur se rend de la côte Est des États-Unis vers la France (6 heures de décalage), il devra prendre son premier comprimé de mélatonine vers 16h00 le jour du départ. Une fois arrivé à destination, les comprimés de mélatonine devront être pris entre 22h00 et 23h00 pendant quatre à cinq jours (22; 24). L'effet chronobiotique de la mélatonine est similaire aux doses de 0,5 ou 5 mg mais l'effet hypnotique est plus puissant à 5 mg (24). Il n'y a pas d'intérêt à prendre de la mélatonine à libération prolongée (LP) car elle n'est pas efficace sur le sommeil dans ce contexte, une dose de charge semblerait être plus efficace, suggérant que l'effet chronobiotique soit prépondérant sur l'effet hypnotique dans la prévention du *jet-lag* (22; 24). Il n'y a pas non plus d'intérêt à prendre des doses supérieures à 5 mg, l'efficacité étant la même que pour les doses inférieures (24).

Le paramètre le plus important à prendre en compte est certainement le moment de prise de la mélatonine, elle ne doit jamais être prise trop tôt dans la journée (avant 15h00, cf. *partie 1, 2.3.1*) et peu importe le nombre de fuseaux horaires traversés, sous peine de ne pas avoir d'effet, ou pire, l'effet inverse (un retard de phase avec insomnie et une mauvaise adaptation à l'arrivée) (22). Pour les vols vers l'Ouest, il n'y a pas de présynchronisation nécessaire contrairement aux vols vers l'Est, et le protocole consiste en une prise de mélatonine vers 22h00-23h00 à l'heure du pays d'arrivée et ce pendant cinq jours. La phase de sommeil du sujet se trouve en avance et il devra donc lutter contre le sommeil en repoussant son heure de coucher et en s'exposant au

maximum à la lumière le soir (pour déclencher un retard de phase sur la sécrétion de mélatonine). Exceptionnellement, en cas d'éveil précoce avant quatre heures du matin, une prise épisodique de mélatonine pourra être envisagée (22). Quel que soit le type de vol, l'horaire de prise de la mélatonine reste modulable selon le chronotype du sujet (22).

2.3.7. Travail posté

On entend par « posté » des horaires irréguliers affectés à un poste particulier. Le travail posté peut être discontinu, donc sans avoir à couvrir les 24 heures (2*8 par exemple), semi-continu (interruption le week-end et durant les congés) ou continu et donc sans interruption durant les 24 heures (3*8 par exemple). Le type de rotation se définit par le rythme imposé (nombre de jours passés dans le même poste) qui pourra être court (un à trois jours), avec une adaptation plus difficile pour l'organisme, ou long (plus de cinq jours) et dans ce cas l'adaptation sera plus simple. Le sens sera horaire ou anti-horaire (moins bonne adaptation dans ce cas) et le cycle du matin, de l'après-midi ou du soir. Les équipes de travail peuvent être fixes ou alternantes pour un même poste (L14; D9).

On estime qu'en France, environ 20 % de la population active est en travail posté ou bien de nuit (W24). Les critères diagnostiques, selon l'ICSD-2, sont « *une plainte d'insomnie ou de somnolence diurne excessive, avec des horaires récurrents de travail interférant avec les horaires habituels de sommeil. Les symptômes sont associés au travail posté depuis au moins un mois. L'agenda du sommeil ou l'actigraphie pendant au moins sept jours objective le déphasage entre le temps de sommeil et la périodicité circadienne et les troubles ne peuvent être mieux expliqués par une autre pathologie* » (D8).

L'adaptation au travail posté, même si jamais entièrement satisfaisante, résulte d'un équilibre entre trois facteurs : les facteurs chronobiologiques, les facteurs sommeil et les facteurs sociaux (W24). Concernant les facteurs chronobiologiques, l'adaptation reste plus facile pour les sujets du soir plutôt que ceux du matin car en effet, le sujet du soir a tendance à se coucher plus tard et à dormir davantage le matin, le travail posté et en particulier le travail de nuit lui pose donc moins de problèmes. Les sujets avec une horloge interne plus stable ont également moins de problèmes et l'âge joue aussi un rôle sur l'adaptabilité de l'horloge (le sujet jeune s'adapte plus vite) (W24; D9). Il faut néanmoins garder à l'esprit que les rythmes circadiens ne s'adaptent pas facilement ni rapidement puisqu'il faudra quelques jours au travailleur, même avec un poste fixe, celui-ci étant interrompu par les week-ends et les vacances (D8; 23). On observe souvent une désynchronisation de la température interne et de la mélatonine (D9). Cette adaptation passe aussi par les facteurs sommeil, avec une différence entre les courts dormeurs et les longs dormeurs, les courts dormeurs étant plus susceptibles de s'adapter (D9). Un bon environnement de sommeil va également fortement influencer l'adaptation puisque le bruit, une température

extérieure trop élevée ou encore la lumière du jour sont autant de nuisances au sommeil diurne (L6; W24). Les facteurs sociaux tels que la vie de famille, un autre travail potentiel ou encore les loisirs rendent plus difficile cette adaptation (23; D9).

Le travail posté est à l'origine de multiples risques pour la santé puisque, sans parler des troubles du sommeil et de la vigilance, il a pu être observé des risques cardio-vasculaires, des risques métaboliques et de surpoids, des risques pour la femme enceinte ou encore des risques de cancer (D9). Les troubles du sommeil sont très fréquents chez les travailleurs postés puisque près de 35 % de ceux-ci se plaignent d'insomnie. Ces différents troubles du sommeil sont liés à la désynchronisation de l'horloge biologique d'une part et à de mauvaises conditions de sommeil d'autre part (bruit, lumière, température). Il s'agira soit d'insomnie d'endormissement (surtout ceux devant se lever très tôt le matin et donc se coucher très tôt) soit de réveils nocturnes (L6). La durée de sommeil totale est diminuée chez ces travailleurs, avec une perte de sommeil d'une à deux heures par nuit, ce qui engendre une dette de sommeil et donc des risques de somnolence durant la période d'éveil (W24). Le travailleur de nuit se couche le matin, lorsque sa température interne est déjà en phase descendante, la durée de son sommeil est moindre (23). La somnolence diurne qui en résulte est à l'origine d'une augmentation de 2 à 5,5 du risque d'accident, survenant surtout au retour du travail de nuit (L14). Enfin, au niveau architectural, le sommeil du travailleur posté se retrouve amputé d'une partie du sommeil lent profond, le plus réparateur, et d'une partie du sommeil paradoxal. Ce sommeil fractionné alimente donc la dette de sommeil (D9). Le risque cardio-vasculaire est moins évident néanmoins le tabagisme, le café, le stress, l'hypertension et le surpoids dus à une mauvaise nutrition et une activité physique moindre sont autant de facteurs de risque chez le travailleur posté (L6; D9). Certains risques sont spécifiques au travail féminin posté et notamment le risque augmenté de fausse couche spontanée ($\times 1,6$) et de prématuré ($\times 2$ à $5,6$). Le risque de cancer du sein est également augmenté de 1,3 par rapport à un travail diurne (L6; L14). Une hypothèse est avancée concernant l'implication de la mélatonine dans l'augmentation du risque de cancer du sein. En effet, la mélatonine possède une propriété oncostatique, or beaucoup de femmes en travail posté sont soumises à une lumière artificielle la nuit, laquelle inhibe la sécrétion de mélatonine nocturne. Elles perdraient donc cette capacité de protection de la mélatonine (D9).

Le traitement du syndrome du travail posté repose surtout sur des recommandations (L6; W25; D10) :

- Il est conseillé de prendre soin du sommeil en respectant des horaires réguliers de lever et de coucher, en isolant la chambre de la lumière extérieure si le sommeil est en journée, en limitant le bruit, en faisant des siestes pour diminuer la dette de sommeil si le poste est de matin ou de nuit. Dans l'idéal il faudrait atteindre sept heures de

sommeil sur les 24 heures.

- Être vigilant et gérer la somnolence avec des siestes courtes (30 minutes) lors des pauses pendant le travail, savoir reconnaître ses signes et faire attention lors du trajet de retour (majorité des accidents à ce moment).
- Adapter son mode de vie avec une activité physique, une alimentation régulière et équilibrée, éviter les excitants (café, etc.) lors des cinq dernières heures de travail en particulier. Une seule prise d'un café en début de poste pourra néanmoins améliorer la vigilance au travail mais n'aura pas d'effet sur le risque accidentel.

La mélatonine n'a pas donné de résultats assez concluants dans le traitement de ce trouble du rythme puisque dans les rotations rapides, les rythmes circadiens ne montrent pas de modification de phase mais plutôt une baisse d'amplitude (22). Le seul paramètre sur lequel elle semblerait avoir un léger impact est la durée du sommeil diurne/nocturne, en l'allongeant d'environ une vingtaine de minutes en moyenne (25). Certains travailleurs de nuit fixes ont vu spontanément se décaler leur sécrétion de mélatonine vers la période de repos matinal, décalage favorisé par l'administration de lumière. Cela entraîne donc une amélioration des performances nocturnes et du sommeil de récupération diurne (22).

La luminothérapie semble être la thérapeutique de choix ici puisqu'il faudra s'exposer à la lumière du jour ou bien une lumière artificielle d'intensité élevée en début de poste, pour maintenir la vigilance et éviter l'exposition à la fin du poste jusqu'au retour chez soi (avec des lunettes par exemple) afin de préparer le sommeil qui va suivre (L6; W25; D10).

Partie 2 : La mélatonine endogène

1. Pharmacologie

1.1. Histoire de la mélatonine

Dans la seconde moitié des années 1900, plusieurs scientifiques ont recherché les fonctions biologiques de plusieurs glandes du corps humain et notamment la glande pinéale. Cependant, beaucoup de médecins de cette époque étaient sceptiques sur la possible fonction de cette glande chez l'homme. La glande pinéale (aussi appelée épiphyse) est une glande endocrine présente dans le cerveau et dont Descartes dans son *Traité de l'Homme* en 1664 la voyait comme étant le siège de l'âme (26; 27). Cette glande, qui pèse de 100 à 200 mg environ chez l'homme, est présente chez tous les vertébrés et se présente chez les mammifères comme une structure nerveuse reliée au système visuel, située sur le toit du troisième ventricule (*figure 10*).

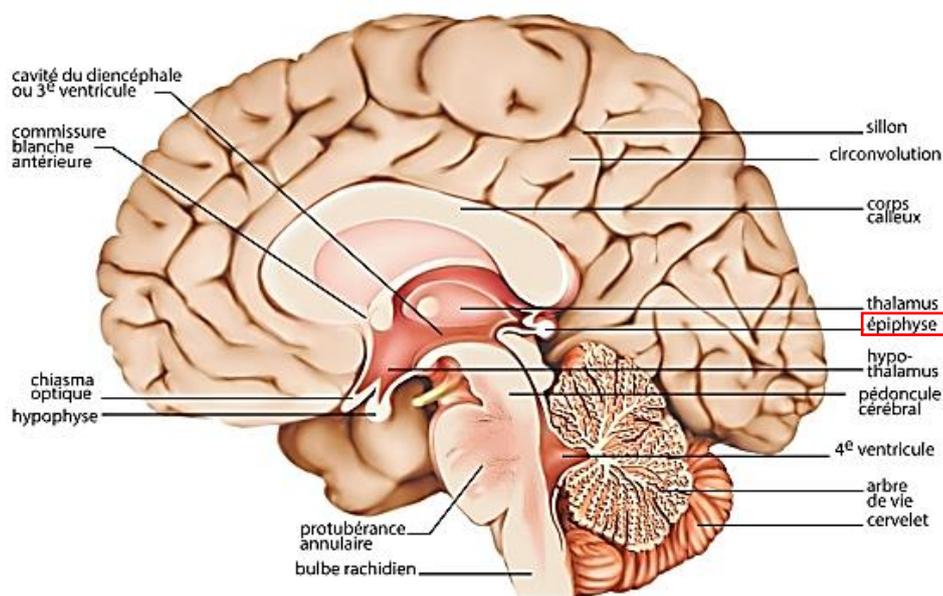


Figure 10 :

Coupe du cerveau montrant la localisation de la glande pinéale (épiphyse) dans le diencephale (W26) Dessin Michel Saemann – Archives Larousse.

Il s'agit d'un organe très vascularisé, typique d'un tissu doté d'une activité sécrétoire intense. La liaison de la glande pinéale au système visuel passe par la liaison rétino-hypothalamique aux NSC dont le rôle est essentiel dans la genèse des rythmes circadiens (mélatonine, température corporelle, etc.) (27).

En 1958, un dermatologue américain de l'université de Yale, Aaron Lerner, découvrit la mélatonine (26). En premier lieu, Lerner cherchait l'hormone responsable de l'éclaircissement de la peau chez l'homme atteint de vitiligo (maladie dépigmentante de la peau). Après avoir examiné la littérature à la recherche d'un composant capable d'éclaircir la peau, il trouva un

article évoquant une hormone sécrétée par l'épiphyse qui serait capable d'avoir cette action. Les auteurs de l'article avaient déposé des épiphyses de bovins pulvérisées dans un récipient rempli de têtards et la peau de ces derniers serait devenue transparente extrêmement rapidement (L15). Par la suite, Lerner réussit à trouver la formule chimique de cette hormone qui éclaircissait la peau et la nomma dans un premier temps N-acétyl-5-méthoxytryptamine (26). Il lui donna ensuite le nom de mélatonine, « méla » en référence à l'éclaircissement des cellules qui produisent le pigment de la mélanine et « tonine » pour sa structure proche de la sérotonine (L15).

Dans les années 1960, l'armée américaine qui voulait trouver un moyen de placer ses astronautes en état de vie ralentie, souhaitait percer le mystère de l'hibernation chez les animaux. Ils ne trouvèrent pas la réponse à ce mystère mais firent une découverte qui relança l'intérêt pour l'épiphyse. En effet, la mélatonine était, semble-t-il, capable de déclencher la saison de l'accouplement chez le hamster (L15).

En 1970, la propriété principale de la mélatonine que nous connaissons aujourd'hui fut mise en évidence par un chercheur mexicain du nom de Fernando Anton Tay. Le médecin équipa onze volontaires d'appareils mesurant l'activité cérébrale, la fréquence cardiaque et la respiration. Il leur injecta ensuite de la mélatonine et après quelques minutes, l'activité cérébrale des sujets diminua puis ils s'endormirent quelque temps après. La mélatonine avait donc un effet tranquillisant et soporifique, capable de ralentir le rythme cardiaque et relâcher les muscles. Quelque temps plus tard, d'autres informations furent découvertes dont le fait que l'homme sécrète 5 à 10 fois plus de mélatonine la nuit que le jour et l'existence d'un rythme circadien, le pic de sécrétion étant aux alentours de 2 à 3 heures du matin (L15).

1.2. Biosynthèse

La mélatonine est sécrétée principalement par la glande pinéale qui, dans l'espèce humaine, a la forme d'une pomme de pin ou d'un petit cône d'environ 8 mm (millimètres) de longueur, 4 à 5 mm de largeur et 2 à 3 mm d'épaisseur. Elle est située en position médiane dans le diencephale, à la partie postérieure du troisième ventricule, entre les deux thalamus et au-dessus des tubercules quadrijumeaux aussi appelés *colliculi* (**figure 10**). La glande pinéale est divisée en lobules de tailles irrégulières par des cloisons contenant des vaisseaux et des nerfs. On y trouve des cellules de type neuronal (les pinéalocytes) regroupées en îlots et des cellules interstitielles avec une probable origine gliale (D11).

La synthèse de la mélatonine (**figure 11**) dans la glande pinéale se fait à partir d'un précurseur, le tryptophane, lui-même transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase, puis en sérotonine (5-hydroxytryptamine) par l'action de la 5-HTP décarboxylase. La sérotonine est ensuite acétylée sur sa fonction amine en N-acétylsérotonine (NAS) par la

N-acétyltransférase (NAT). Elle est une enzyme clé de cette biosynthèse puisque tous les mécanismes de régulation de la production de mélatonine impliquent le contrôle de l'activité de cette enzyme, faisant état d'une activité nocturne 50 à 150 fois plus élevée que le jour. Enfin, la NAS est méthylée par la hydroxy-indole-O-méthyltransférase (HIOMT) conduisant à la mélatonine (L16; 26; 27).

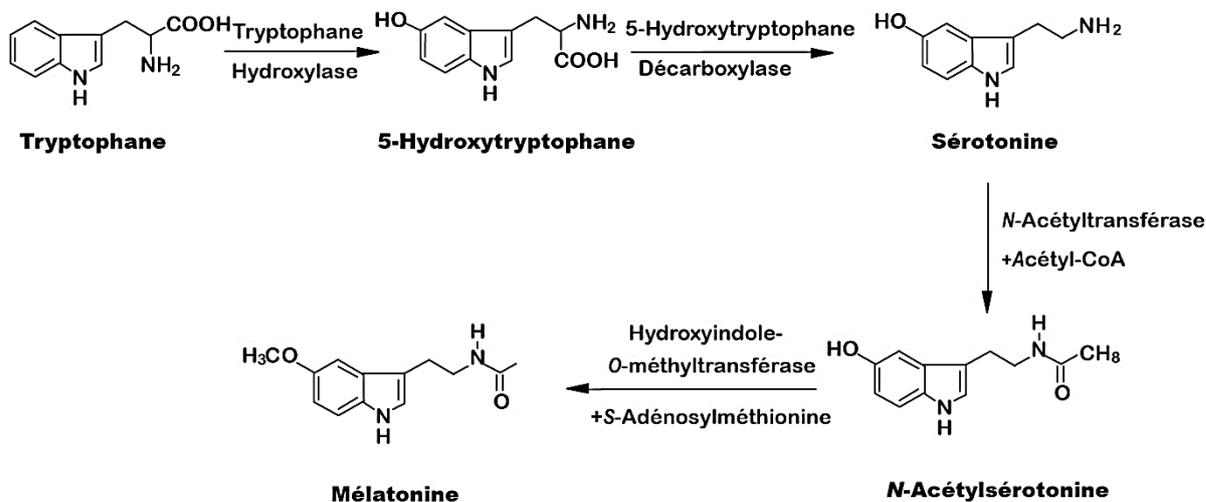


Figure 11 :
Biosynthèse de la mélatonine à partir du tryptophane (L17)

La biosynthèse de la mélatonine ne s'effectue pas uniquement dans la glande pinéale mais également au niveau de la rétine, la peau, certaines parties du cerveau, les plaquettes et le tractus digestif (synthétisée par les cellules entérochromaffines). C'est dans ce dernier que l'on retrouve les concentrations en mélatonine les plus élevées avec toutefois des différences selon la localisation. En effet, la concentration semble plus basse au niveau du jéjunum et de l'iléum et plus haute au niveau du rectum et du colon (L16). La concentration en mélatonine dans le tractus digestif est jusqu'à 400 fois plus élevée que dans la glande pinéale, de jour comme de nuit et ce pour plusieurs raisons. La synthèse de mélatonine par la glande pinéale est immédiatement suivie par son excrétion dans la circulation générale, pour être transportée dans tout l'organisme, car il n'y a pas de stockage dans cette glande (L16). Cependant, la mélatonine intestinale ne passerait pas dans la circulation sanguine car elle serait utilisée par les tissus de manière locale pour les protéger du stress oxydant, de même pour la mélatonine de la peau, ces deux sources étant exposées à des environnement hostiles (bactéries, irradiations, toxines, parasites, etc.).

Il a également été découvert chez le rat la présence de protéines qui fixent la mélatonine au niveau de ces tissus, l'empêchant de passer dans le sang. Un argument en faveur de ce stockage de la mélatonine est la pinéalectomie, qui une fois réalisée, permet d'observer une diminution drastique du taux de mélatonine circulante (L16).

1.3. Contrôle de la biosynthèse

La synthèse de la mélatonine est sous l'influence directe de notre horloge biologique interne représentée par les NSC. Les NSC génèrent des rythmes d'environ 24 heures, grâce à des mécanismes moléculaires complexes, qui sont génétiquement déterminés (par les « gènes-horloges » notamment). Ces rythmes endogènes proches de 24 heures peuvent être remis à l'heure (recalés sur 24 heures) par les synchroniseurs externes avec en chef de file, l'alternance lumière-obscurité. Nous avons vu que les NSC sont surtout sensibles à l'effet synchroniseur de la lumière pendant la période nocturne (du début à la fin de la nuit, *cf. figure 8*), qui correspond à la période de veille pour les espèces nocturnes (rongeurs par exemple) et la période de sommeil pour les espèces diurnes (28).

Nous reviendrons plus tard sur ce point pour préciser l'impact de la lumière sur le profil de sécrétion de la mélatonine, la production de mélatonine par la glande pinéale s'effectuant surtout la nuit, selon un rythme nycthémeral (alternance d'un jour et d'une nuit correspondant à un cycle de 24 heures).

1.3.1. Acheminement de l'information photique

Si autrefois la glande pinéale des mammifères avait la capacité de capter la lumière directement (comme certains oiseaux et reptiles encore à l'heure actuelle) grâce à des pinéalocytes dotés d'une activité photoréceptrice, ce n'est désormais plus le cas (W27; D12). La lumière ou l'absence de lumière est captée par les cellules ganglionnaires photosensibles de la rétine qui contiennent un pigment : la mélanopsine (cellules n'intervenant pas dans la vision). Ces cellules vont ensuite acheminer l'information photique aux NSC *via* un signal nerveux, grâce à la voie rétino-hypothalamique, avec le glutamate comme neurotransmetteur. Elles possèdent également des projections axonales dans les noyaux géniculés (autres centres impliqués dans le rythme circadien) (D12; 20; 29).

Les NSC distribuent les signaux circadiens à diverses structures par voies nerveuse et hormonale grâce à une libération rythmique de divers neurotransmetteurs à partir des terminaisons des voies nerveuses efférentes. Il a pu être démontré qu'un grand nombre d'axones des NSC contiennent de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et divers neuropeptides (vasoactive intestinal peptide (VIP), vasopressine (VP), somatostatine, gastrin-releasing peptide (GRP), etc.) (28). Des projections vasopressinergiques, VIPergiques et GABAergiques des NSC vont transmettre l'information photique aux noyaux paraventriculaires (NPV) de l'hypothalamus (*figure 12*). Les projections GABAergiques en provenance des NSC vers les NPV seraient impliquées dans l'inhibition circadienne de la synthèse de mélatonine durant le jour, et ce indépendamment de la lumière, mais participent également à l'effet inhibiteur de la

lumière sur la synthèse de mélatonine. Les NSC contrôleraient donc le rythme de synthèse de la mélatonine par une combinaison de signaux stimulateurs la nuit et inhibiteurs le jour (dont la libération de GABA) (28; D12).

L'information photique est ensuite véhiculée par les neurones vasopressinergiques et oxytocinergiques des NPV jusqu'aux noyaux intermédiolatéraux de la moelle épinière (NIML) puis par les neurones préganglionnaires cholinergiques jusqu'aux ganglions cervicaux supérieurs (GCS). Les fibres nerveuses sympathiques issues des GCS vont alors innerver la glande pinéale (28; D12).

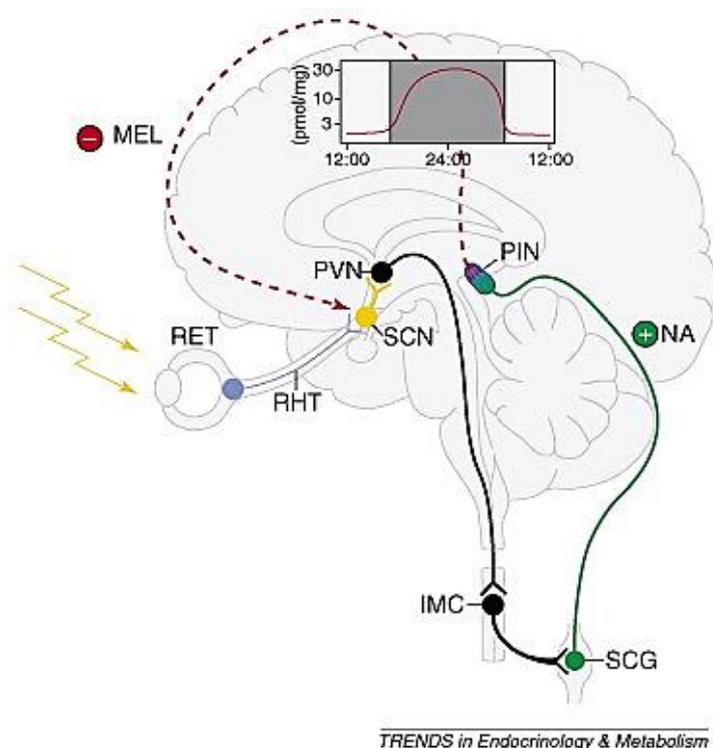


Figure 12 :

Acheminement de l'information photique de la rétine à la glande pinéale (30).

IMC : intermediolateral column of the spinal cord; MEL : melatonin; NA : noradrenaline; PIN : pineal; PVN : paraventricular nuclei; RET : neuroretina; RHT : retinohypothalamic tract; SCG : superior cervical ganglia; SCN : suprachiasmatic nucleus.

1.3.2. Rôle de la noradrénaline

L'étude de la libération de noradrénaline dans la glande pinéale de rongeurs a permis de mieux cerner tous les processus transcriptionnels nécessaires à la production de mélatonine. Les fibres nerveuses sympathiques des GCS vont libérer au niveau du parenchyme pinéal de la noradrénaline (aussi appelée norépinéphrine (NE)), uniquement pendant la nuit. Il existe deux types de récepteurs adrénergiques localisés au niveau de la membrane plasmique des pinéalocytes, les récepteurs α -adrénergiques et les récepteurs β_1 -adrénergiques (**figure 13**) (31; 32).

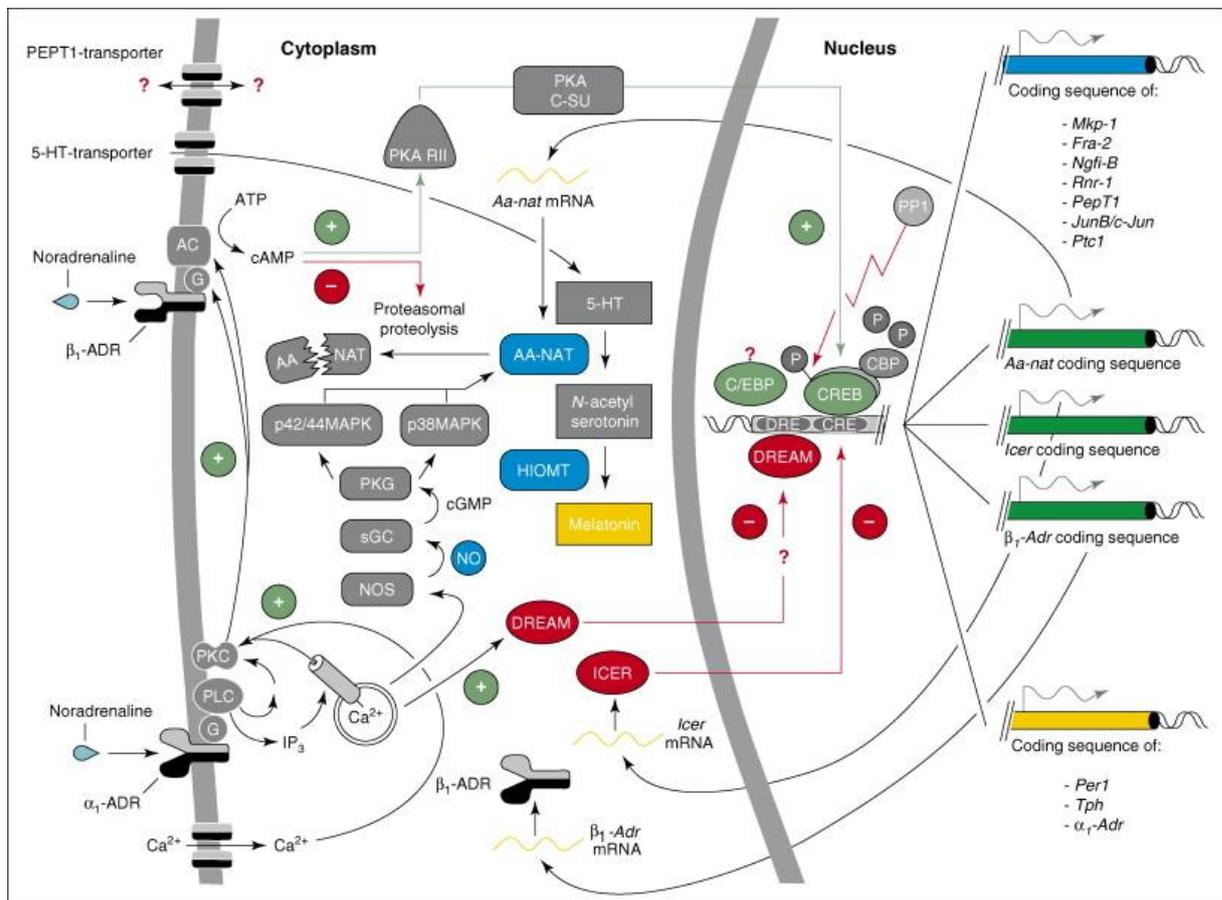


Figure 13 :
Schéma général de régulation de la biosynthèse de mélatonine dans la glande pinéale du rongeur (30)

La NE, une fois libérée, va se fixer sur les récepteurs β_1 -adrénergiques et activer l'adénylyl-cyclase (AC) par l'intermédiaire d'une protéine G stimulatrice et du calcium. Cette AC catalyse ensuite l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc) pour provoquer une augmentation rapide et importante des taux d'AMPc intracellulaires. L'AMPc active une protéine kinase AMPc dépendante, la protéine kinase A (PKA), qui elle-même va catalyser la phosphorylation, grâce à une molécule d'ATP, du facteur de transcription CREB (cAMP response element binding protein) en P-CREB. P-CREB va ensuite se fixer sur le promoteur *CRE* (cAMP response element) du gène *AA-NAT* codant pour la N-acétyltransférase (NAT), mais aussi du gène *ICER* codant pour la molécule ICER (inducible cAMP early repressor) et activer leur transcription. La traduction des ARNm (acide ribonucléique messenger) va permettre, environ 2 heures après leur pic de concentration, de former les protéines correspondantes et permettre la synthèse de mélatonine.

La phosphorylation de CREB est permise par le système β_1 -adrénergique mais également par d'autres facteurs causant une augmentation d'AMPc comme le VIP par exemple.

CREB permet la synthèse de la NAT et nous connaissons sa fonction mais qu'en est-il de la synthèse de ICER ? Le gène *ICER* va être transcrit et permettre la production de la protéine

ICER, qui est en fait un régulateur de transcription et un puissant inhibiteur des gènes activés par l'AMPc. La protéine ICER va s'accumuler à la fin de la nuit dans le pinéaloocyte du rat. ICER est capable de se lier au promoteur *CRE* du gène codant pour la NAT mais également de réguler l'expression de son propre gène par l'intermédiaire d'un rétrocontrôle négatif (D12; 30; 31; 32).

Toutefois, si une lumière vient à être captée en pleine nuit par la rétine, la concentration en mélatonine va rapidement chuter. Or le mécanisme de transcription de ICER ne suffit pas pour faire rapidement baisser le taux de mélatonine puisque la baisse du taux de transcription est un mécanisme relativement lent. Chez le rat, au mécanisme de transcription de l'ARNm va s'ajouter un mécanisme contrôlant la dégradation protéolytique et utilisant l'AMPc. Le taux d'AMPc va donc rapidement chuter et ne va plus protéger la NAT de la dégradation protéolytique (protection grâce à la protéine kinase A (PKA) qui fixe des protéines 14-3-3 à la NAT pour la stabiliser) alors que le taux d'ARNm de la NAT sera encore élevé. Ce complexe 14-3-3 est également capable d'augmenter l'affinité de la NAT pour la sérotonine, au moins dans les pinéaloocytes de bovins (31). Ce mécanisme de dégradation protéolytique est le principal observé dans la glande pinéale des primates, des ongulés et chez l'Homme. En effet, le taux d'expression du gène *AA-NAT* est constant sur les 24 heures alors que l'activité de la protéine NAT est bien plus élevée la nuit. Cela suggère donc que la phosphorylation de la NAT par la PKA pour la protéger de la dégradation n'a lieu que la nuit et que la NAT, après sa synthèse durant le jour, est immédiatement dégradée. On retrouve donc chez ces espèces le même rythme de sécrétion nocturne de mélatonine que chez les rongeurs, même si la régulation de la synthèse de mélatonine chez les rongeurs passe par un rythme différent d'expression du gène *AA-NAT* entre le jour et la nuit. Chez les bovins, il semblerait que la cascade enzymatique cAMP/PKA catalyse également la phosphorylation de CREB mais les gènes cibles de P-CREB sont encore inconnus (31; 33).

Chez le rat, la synthèse de mélatonine diminue dans la seconde moitié de la nuit et stoppe avant la fin de la nuit par divers mécanismes. Tout d'abord, la libération de NE dans la glande pinéale s'atténue au fur et à mesure de la nuit. Le second mécanisme consiste en une déphosphorylation de P-CREB et donc une baisse de production d'ARNm *AA-NAT* puis de la protéine NAT et enfin de la mélatonine. La rapide diminution de P-CREB serait liée à l'activation de la protéine sérine/thréonine phosphatase (PSP1), responsable de sa déphosphorylation. Le troisième et dernier mécanisme est la synthèse de la protéine ICER et son inhibition du gène codant pour la NAT.

La transcription des gènes avec le promoteur *CRE* résulte donc d'une balance entre le facteur de stimulation CREB et le facteur d'inhibition ICER, et par extension la production de la NAT et de la mélatonine. L'AMPc joue, lui, un rôle essentiel dans la synchronisation des signaux intracellulaires puisqu'il contrôle aussi bien les mécanismes transcriptionnels que post-

traductionnels chez toutes les espèces (31; 32).

1.3.3. Rôle du calcium

Outre les récepteurs β_1 -adrénergiques, la NE se fixe également sur les récepteurs α_1 -adrénergiques couplés à la protéine Gq (**figure 13**). La fixation de la NE va permettre l'activation de la phospholipase C (PLC) grâce à la protéine G et permettre à la PLC de catalyser l'hydrolyse du phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP2) en inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) et en diacylglycerol (DAG) (D12; 30).

Par la liaison de l'IP3 sur un récepteur de la membrane du réticulum endoplasmique, le taux de calcium intracellulaire va augmenter grâce à la libération des réserves de calcium contenues dans les citernes, mais également grâce à un afflux de calcium extracellulaire par les canaux calciques voltage dépendants, consécutif à l'activation du récepteur α_1 -adrénergique par la NE (D12; 30; 31).

Ce calcium intracellulaire ainsi libéré est capable de stimuler ou d'activer un capteur de calcium, le downstream regulatory element antagonist modulator (DREAM), qui va lui-même réprimer la transcription des gènes possédant le promoteur *DRE* (*downstream repressor element*) dans leur séquence, comme les gènes *AA-NAT* et *ICER* par exemple. Chez le rat, la liaison de DREAM sur son promoteur *DRE* suit le cycle jour/nuit avec une très grande affinité de liaison le jour, au moment où l'expression de *AA-NAT* et *ICER* est la plus faible. L'action répressive de DREAM est couplée avec sa capacité à déplacer P-CREB de son promoteur *CRE* et d'empêcher le recrutement de CREB binding protein (CBP), qui est un coactivateur de transcription (30).

Le DAG va participer à l'activation de la protéine kinase C (PKC) en augmentant son affinité pour la membrane cytoplasmique et en provoquant sa translocation. La liaison de la PKC avec la phosphatidylsérine et la stimulation par le calcium (le calcium libéré dans le cytoplasme) permettra de compléter son activation. La PKC va par la suite stimuler l'action de l'AC par phosphorylation et par l'intermédiaire de la protéine G_s. Il en résultera alors une augmentation du taux d'AMPC puis de NAT et donc une synthèse de mélatonine dans les pinéaloctes du rat (30; 31; 34). Contrairement au rat, dans les pinéaloctes bovins il n'y a pas d'augmentation du taux d'AMPC ni du taux de mélatonine consécutive à une potentialisation α_1 -adrénergique de l'activité de la NAT induite par l'activité β_1 -adrénergique, l'explication de ce mécanisme reste encore inconnue (31).

1.3.4. Influence de la lumière

L'alternance lumière/obscurité est le principal synchroniseur de notre horloge interne. En présence de lumière, la transmission noradrénergique est inhibée, il en résulte donc une absence de stimulation de sécrétion de mélatonine. On dénombre 5 paramètres principaux pour qualifier

l'effet de la lumière sur l'horloge circadienne : l'heure de l'exposition lumineuse, l'intensité lumineuse, la durée d'exposition, le spectre de la lumière et l'historique lumineux (22; 35).

L'influence de la lumière a pu être étudiée plus en détail par l'administration d'une lumière artificielle lors de la période de sécrétion de la mélatonine. Lorsque l'éclairage a lieu le soir au début de la phase de sécrétion de la mélatonine, on observe un retard de phase (*figure 14b*) alors que si l'administration de lumière a lieu tôt le matin vers la fin de la période de sécrétion de la mélatonine, on constate une avance de phase pour la nuit suivante (*figure 14c*). En cas d'administration de lumière le soir et le matin (avant et après la phase de sécrétion), le profil plasmatique sera rétréci (*figure 14d*) (22).

La lumière est également capable d'inhiber totalement la sécrétion de mélatonine par une exposition suffisante dans la bonne plage horaire, et ce durant toute la durée d'exposition (2500 lux entre 2 et 4 heures du matin), inhibition correspondant à la dégradation protéolytique de la NAT (*figure 14a*). Cet effet inhibiteur de la lumière est dose-dépendant, c'est-à-dire qu'il sera perceptible avec un éclairage de l'ordre de 200 lux, avec la seule condition que le sujet y soit directement soumis. Plus intéressant encore, si l'on répète cette administration plusieurs nuits de suite, le profil plasmatique va finir par présenter un retard de phase et non plus une inhibition (*figure 14a*) (22).

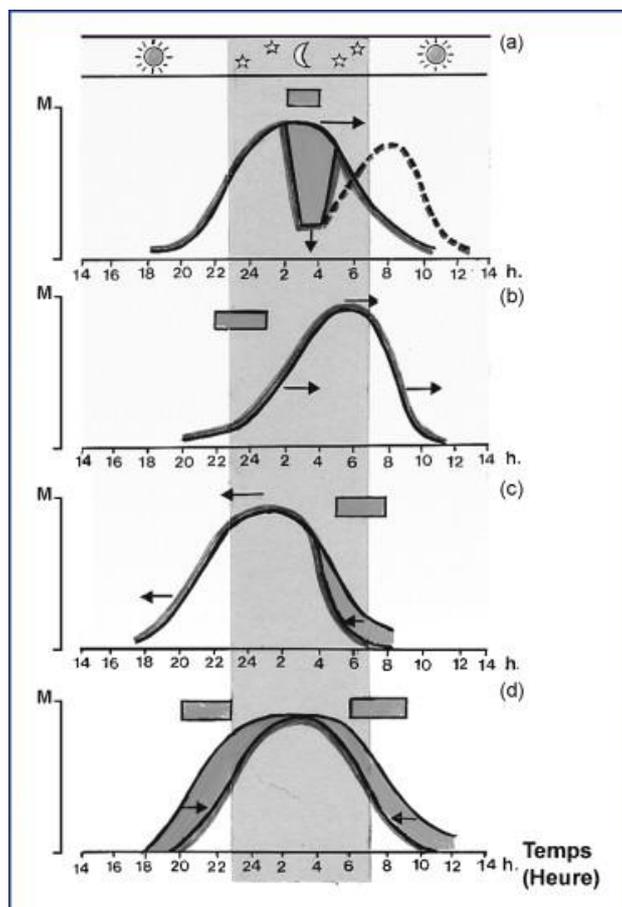


Figure 14 :
Influence de la lumière sur le profil plasmatique de la mélatonine selon le moment d'exposition (22)

Plus l'intensité lumineuse et/ou la durée d'exposition sera importante, plus l'effet sur la sécrétion de mélatonine sera visible. Il existe cependant une limite d'intensité au-delà de laquelle on n'observe plus d'effet supplémentaire (36).

En l'absence totale de lumière, le rythme de la mélatonine suivra alors un rythme de libre-cours (cas de la personne aveugle). Il faut tout de même nuancer et préciser que certains non-voyants n'ont pas de modification de leur profil de mélatonine (22) et ce car la lumière est perçue par les cellules ganglionnaires à mélanopsine, non impliquées dans la vision (par opposition aux cônes et aux bâtonnets qui sont impliqués dans la formation d'images et sensibles au jaune/vert) (35).

L'effet inhibiteur de la lumière dépend également de la longueur d'onde spectrale, la lumière bleue étant la plus active (les écrans) alors que la lumière rouge n'a pas d'effet. Ainsi, il a été rapporté qu'une lumière bleue de 8 lux serait capable d'induire une avance de phase similaire à une lumière blanche de 12000 lux, la mélanopsine étant sensible aux courtes longueurs d'ondes (19; 22).

1.4. Variabilité des profils plasmatiques de la mélatonine

1.4.1. Selon l'âge

Le taux de mélatonine fluctue énormément au cours de la vie d'un individu. La synchronisation de l'horloge interne par la photopériode est présente dès le développement du fœtus chez les mammifères, par l'intermédiaire de la mélatonine maternelle capable de traverser la barrière placentaire (27). Le placenta chez la femme enceinte pourrait sécréter une hormone capable d'augmenter la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale, car il a pu être observé des taux en mélatonine nettement supérieurs chez la femme enceinte (surtout lors du troisième trimestre de grossesse), et une fois le placenta expulsé, ces taux revenaient à la normale. Ainsi, chez le mouton, la pinéalectomie réalisée chez la mère a drastiquement réduit les concentrations en mélatonine fœtale et supprimé son rythme de mélatonine. Ceci suggère donc que le rythme maternel diurne sert de signal majeur au fœtus pour mettre en place le rythme lumière/obscurité du nouveau-né après accouchement (37). Selon d'autres auteurs, le placenta lui-même serait capable de synthétiser de la mélatonine localement au niveau des trophoblastes villosités, ces derniers étant également pourvus de récepteurs à la mélatonine. La mélatonine, grâce à ses propriétés anti-apoptotiques, permettrait d'assurer l'intégrité du placenta et donc le bon déroulement de la grossesse. Ses propriétés antioxydantes sont également mises à profit dans la pré-éclampsie, où l'implication des radicaux libres dans le déclenchement de la pathologie serait mise en cause (38).

Le nouveau-né commence à en produire en quantité importante à partir de 3 mois, ce qui

correspond à la période lors de laquelle l'architecture du sommeil change, puisque le nouveau-né commence à dormir de plus en plus la nuit (L15). Il faut noter que les enfants nés prématurément ont un retard de 2 à 3 semaines dans le développement du rythme de sécrétion de mélatonine (39). Par la suite, la production de mélatonine ne cessera d'augmenter jusqu'à l'âge d'un an (L15). A la fin de la première année, la différence entre les taux diurnes et nocturnes en mélatonine est déjà bien marquée (39).

Ces taux vont se stabiliser, avec un taux maximal vers l'âge de 3 ans, jusqu'à la période de puberté, pour finalement diminuer pendant les 5 années qui suivent (baisse du taux nocturne entre autres), ce qui laisse suggérer que la mélatonine a un rôle dans la maturation sexuelle (L15; 39; 40). Le taux de mélatonine va connaître un plateau à l'âge adulte puis, entre 45 et 65 ans, le taux va commencer à diminuer pour finalement être parfois indétectable entre 70 et 80 ans (*figure 15*) (L15; 39).

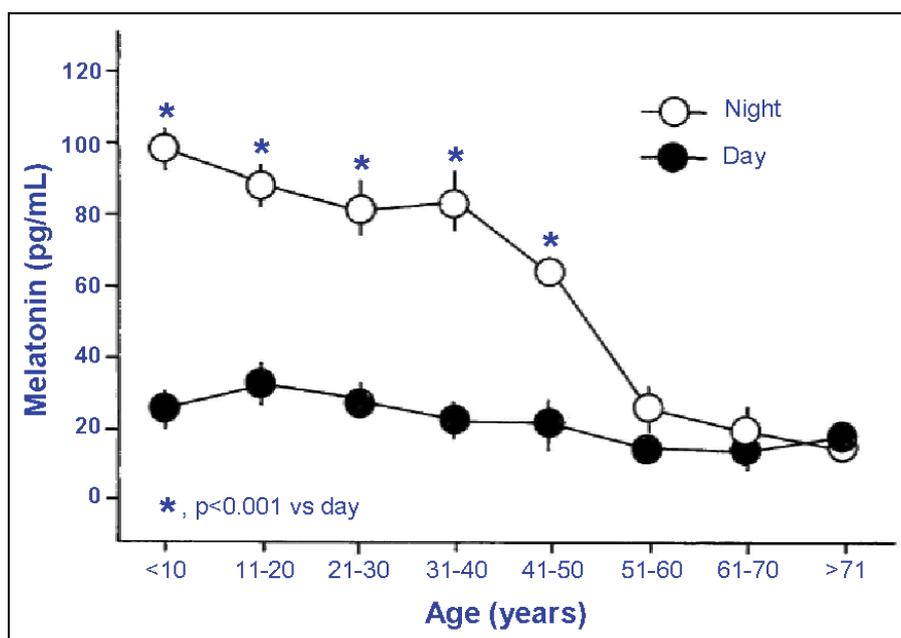


Figure 15 :

Évolution du taux de mélatonine au cours de la vie (40)

(Reproduit avec permission de Benot et al. *J Pineal Res.* 1999;27(1):59-64. Copyright © 1999 John Wiley and Sons).

1.4.2. Selon la saison

La *figure 16* montre que l'âge a une forte influence sur la sécrétion de mélatonine, mais la saison beaucoup moins. Certains résultats ont pu montrer un taux de mélatonine nocturne plus élevé en juin que le reste de l'année. Cela peut suggérer que plus le sujet est exposé à une lumière intense et sur une durée importante (jours les plus longs), plus le taux de sécrétion de mélatonine nocturne est important (41). Il n'est cependant pas aisé de donner crédit à ce constat avec la littérature actuelle, malgré plusieurs recherches sur le sujet.

Comme nous l'avons vu plus tôt (*cf. partie 2, 1.4.1*), l'adulte jeune synthétise beaucoup plus

de mélatonine que la personne âgée. De plus, la sécrétion de mélatonine permet de donner l'information à l'organisme de la durée du jour (photopériode), sa sécrétion étant proportionnelle à la longueur de la nuit (L3; 27).

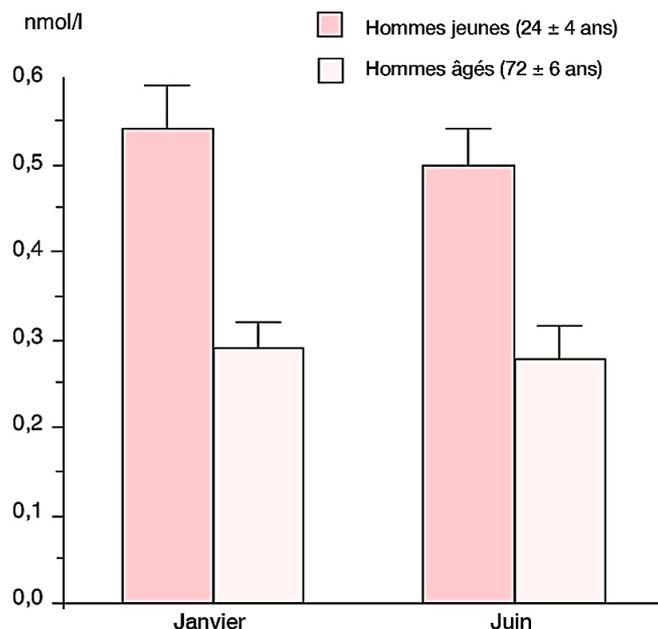


Figure 16 :
Étude comparée du taux de sécrétion de mélatonine chez le sujet jeune et âgé, selon la saison (27)

L'hiver, les jours sont plus courts et donc l'obscurité est plus longue, une augmentation de la durée de sécrétion de mélatonine a pu alors être observée sous une latitude élevée comme la Finlande par exemple, où certaines femmes présentaient un élargissement de deux heures du pic de sécrétion de la mélatonine par rapport à l'été (22; 42).

Il n'en reste pas moins qu'il est difficile sous nos latitudes d'observer un réel impact du changement de saison sur la sécrétion de mélatonine, du fait de l'abondance de l'éclairage artificiel dans nos sociétés actuelles. Il introduit un biais dans l'étude de l'impact du changement de saison sur la sécrétion de mélatonine et limite la capacité de notre horloge interne à se synchroniser avec les modifications naturelles de la durée du jour et de la nuit. Un second biais est le changement d'heure légale au printemps et à l'automne, puisque cela module la durée du jour et de la nuit, réduisant ainsi l'impact de la saisonnalité (22; 43). La mélatonine reste tout de même un messager circadien et saisonnier (hibernation de certains animaux, déclenchement de la période de reproduction de certaines espèces, etc.) (L15; 43).

1.4.3. Selon l'heure de la journée

La sécrétion de mélatonine est inhibée par la lumière, donc elle s'effectue surtout la nuit (y compris chez les espèces nocturnes). Elle s'étale sur une dizaine d'heures environ, commence à augmenter vers 21 heures et revient à son niveau basal vers 7/8 heures environ (*figure 17*). Son

pic de sécrétion est atteint entre 2 heures et 4 heures du matin (cela peut varier avec le chronotype de la personne), avec un taux compris entre 80 et 150 pg/mL alors que son taux basal est de 10 à 20 pg/mL environ (L16; 22).

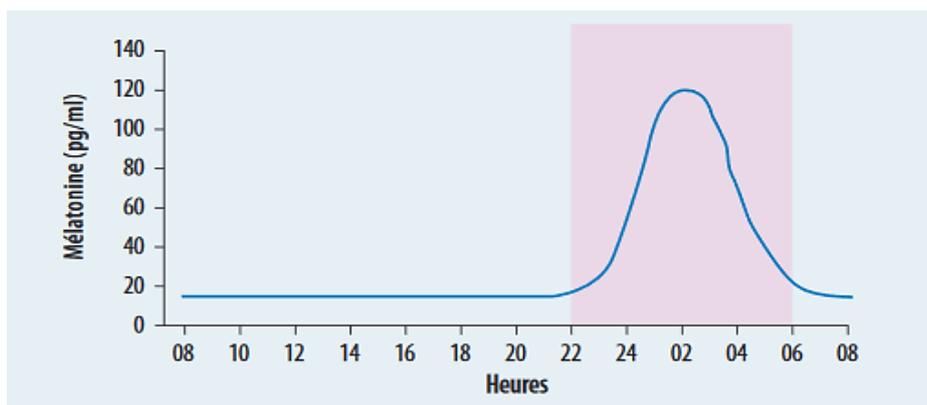


Figure 17 :
Profil circadien des concentrations de mélatonine plasmatique, la partie rose étant la période d'obscurité (44) © La Lettre du Pharmacologue 2011;25(3):109.

La mélatonine n'est pas stockée dans la glande pinéale. Une fois sécrétée, elle passe directement dans le sang et diffuse dans d'autres liquides physiologiques (L16), ce qui signifie que son profil plasmatique donne une bonne idée de sa sécrétion hormonale. Pour déterminer son profil de sécrétion, il faut réaliser soit des prélèvements salivaires (indiqués surtout chez les sujets jeunes mais peu fiables chez le sujet âgé car trop peu de mélatonine sécrétée), soit des dosages du métabolite urinaire de la mélatonine (6-sulfatoxymélatonine) pratiqués sur les urines fractionnées (par tranche de 4 heures), soit des prélèvements sanguins réalisés toutes les heures. Ces derniers permettent de bien évaluer la sécrétion mais cependant ne rendent pas compte d'épisodes sécrétoires, mis en évidence par des prélèvements réalisés toutes les 20 minutes (22; D13).

Nous avons évoqué plus tôt la notion de marqueur majeur de synchronisation de l'organisme (*cf. partie 1, 2.3.1*). Or le rythme circadien de la température corporelle est très sensible à l'influence de stimuli externes (activité sportive, alimentation...) capables de parasiter son rythme endogène (en induisant une augmentation ponctuelle de température). Celui de la mélatonine, en revanche, n'est sensible qu'à la lumière. Pour s'affranchir de ce phénomène, « *Lewy et al. préconisent d'enregistrer comme marqueur de phase de l'horloge circadienne le début du profil de mélatonine sous lumière faible, inférieure à 50 lux (dim light melatonin onset, DLMO) »* (22).

1.4.4. Selon l'individu

Le profil de sécrétion de mélatonine est très hétérogène d'un individu à l'autre mais

également très reproductible pour un même individu d'un jour à l'autre (22).

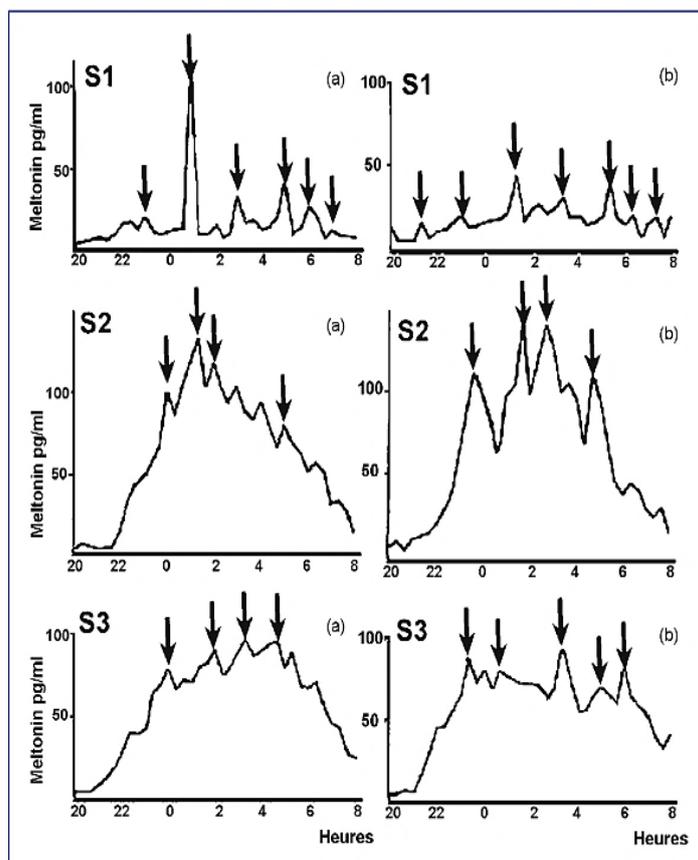


Figure 18 :

Comparaison du profil plasmatique de mélatonine de 3 individus différents (S1, S2, S3) à 1 semaine d'intervalle (a et b) (22)

Sur la **figure 18** sont représentés les profils plasmatiques de mélatonine de 3 individus. Pour cela, des prélèvements sanguins ont été réalisés toutes les 20 minutes pour obtenir un profil de sécrétion fidèle à la réalité, avec ses divers pics de sécrétion (symbolisés par les flèches) (D13). Il n'existe pas à l'heure actuelle de relation claire et admise entre ces pics de sécrétion et les diverses phases du sommeil (22).

On peut ainsi observer que d'une semaine sur l'autre, les profils sont plus ou moins identiques pour un même individu mais peuvent être totalement différents entre deux individus. Il apparaît même que chez certains individus (environ 5 %), la sécrétion de mélatonine peut être à peine perceptible sans pour autant être délétère pour le sommeil de l'individu ni pour son adaptation à une perturbation de rythmes (22).

Cette variabilité interindividuelle empêche la détermination d'un profil type de sécrétion de mélatonine et donc la mise en lumière évidente de profils pathologiques. La variabilité interindividuelle est surtout connue au niveau du métabolisme de la mélatonine, selon les polymorphismes du CYP450 1A2 (cytochrome P450) caractérisant des métaboliseurs lents et rapides, la métabolisation ayant forcément un effet sur la concentration plasmatique (W30).

1.5. Facteurs pouvant influencer la sécrétion

Outre la lumière, il existe d'autres facteurs ayant une influence sur la sécrétion de mélatonine. On peut citer parmi eux certains médicaments (sympathomimétiques, β -bloquants, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), BZDs), l'alcool, la caféine ou le tabac.

Des molécules avec un effet sympathomimétique (agonistes des récepteurs β -adrénergiques) comme la noradrénaline ou l'isoprénaline stimulent la synthèse de mélatonine.

Les β -bloquants tels que l'aténolol, le propranolol ou le métoprolol sont des antagonistes des récepteurs β_1 -adrénergiques et par conséquent vont venir bloquer l'action de la noradrénaline sur ces récepteurs, diminuant ainsi le taux de NAT et donc de mélatonine. Une étude chez l'homme a permis de voir que cet effet serait dose-dépendant, en administrant différentes concentrations de propranolol, associé ou non à de la lumière comme stimulus (Mayeda *et al.*). Une analyse des taux urinaires de mélatonine vient confirmer ceci (45; 46).

Les AINS (notamment aspirine et ibuprofène), qui bloquent la synthèse de prostaglandines, seraient capables de bloquer la sécrétion de mélatonine. En effet, une étude menée par Murphy *et al.* a permis de démontrer que l'administration d'AINS pouvait augmenter la température du corps la nuit (pas d'effet sur elle le jour) et entraver la synthèse de mélatonine (les faibles taux de mélatonine circulant le jour auraient certainement un lien avec l'absence d'impact des AINS sur la température du corps en journée) (47). De plus, une lente libération d'ibuprofène pourrait totalement bloquer l'augmentation du taux nocturne de mélatonine (48).

Un médicament, la clonidine, qui est un agoniste des récepteurs adrénergiques de type α_2 (utilisé comme anti-hypertenseur d'action centrale mais aussi comme anesthésique et antalgique) aurait un impact négatif sur le taux de mélatonine. En effet, ces récepteurs exercent un effet de rétrocontrôle négatif présynaptique sur le système sympathique et entraînent une diminution de la sécrétion de noradrénaline dans la fente synaptique et donc une diminution du taux de mélatonine (42; 48).

Les BZDs agissent sur leur récepteur couplé à celui du GABA, et par leur fixation facilitent l'action du GABA sur son récepteur, ce qui a pour conséquence une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlorures et donc une inhibition pré- et postsynaptique. Nous l'avons vu plus tôt (*cf. partie 2, 1.3.1*), le GABA permet d'inhiber la sécrétion de mélatonine le jour, indépendamment de la lumière, et les BZDs viennent potentialiser cet effet. Elles peuvent donc être capable de supprimer la hausse nocturne du taux de mélatonine et décaler le rythme de sécrétion jour/nuit (42; 48).

Les effets de la caféine sur la sécrétion de mélatonine sont paradoxaux. En effet, il semblerait d'après certaines études qu'elle soit capable de stimuler et d'inhiber la sécrétion de mélatonine par des mécanismes différents. Selon les études, les résultats divergent et dépendent de

beaucoup de facteurs propres aux sujets (sexe, état de santé, etc.). La plupart des hypothèses pour savoir quel mécanisme domine n'ayant été testées que *in vitro* et sur des animaux, il faut donc prendre cela avec du recul. La caféine serait capable d'impacter l'expression des « gènes horloges » en augmentant ou en abaissant leur amplitude. Elle agit comme un antagoniste des récepteurs de l'adénosine, cette dernière permettant d'élever les taux d'AMPc grâce à son récepteur. Si la caféine se fixe sur le récepteur de l'adénosine, il en résulte alors une baisse de production de NAT et donc de mélatonine.

Parallèlement à cela, la caféine et la mélatonine sont en compétition pour leur dégradation puisqu'elle est catalysée par le même cytochrome P450 (1A2) au niveau du foie, et donc les concentrations sanguines en mélatonine sont plus élevées après une grosse dose de caféine (49).

L'alcool est également responsable d'une diminution de la concentration en mélatonine dans le sang, malgré la présence de mélatonine dans certaines boissons alcoolisées et notamment la bière. L'effet de l'alcool lors d'une alcoolisation aiguë, selon certaines études, serait dose-dépendant, avec très peu d'effet à la suite d'un seul verre mais un effet croissant selon le nombre de verres pris par le sujet (49; 50). Il peut également entraîner un retard de phase du rythme circadien de la mélatonine chez les patients alcoolodépendants (19). Il existe plusieurs hypothèses sur cette action de l'alcool (49; 50) :

- une perturbation des habitudes de sommeil et la perte du rythme quotidien
- une réduction de l'activité de la tryptophane hydroxylase (TPH)
- un retard de phase de l'expression du gène *AA-NAT* et de l'activité de la protéine pour laquelle il code, engendrant une perturbation de la sécrétion de mélatonine
- des étapes perturbées de la synthèse ou de l'excrétion de la mélatonine
- une diminution du taux de tryptophane circulant dans le sang ou une inhibition de son entrée dans les pinéaloctes, celui-ci étant nécessaire à la biosynthèse de mélatonine
- une réduction du taux de glucose sanguin, devenant insuffisant alors qu'il est nécessaire au niveau des pinéaloctes pour les étapes de la biosynthèse
- une augmentation du taux de GABA et donc une influence sur l'inhibition de la synthèse de mélatonine
- une *down-régulation* des récepteurs β -adrénergiques provoquée par l'augmentation du tonus noradrénergique observée aussi bien chez l'animal que chez l'homme

1.6. Catabolisme

Il existe plusieurs voies de dégradation de la mélatonine, dont 3 présentes dans le foie (qui contient environ 90 % de la mélatonine circulante) et une présente dans le cerveau, plus particulièrement dans la glande pinéale (*figure 19*) (42). L'élimination des produits du

catabolisme de la mélatonine se fait par les urines (environ 70 %) et par les fèces (environ 20 %) (51).

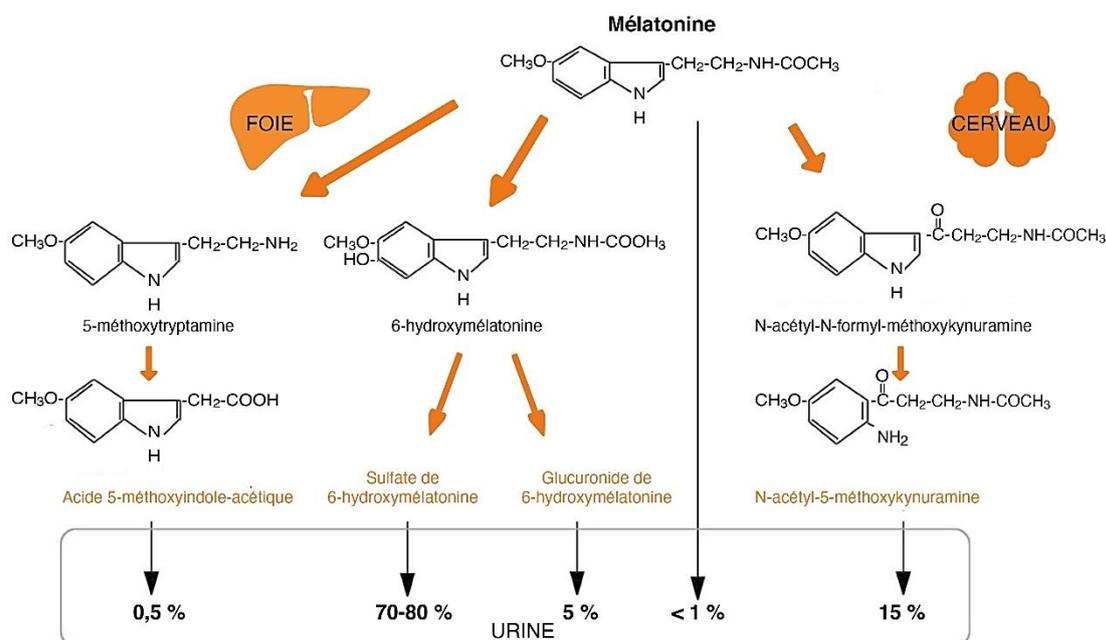


Figure 19 :
Schéma du catabolisme de la mélatonine (51)

La première voie, la plus importante, est la voie de la 6-hydroxymélatonine. En effet, la mélatonine est hydroxylée en 6-hydroxymélatonine par les enzymes du foie, regroupées sous la famille du cytochrome P450 (CYP 450) et qui sont respectivement les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1. Le produit obtenu subit ensuite une conjugaison avec un sulfate pour donner le 6-sulfatoxymélatonine (environ 70 à 80 % dans l'urine) ou avec un glucuronide (environ 5 % dans l'urine), avant d'être excrété dans les urines. Une petite partie de la mélatonine (1 %) est excrétée sous forme inchangée dans les urines (51; 52). Le 6-sulfatoxymélatonine étant le métabolite principal, c'est lui qui est dosé dans les urines car son profil est extrêmement parallèle à celui de la mélatonine plasmatique (42).

L'activité du CYP1A2 présente beaucoup de différences d'un individu à l'autre, ce cytochrome est impliqué dans le catabolisme de beaucoup de médicaments et donc ces derniers peuvent venir perturber le catabolisme de la mélatonine et inversement (42). Par exemple, certaines études se sont intéressées à l'antidépresseur fluvoxamine et son action sur la mélatonine chez le rat et chez l'humain. La fluvoxamine étant un inhibiteur du CYP1A2, sa co-administration avec la mélatonine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la mélatonine. Le 5-méthoxypsoralène, une molécule utilisée dans le traitement du psoriasis, est lui aussi un inhibiteur du CYP1A2 et augmente donc les concentrations en mélatonine (endogène et exogène). Une très faible dose suffit chez l'humain alors que chez le rat il faut une dose un peu plus importante de 5-méthoxypsoralène pour obtenir un blocage de

l'hydroxylation de la mélatonine. Une contraception orale, le 17 α -éthinyloestradiol, est capable d'inhiber le catabolisme de la mélatonine, selon la dose administrée, en empêchant la conjugaison du 6-hydroxymélatonine avec un sulfate. Le diazépam, qui est une BZD, inhibe également la sulfoconjugaison de la mélatonine. Le paracétamol est aussi capable d'empêcher cette sulfoconjugaison mais uniquement chez le rat (53).

Il a aussi pu être observé dans le foie une seconde voie, bien moindre que la précédente cependant, qui consiste en une déméthylation de la mélatonine en NAS soit par le cytochrome CYP2C19 soit par le cytochrome CYP1A. La NAS peut ensuite être sulfo- ou glucuro-conjuguée (51; 52).

La troisième et dernière voie présente dans le foie et un peu dans la rétine, est également une voie mineure puisqu'elle représente environ 0,5 % du catabolisme de la mélatonine. Cette dernière est d'abord désacétylée en 5-méthoxytryptamine par la mélatonine désacétylase, puis est ensuite convertie par la monoamine oxydase en 5-méthoxyindoleacétaldéhyde. Le composé obtenu sera oxydé par une aldéhyde déshydrogénase en acide 5-méthoxyindoleacétique ou par une alcool déshydrogénase en 5-méthoxytryptophol (51; 52).

La dernière voie de dégradation de la mélatonine s'effectue surtout dans le cerveau et représente 15 % des métabolites retrouvés dans les urines. Cette voie peut faire intervenir de multiples réactions, enzymatiques et non enzymatiques (51). Parmi les voies enzymatiques, la mélatonine est d'abord oxydée avec une ouverture du noyau pyrrole par l'indoleamine 2,3-dioxygénase, aboutissant à la N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK). L'AFMK peut également être obtenue par l'action d'autres enzymes comme la peroxydase ou la myéloperoxydase. Enfin, il a pu être démontré un rôle du cytochrome C mitochondrial dans la dégradation de la mélatonine en AFMK (52). La voie de dégradation non enzymatique est représentée entre autres par l'intervention des espèces réactives de l'oxygène (ROS) capables de réagir avec la mélatonine pour produire l'AFMK, cette dernière étant dotée d'un pouvoir anti-oxydant, à l'instar de la mélatonine (42; 52). L'AFMK peut également être obtenue par l'action des rayons ultraviolets B (54). Dans une seconde réaction enzymatique catalysée par l'arylamine formamidase, l'AFMK produite se voit retirer son groupement formyl pour former la N1-acétyl-5-méthoxykynuramine (AMK) (52).

1.7. Récepteurs mélatoninergiques

1.7.1. Découverte et nomenclature

La mélatonine exerce principalement son effet *via* des récepteurs couplés à des protéines G membranaires (RCPG). La synthèse d'un ligand radioactif, le 2-[¹²⁵I]iodomélatonine ([¹²⁵I]Mel) a permis d'étudier la répartition de ces différents récepteurs en fonction de leur affinité pour

celui-ci. Les récepteurs ML₁ présentent une forte affinité pour le ligand alors que les récepteurs ML₂ n'ont qu'une faible affinité pour ce dernier (55; 56).

En 1994, Reppert a cloné le premier récepteur de la mélatonine (nommé plus tard Mel_{1c}) en utilisant une stratégie de clonage d'expression de l'ADN complémentaire (ADNc) codant pour ce récepteur. Cette technique a nécessité une source de tissu riche en ARNm du gène codant pour ce récepteur. Ainsi, grâce à une banque d'ADNc construite à partir d'une lignée cellulaire immortalisée de mélanophores dermiques de *Xenopus laevis* et une stratégie de clonage d'expression cellulaire de mammifère, un récepteur à haute affinité pour la mélatonine a pu être cloné (57; 58). Ce récepteur possède des particularités pharmacologiques et fonctionnelles comparables à celles des récepteurs endogènes dans les mélanophores des amphibiens (57). Il est composé d'une séquence de 420 acides aminés, organisée en 7 domaines transmembranaires (DTMs), caractéristique commune à tous les RCPG (59). Par homologie de séquence avec ce récepteur, 3 sous types furent identifiés et clonés chez les vertébrés, les sous-types Mel_{1A} et Mel_{1B} présents chez les mammifères, dont l'Homme, et le sous-type Mel_{1C} initialement cloné chez le xénope, présent chez les oiseaux, les poissons et les amphibiens (potentiellement chez tous les vertébrés non mammaliens) (57).

En 1998, l'International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) a imposé des règles sur la nomenclature des récepteurs mélatoninergiques. Les récepteurs ont alors été nommés par ML, avec les deux familles ML₁ et ML₂. Par la suite, dans la famille ML₁, Mel_{1A} a été renommé en MT₁ et Mel_{1B} en MT₂. Mel_{1C} n'a pas été changé puisque, *a priori*, il n'est pas présent chez les mammifères (58). Le récepteur ML₂ est devenu *MT₃* (noté en italique car sa structure n'était pas clairement identifiée, en accord avec les recommandations de l'IUPHAR) et il apparaît que ce site de liaison à la mélatonine n'est pas un RCPG comme les deux autres récepteurs, mais la quinone réductase 2 (QR2), une enzyme cytosolique qui participe à la protection contre le stress oxydant (58; 60). Ce site de liaison n'a toutefois pas été mis en évidence chez l'Homme mais chez le hamster et chez les lapins (L16).

Enfin il a pu être observé que la mélatonine était le ligand naturel d'une grande famille de récepteurs nucléaires (52).

1.7.2. Structure et localisation

La structure des récepteurs mélatoninergiques possède des caractéristiques des RCPG comme par exemple une chaîne polypeptidique avec 7 DTMs organisés en hélice et connectés par des boucles intra- et extracellulaires. Ils possèdent une extrémité NH₂ extracellulaire, une extrémité COOH intracellulaire et une boucle intracellulaire (correspondant aux DTMs 3 et 4) capable d'interagir avec les protéines G (*figure 20*) (61).

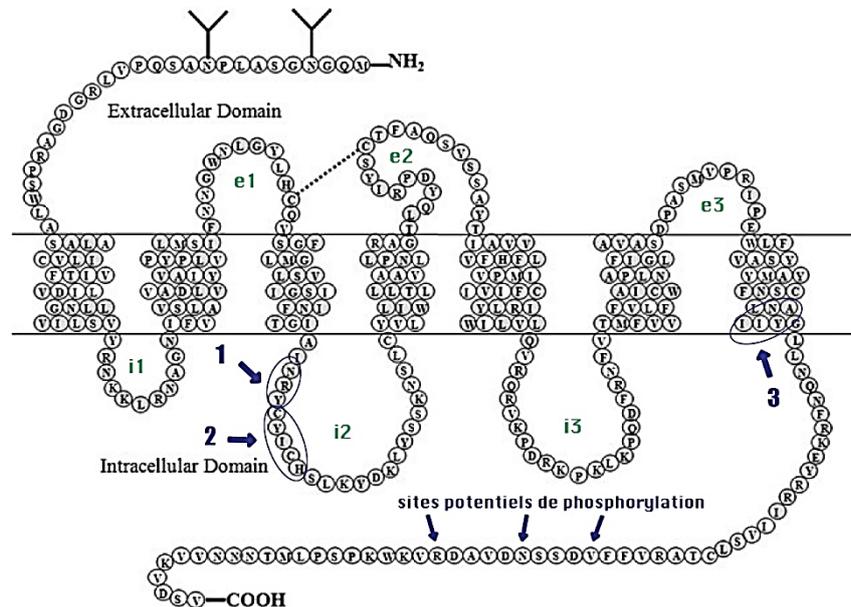


Figure 20 :

Structure du récepteur MT₁ (58)

(Adapté de Reppert SM et Weaver DR, 1995. Copyright © 1995 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés).

A : alanine ; C : cystéine ; D : aspartate ; H : histidine ; I : isoleucine ; N : asparagine ; P : proline ; R : arginine ; Y : tyrosine

Les 3 sous-types de ML₁ présentent néanmoins quelques différences avec les RCPG :

- la séquence en acides aminés DRY commune aux RCPG présente dans le DTM 3 est remplacée par la séquence NRY dans les récepteurs de la mélatonine (flèche 1 sur la **figure 20**) et permet le couplage du récepteur à la protéine G
- le motif consécutif à cette séquence, CCICH dans les RCPG est remplacé par CYICH dans les récepteurs mélatoninergiques (flèche 2 sur la **figure 20**)
- la séquence NP--Y contenue dans le DTM 7 des RCPG est remplacée par NA--Y dans les récepteurs mélatoninergiques (flèche 3 sur la **figure 20**)

La longueur des boucles intra- et extracellulaires est très bien conservée sauf la 3^{ème} boucle intracellulaire qui présente quelques variations dans les récepteurs mélatoninergiques. Les récepteurs possèdent un (MT₂) ou deux (MT₁) sites de glycosylation situés au niveau de l'extrémité NH₂ (représentés par les Y sur la **figure 20**), et plusieurs sites potentiels de phosphorylation par les PKC au niveau de l'extrémité COOH qui contribuent à la régulation de la fonction du récepteur. La liaison de la mélatonine se ferait avec certains résidus d'acides aminés du DTM 5 (61).

Le récepteur MT₁ est composé de 350 acides aminés et couplé avec les protéines G_{iα2}, G_{iα3} et G_{q/11}. Ce récepteur est exprimé dans le cerveau, le système cardiovasculaire (cœur, aorte, vaisseaux sanguins périphériques), le système immunitaire, les testicules, les ovaires, la peau, le foie, les reins, le placenta, les glandes mammaires, la rétine, le pancréas et la rate. Au niveau du cerveau, on retrouve ce récepteur dans les NSC suggérant une action locale de la mélatonine,

potentiellement par un rétrocontrôle (22). Le taux de récepteurs mélatoninergiques au niveau des NSC est important, environ 4 femtomoles par mg de protéine totales, mais reste difficile à détecter (59). MT₁ est également présent dans l'hypothalamus, le cervelet, l'hippocampe, la substance noire, la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse et l'aire tegmentale ventrale (52; 55). Ce récepteur présente une affinité supérieure au récepteur MT₂ et serait impliqué dans la vasoconstriction périphérique (l'artère caudale du rat par exemple) (52; 56; 62).

Le récepteur MT₂ est composé de 363 acides aminés et couplé avec la protéine G_i. Il appartient donc lui aussi à la superfamille des RCPG et possède 60 % d'homologie avec le récepteur MT₁. Ce récepteur serait retrouvé au niveau du cerveau (hippocampe, hypothalamus, cervelet, hypophyse), de la rétine, des poumons, du cœur, des vaisseaux sanguins (aorte), du duodénum, des adipocytes, des reins, de la peau et du système immunitaire (52; 55; 60). Sa présence dans les NSC diffère selon les auteurs. Il semblerait que les récepteurs MT₂ soient présents dans les NSC chez la plupart des mammifères, mais pas chez le rat ni chez l'Homme, où seul serait présent MT₁ (22; 56; 63). Une autre hypothèse serait que les récepteurs MT₂ soient présents chez l'Homme (détection de leur ARNm) mais que leur expression soit trop faible pour qu'ils soient détectés par autoradiographie avec la [¹²⁵I]Mel (64).

Un récepteur orphelin nommé melatonin-related receptor (MRR) ou également appelé GPR50 présentant 45 % d'homologie avec les récepteurs mélatoninergiques a été cloné à partir d'une bibliothèque d'ADNc hypophysaire humain. Chez l'Homme, ce récepteur est présent dans l'hypothalamus et l'hypophyse, ce qui suggère une implication dans la fonction neuroendocrine. La mélatonine ne se fixe pas dessus et son ligand naturel est inconnu, mais il pourrait être impliqué dans l'inhibition de l'activité de MT₁ en formant un hétérodimère avec celui-ci (52; 61).

Le récepteur MT₃ est retrouvé en grande partie dans le foie et les reins du hamster ainsi que dans la rétine du lapin. Il n'a que peu d'affinité pour la [¹²⁵I]Mel, n'est pas un RCPG, et n'est pas sensible aux ions calcium, sodium et magnésium. Il possède 3 ligands avec de la plus faible à la plus forte affinité : la mélatonine, le resvératrol et le composé S29434 (52).

La mélatonine sert également de ligand pour le retinoid orphan receptor (ROR) et le retinoid Z receptor (RZR). Il s'agit de récepteurs nucléaires dont 2 sous-types peuvent lier la mélatonine (α et β). Ils possèdent une structure avec un domaine N-terminal, un domaine de liaison à l'ADN contenant un double doigt de zinc, une région charnière et un domaine de liaison au ligand (mélatonine) dans le domaine C-terminal. On retrouve le sous-type β au niveau neuronal et le sous-type α dans les tissus adipeux, la peau, les testicules, le cartilage et le foie (52).

Enfin, la mélatonine semble interagir avec des protéines intracellulaires comme la calmoduline, la calréticuline et la tubuline et empêcherait la liaison du calcium à la calmoduline (60).

1.7.3. Transduction du signal de la mélatonine

La transduction du signal de la mélatonine varie selon les espèces, les tissus et les cellules où sont exprimés les récepteurs mélatoninergiques. Tout d'abord, il a pu être observé une homo- et une hétérodimérisation des récepteurs MT₁ et MT₂. Il semble que les homodimères de MT₁ soient aussi présents que les hétérodimères MT₁-MT₂ alors que les homodimères de MT₂ sont plus rares (52).

Les effets de la mélatonine peuvent nécessiter la liaison à des récepteurs membranaires ou bien être déclenchés par un mécanisme direct indépendant des récepteurs membranaires grâce à des protéines de liaison au calcium par exemple (L16). Les récepteurs mélatoninergiques sont couplés à des protéines G (*cf. partie 2, 1.7.2*). La protéine G est capable d'hydrolyser le guanosine triphosphate (GTP) en guanosine diphosphate (GDP) et existe sous plusieurs formes : G inhibitrice (G_i), stimulatrice (G_s), G_{q/11}, G_z et G₁₆ (60). Dans la transduction du signal mélatoninergique, ce sont les protéines G_i et G_{q/11} qui sont majoritairement représentées, ces dernières étant constituées d'une sous-unité α et de deux sous-unités indissociables $\beta\gamma$ (58). Dans la *pars tuberalis* de l'hypophyse, lorsque la mélatonine se fixe sur le récepteur MT₁ ou MT₂, elle active la protéine G_i sensible à la toxine pertussique et on observe une inhibition de l'AC (induite par la sous-unité α) et donc de l'accumulation d'AMPc induite par la forskoline (un activateur de l'AC indépendant des protéines G et des récepteurs). Cela entraîne une réaction en cascade avec une baisse de l'activité de la PKA et de la phosphorylation du facteur CREB (**figure 21**) (52; 58), conduisant à une inhibition de l'expression de gènes précoces comme *c-Fos* et *junB* (65). Cet effet sur l'AMPc n'est pas universel puisque dans un modèle cellulaire (COS-7), la mélatonine entraîne une stimulation de la production d'AMPc mais par un mécanisme indépendant des protéines G, associé à la liaison calcium-calmoduline et l'activation de la c-Jun N-terminal kinase (60).

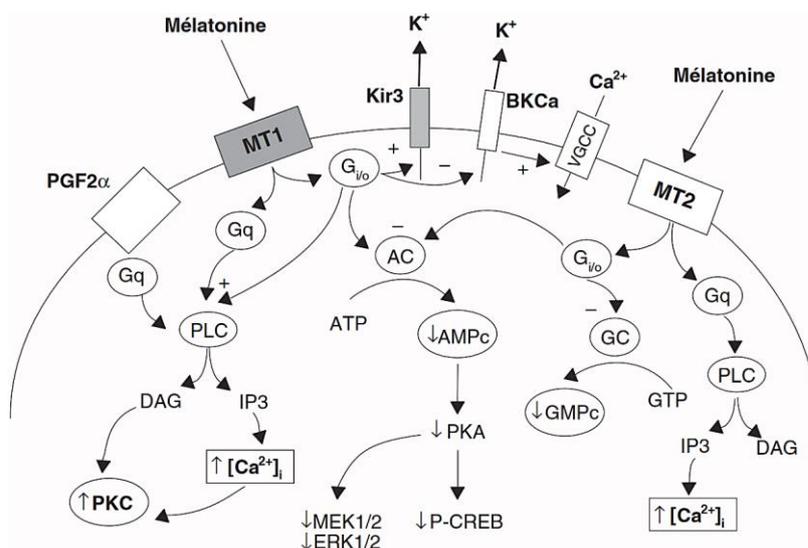


Figure 21 :
Schéma général des voies de signalisation des récepteurs MT₁ et MT₂ (66)

Il semble que la mélatonine puisse également agir sur le taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) par l'intermédiaire de MT₂ et de la guanylate cyclase (GC). Selon certaines études, dans les cellules de la prostate humaine atteinte d'hypertrophie bénigne, la mélatonine inhiberait la GC soluble par l'intermédiaire de la protéine G_i, entraînant ainsi une diminution du GMPc et une baisse de l'activation de la protéine kinase G (PKG) (L16; 55; 58).

Dans d'autres cellules, la stimulation des récepteurs MT₁ ou MT₂ couplés à la protéine G_{q/11} active la phospholipase C-β (PLC-β) et entraîne une augmentation des taux de IP3 et de DAG (L16; 65). La PLC peut également être activée par la sous-unité βγ de la protéine G_i (52). La voie de l'IP3 conduit à une augmentation du signal calcique intracellulaire et à l'activation des calmodulines kinases (CaMK) tandis que la voie du DAG débouche sur la stimulation de la PKC (L16).

La stimulation de MT₁ est aussi accompagnée du déclenchement de la cascade enzymatique Raf/MEK/ERK par une augmentation de la phosphorylation de MEK1/2 (mitogen-activated protein kinase) et de ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) (55; 65). La stimulation de MT₁ permet également de potentialiser l'effet de la prostaglandine F2α (PGF2α) sur l'activation de la PLC (55) et sur la libération d'acide arachidonique qui nécessite une PKC fonctionnelle (67).

Le récepteur MT₁ est capable de réguler certains canaux ioniques avec par exemple le blocage du canal BKCa (calcium-activated potassium channel), par une diminution de la voie de la PKA capable de phosphoryler BKCa, et aboutissant à l'effet vasoconstricteur des récepteurs MT₁ (60).

Dans les ovocytes du xénope, la stimulation de MT₁ par la mélatonine permet d'activer le canal potassique Kir3 (inward rectifier potassium channels) couplé à la sous-unité βγ de G_i et de stimuler les courants potassiques hyperpolarisants. Cela pourrait être le mécanisme par lequel la mélatonine inhibe l'activité électrique neuronale des NSC (60).

La mélatonine est donc aussi capable de se lier à des récepteurs nucléaires et de cette liaison découleraient ses effets immunomodulateurs (42). Elle peut également se lier à des protéines intracellulaires indépendantes des récepteurs précédemment cités (calmoduline, calréticuline, tubuline) (60). Enfin, elle participe aux mécanismes de détoxification des radicaux libres (65) ou encore serait impliquée *via* le récepteur MT₃ dans la régulation de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire (52).

1.7.4. Densité des récepteurs mélatoninergiques

La régulation de ces récepteurs fait office de débat car dans la littérature, les données sont paradoxales. En effet, la plupart des auteurs s'accordent à dire que cette régulation suit un schéma circadien et qu'elle est dépendante du taux de mélatonine circulante, dont on sait qu'on

peut le modifier par administration de lumière ou par pinéalectomie. Ainsi, selon certains auteurs, le taux de récepteurs à la mélatonine serait faible le jour lorsque le taux de mélatonine est au plus bas et élevé la nuit lorsqu'il est au plus haut (22). Cela a pu être démontré chez le rat au niveau de la *pars tuberalis* de l'hypophyse et des NSC avec une densité de 50 à 70 % plus élevée au crépuscule que le matin (D12). Or, selon d'autres auteurs, une exposition prolongée à la mélatonine serait à l'origine d'une désensibilisation des récepteurs mélatoninergiques (ce qui est le cas chez la plupart des RCPG), dépendante de la voie de l'AMPC. Il y aurait donc davantage de récepteurs le jour que la nuit, ce qui suggère une régulation par la mélatonine de ses propres récepteurs (60; 62). Un argument en défaveur de cette hypothèse serait le maintien de l'entraînement de l'horloge circadienne par administration chronique de mélatonine chez la personne aveugle (22).

En plus de ce rythme circadien, la régulation des récepteurs suivrait un rythme saisonnier puisque chez certains animaux, on constaterait une faible concentration en récepteurs lors des photopériodes courtes et forte lors des photopériodes longues (D12; 58).

L'âge influe également sur la densité des récepteurs puisqu'on observe une baisse du nombre de récepteurs dans l'hypothalamus du rat âgé (60) et également une diminution de leur nombre dans ses artères, alors qu'il reste constant tout au long de sa vie dans les NSC (66).

La densité des récepteurs peut parfois être influencée par certains facteurs comme par exemple la MA, où l'expression des récepteurs MT₁ est diminuée dans les NSC, en parallèle avec la baisse de mélatonine circulante (22; 55; 60). En contrepartie, une augmentation du nombre de récepteurs MT₁ a été mise en évidence au niveau de l'hippocampe et surtout chez les patients avec un stade avancé de MA. Cela pourrait suggérer une *up-regulation* afin de compenser cette baisse de récepteurs au niveau des NSC et pour optimiser le faible taux de mélatonine, qui possède un effet neuroprotecteur. Le nombre de récepteurs MT₂ chez le patient atteint de MA a tendance à diminuer au niveau de l'hippocampe, de la glande pinéale, du cortex occipital et de la rétine (60). Toutefois, il est possible d'influer sur la densité de ces récepteurs grâce à certains médicaments avec par exemple l'acide valproïque qui serait capable d'induire une *up-régulation* des récepteurs MT₂ au niveau de l'hippocampe du rat (68).

1.7.5. Rôle physiologique des récepteurs mélatoninergiques

Même s'il reste encore beaucoup à découvrir sur les différents rôles des récepteurs mélatoninergiques, certains sont d'ores et déjà connus.

Le principal effet physiologique de la mélatonine est la conversion de la photopériode en données physiologiques afin que les fonctions organiques qui varient avec la saison s'adaptent, comme par exemple chez les animaux : la reproduction, l'évolution du pelage, le poids, l'appétit ou encore le sommeil. Le contrôle des rythmes saisonniers par la mélatonine n'est pas

totallement élucidé mais on sait que la mélatonine agit *via* le récepteur MT₁ au niveau de l'hypothalamus pré-mammillaire. On sait aussi que le contrôle saisonnier de la prolactine passe par l'action du récepteur MT₁ dans la *pars tuberalis* de l'hypophyse (55).

Les deux récepteurs sont impliqués dans la régulation du rythme circadien. Ainsi l'activation de MT₂ prédomine sur celle de MT₁ chez le rat pour moduler la phase du rythme de l'activité électrique neuronale (effet chronobiotique de la mélatonine) tandis que l'activation de MT₁ chez l'Homme permet de diminuer l'activité électrique neuronale (55; 60). Le récepteur MT₁, sous l'effet de la mélatonine, tend donc à diminuer l'effet activateur de notre horloge biologique sur la vigilance et amène donc à la somnolence (effet hypnotique de la mélatonine) (69). Ces deux récepteurs pourraient également avoir des effets opposés selon les tissus où ils sont présents, avec par exemple chez le rat, une action contraire sur le tissu vasculaire. MT₁ entraîne une vasoconstriction tandis que MT₂ intervient dans la vasodilatation des artères, ces deux récepteurs participent donc à la régulation de la température corporelle (52; 55). La vasodilatation serait en lien avec l'effet hypothermique de la mélatonine et donc sa thermorégulation (55).

Les deux récepteurs sont également exprimés dans les cellules horizontales, amacrines et ganglionnaires de la rétine mais aussi sur les neurones dopaminergiques. La mélatonine serait donc impliquée dans la modulation de l'effet de la dopamine grâce à son action sur les neurones dopaminergiques impliqués dans la voie de phototransduction des bâtonnets (60). Au niveau de la rétine, « *la dopamine et la mélatonine exercent une inhibition réciproque sur leur synthèse, variable selon le moment de la journée, la mélatonine facilitant l'adaptation aux faibles intensités lumineuses* » (22). La mélatonine principalement synthétisée et libérée la nuit permettrait en effet de faciliter l'adaptation aux faibles intensités lumineuses en privilégiant l'utilisation des bâtonnets (cellules photoréceptrices de la vision nocturne et périphérique) de la rétine du lapin. À l'inverse, la dopamine principalement synthétisée et libérée le jour potentialiserait l'utilisation des cônes (cellules photoréceptrices impliquées dans la vision des couleurs et la vision centrale) permettant de voir le jour (70).

2. Propriétés physiologiques de la mélatonine

Outre sa capacité à servir de marqueur général du rythme circadien de notre horloge interne, ses propriétés chronobiotiques ou encore hypnotiques, la mélatonine possède de nombreuses autres fonctions, avérées ou supposées.

2.1. Propriété antioxydante

La mélatonine est un excellent piègeur de radicaux libres et son effet serait deux fois plus

puissant que celui de la vitamine E, la référence parmi les antioxydants. Elle serait également cinq fois plus puissante que le glutathion et 500 fois plus que le DMSO (diméthyl sulfoxyde) qui est un antioxydant synthétique (L15; 42).

Elle est donc capable de supprimer les ROS comme le radical hydroxyle (.OH), l'hydroperoxyde (ROOH) ou encore le dioxygène seul (O₂) (71). Cette action de la mélatonine varie selon sa concentration. Ainsi, à basse concentration, elle serait capable d'entraîner une *up-regulation* de l'expression et de la puissance d'autres enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX), la glutathion réductase et la catalase (CAT). A haute concentration, son pouvoir antioxydant serait attribué à une destruction directe des radicaux libres (L16; 42; 71). La mélatonine serait également capable de supprimer les dérivés réactifs de l'azote et d'inhiber la NO synthase, qui est une enzyme pro-oxydante (42; 65; 71).

Le stress oxydant serait délétère pour le cerveau et en partie responsable de certaines pathologies neurodégénératives, d'où l'importance de la mélatonine qui est une hormone capable d'agir aussi bien en milieu hydrophile qu'en milieu lipophile et de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Elle est d'autant plus importante que la plupart des autres puissants antioxydants ne sont pas capables de traverser cette barrière comme la vitamine E et la vitamine C et que le taux de glutathion reste faible au niveau du cerveau (W28; 42). La quantité de mélatonine endogène produite serait suffisante pour la déclarer comme antioxydant physiologique. Néanmoins, sa capacité à protéger contre la neurodégénérescence n'a pu être observée qu'à de fortes doses de mélatonine (42).

La mélatonine est aussi capable de protéger les membranes cellulaires de la peroxydation des lipides et aurait donc un statut de molécule protectrice de cellules. Sa lipophilie lui permettrait de traverser facilement les membranes cellulaires, dont celle de la mitochondrie afin d'y exercer son effet protecteur, notamment sur l'ADN mitochondrial (L16; W28). Une étude a montré chez des nouveau-nés à risque de sepsis bactérien que de très fortes doses de mélatonine (20 mg) avaient permis de réduire le taux de produits résultant de la peroxydation des lipides dans le sérum, ainsi que des marqueurs de l'inflammation, aboutissant à une augmentation du taux de survie (42). Une hypothèse avancée serait que chez l'animal, les effets protecteurs de la mélatonine observés proviendraient de son inhibition du récepteur *MT₃* (QR2) (71).

Ses propriétés antioxydantes ont également été prouvées dans d'autres organes comme l'intestin, le foie, les yeux mais aussi au niveau cardio-vasculaire (L16). Elle serait capable de protéger contre certaines maladies cardio-vasculaires potentiellement induites par le stress oxydant (65).

A l'heure actuelle, pas moins de 60 affections différentes (polyarthrite rhumatoïde, infertilité chez la femme, sclérose en plaque, etc.) seraient directement liées aux radicaux libres ou

aggravées par ces derniers (L15). Il reste donc très intéressant de chercher à exploiter cette propriété de la mélatonine pour de nouvelles prises en charge de ces pathologies.

2.2. Propriété anticancéreuse

La mélatonine possède donc un effet antioxydant à des concentrations physiologiques permettant de protéger l'organisme du stress oxydant pouvant conduire à des cancers. Mais ce n'est pas sa seule capacité puisqu'elle serait en mesure, au niveau pharmacologique, d'avoir un effet pro-oxydant en augmentant la fragmentation de l'ADN induite par les ROS, ce qui conduirait à l'apoptose de la cellule cancéreuse (L16). Elle permettrait aussi d'augmenter l'expression du gène suppresseur de la tumeur p53, entraînant l'apoptose de la cellule tumorale et réduisant sa viabilité (60; 72). L'implication de la mélatonine dans l'inhibition de la voie MEK/ERK permettrait également de favoriser l'apoptose des cellules tumorales (72).

Globalement, dans la plupart des études réalisées, les sujets atteints de certains cancers (sein, colorectal, prostate, endomètre, poumons, estomac) faisaient état de concentrations en mélatonine nocturne et en 6-sulfatoxymélatonine excrétée inférieures aux sujets sains (71).

Dans le cancer du sein, la mélatonine pourrait intervenir par plusieurs mécanismes, certains dépendants des récepteurs MT₁ et MT₂ et d'autres par action directe de la mélatonine. La mélatonine, en stimulant les récepteurs MT₁, entraînerait une inhibition de l'AC qui manifesterait un effet inhibiteur sur la prolifération ainsi que l'invasion (métastases) des lignées de cellules tumorales du sein (MCF-7), et un effet stimulateur sur la différenciation des fibroblastes. Elle pourrait également moduler les récepteurs aux œstrogènes (ER), impliqués directement dans le cancer du sein, en diminuant leur expression et en inhibant la liaison du complexe œstrogène/ER à l'élément de réponse aux œstrogènes dans l'ADN. De plus, la mélatonine est capable de réduire l'activité de la télomérase, et de réduire l'angiogenèse par réduction de l'expression de l'ARNm du facteur VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ainsi que sa production. Elle pourrait également stimuler le système immunitaire comme nous le verrons plus tard dans cette partie. Pour conclure, la mélatonine est capable d'inhiber la production d'œstrogènes par les ovaires et la production de gonadotrophines (FSH (follicle stimulating hormone) et LH (luteinizing hormone)) par l'hypophyse. Elle a également la capacité d'inhiber l'activité de l'aromatase, diminuant ainsi la transformation des androgènes en œstrogènes, les œstrogènes étant massivement impliqués dans le cancer du sein (60; 65; 72; 73). Le nombre plus élevé de femmes avec un cancer du sein chez les travailleurs postés et de nuit serait un argument supplémentaire (55).

Dans le cancer colorectal, l'effet de la mélatonine sur l'inhibition du développement du carcinome a pu être étudié dans ces cellules murines CT-26. À de fortes doses de mélatonine, une suppression de la synthèse de l'ADN du carcinome fut observée par un mécanisme non

hormonal. L'effet oncostatique de la mélatonine dans ce cancer serait lié à sa liaison aux récepteurs MT₂ et aux récepteurs nucléaires. Dans le cancer colorectal métastatique, il fut découvert que la co-administration à 30 patients de fortes doses de mélatonine (20 mg par jour) et du médicament cytotoxique CPT-11 (irinotecan) fut plus efficace pour contrôler la maladie que le médicament seul (60).

La mélatonine jouerait aussi un rôle au niveau des os en diminuant la résorption du tissu osseux et en protégeant ce dernier. Il a pu être observé un taux important de récepteurs MT₁ au niveau des ostéosarcomes et des tumeurs osseuses, suggérant un rôle de ces récepteurs dans la pathologie osseuse. Une étude récente a cherché à évaluer les effets de la mélatonine sur la prolifération des lignées cellulaires de l'ostéosarcome humain MG-63 et il en est ressorti une inhibition de leur prolifération dépendante de la dose administrée et du temps d'action sur ces cellules (65).

La mélatonine serait capable de stimuler la réponse immunitaire en agissant sur les lymphocytes T ainsi que sur les monocytes, entraînant l'augmentation de leur production d'interleukine-2 (IL-2), d'IL-1, d'IL-6, d'IL-12 et d'interféron- γ (IFN- γ). « *L'IFN γ active les macrophages et augmente la formation et l'activité des natural killer (NK). Les IL1, 2 et 6 participent à la prolifération et à la maturation des lymphocytes B et T. L'IL2 stimule les natural killer et l'IL6 stimule la formation des plaquettes* » (74). La mélatonine contrecarre également les effets immunosuppresseurs du cortisol et aide donc l'organisme à lutter contre les diverses agressions qu'il subit (74). Les mécanismes exacts permettant cette modulation du système immunitaire restent encore à découvrir.

De manière générale, la mélatonine semble potentialiser les traitements anticancéreux actuels tels que la chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie et diminuer leurs effets secondaires avec par exemple l'augmentation de la synthèse de GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) par fixation sur les macrophages, qui permet de pallier les effets de la chimiothérapie sur les granulocytes et les macrophages. Elle protégerait les leucocytes et les thrombocytes des agents cytotoxiques et des radiations ionisantes par son activité antioxydante. Quelques essais de phase 2 ont eu lieu mais très peu étaient randomisés et contrôlés et sont donc à prendre avec précaution. Toutefois, il semblerait que la mélatonine administrée chez l'Homme avec de faibles doses d'IL-2 soit capable d'amplifier son action antitumorale et que l'IL-2 renforce l'action de la mélatonine en augmentant son nombre de récepteurs sur les lymphocytes T (74).

2.3. Rôle dans la dépression

La mélatonine pourrait être impliquée dans la modulation de l'humeur dans la mesure où sont observés chez les personnes déprimées des troubles du sommeil et des rythmes circadiens.

Un rythme anormal de sécrétion de mélatonine a pu être observé chez les personnes déprimées en travail posté.

Il a été suggéré que le désordre affectif saisonnier et les troubles de l'humeur causés par des rythmes circadiens défaillants puissent être traités par la mélatonine et ses agonistes, car ils possèdent des propriétés chronobiotiques et peuvent donc agir sur l'horloge interne, mais aussi par la lumbinothérapie. À la suite de plusieurs études, l'impact de la mélatonine sur la dépression reste flou, même si une étude randomisée en double aveugle avec placebo a mis en évidence l'efficacité de 6 mg par jour de mélatonine orale 1 heure avant le coucher pour réduire les risques de symptômes de dépression, une semaine avant la chirurgie et pendant les trois mois suivant l'opération chez les femmes atteintes de cancer du sein. L'agomélatine, commercialisée sous le nom Valdoxan[®], est un agoniste mélatoninergique capable d'effectuer son action sur MT₁ et MT₂ et antagonise le récepteur à la sérotonine (majoritairement impliqué dans la dépression). Il a été reconnu comme traitement efficace lors du syndrome dépressif majeur chez l'adulte, mais en raison de son hépatotoxicité, n'est pas utilisé en première intention dans cette indication. Le récepteur MT₂ serait massivement impliqué dans la dépression et serait une cible de choix pour de potentiels nouveaux traitements (65).

2.4. Action immunomodulatrice

Le lien entre la mélatonine sécrétée par la glande pinéale et le système immunitaire est connu depuis longtemps puisque Beskonakli *et al.* ont pu observer que la pinéalectomie entraînait une réduction du nombre de lymphocytes, de leucocytes et d'érythrocytes. Les récepteurs MT₁ sont présents sur les lymphocytes mais aussi dans la rate et le thymus. Le récepteur MT₂ serait présent dans le thymus également (52).

Chez l'Homme, les récepteurs nucléaires seraient aussi impliqués dans la synthèse par les lymphocytes T CD4 de l'IL-2, l'IL-6 et l'INF- γ , sous l'influence de la mélatonine (52). La mélatonine est capable d'influencer l'équilibre lymphocyte T helper (Th)-1 et Th-2 au profit de Th-1 et d'augmenter la production des cytokines (IL et INF) (65).

La mélatonine exercerait son effet sur le système immunitaire de manière concentration-dépendante avec une prolifération des lymphocytes T dose-dépendante (65). Cet effet serait également dépendant de la saison et plus précisément de la photopériode, puisque la taille du thymus et de la rate chez la souris serait augmentée lors des jours courts. De même, le taux de mélatonine endogène lors de son pic nocturne serait responsable de la prolifération maximale des cellules immunitaires (52; 65; 75). Lors des jours longs, il serait observé une réduction du taux d'immunoglobuline G chez la souris (52). La mélatonine et les glucocorticoïdes auraient des effets contraires sur la prolifération des splénocytes, les glucocorticoïdes pouvant inhiber leur prolifération (52). Enfin, la mélatonine pourrait réguler d'autres fonctions selon la

photopériode comme la réponse inflammatoire par exemple, les leucocytes possédant des récepteurs MT₁/MT₂ et des récepteurs nucléaires à la mélatonine (65). Lors d'une étude sur des rats âgés de 24 mois, la mélatonine a pu réduire les taux de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α (tumor necrosis factor), IL-1 β , IL-6) dans le foie (76).

Ces effets de la mélatonine sur le système immunitaire peuvent avoir un intérêt majeur dans le traitement de certains cancers ou d'autres pathologies mais nécessitent davantage d'études ciblées.

2.5. Propriété antiépileptique

Cette activité antiépileptique de la mélatonine a pu être démontrée dans plusieurs études animales avec différents modèles de crise d'épilepsie. En effet, du fait de son action stabilisatrice sur l'activité électrique neuronale des NSC et ses propriétés antioxydantes, elle apparaît comme un neuroprotecteur. Chez certains patients souffrant d'épilepsie incurable, le taux de mélatonine serait réduit (71). Ainsi, la mélatonine a pu être utilisée chez des enfants atteints d'épilepsie puisqu'elle n'entraîne pas d'effets secondaires graves chez l'humain à des doses thérapeutiques (65).

Dans une étude conduite sur six enfants souffrant d'épilepsie incurable, l'administration de 3 mg de mélatonine 30 minutes avant le coucher, en plus de leur traitement habituel, a conduit à une amélioration des crises (selon les parents) chez cinq d'entre eux (71). Dans une autre étude pilote réalisée en 2012 sur 10 patients âgés de 9 à 32 ans atteints d'épilepsie incurable, l'étude a conclu que la mélatonine pouvait être efficace et sûre pour réduire la fréquence des crises diurnes chez ces patients (65).

Il y a néanmoins trop peu d'études contrôlées pour en faire un traitement à part entière de cette pathologie même si elle est testée en Angleterre et en Nouvelle Zélande, où de fortes doses sont administrées de manière chronique et associées au traitement habituel dans les crises d'épilepsie incurable (71).

2.6. Effet sur la longévité

En 1985, Maestroni et deux collègues firent une expérience sur 20 souris âgées de 19 mois. Ils les répartirent dans deux groupes puis les placèrent dans des cages identiques. La nourriture et l'environnement étaient identiques, à l'exception d'une infime quantité de mélatonine administrée chaque soir à dix d'entre eux. Nous savons que plus l'on vieillit moins l'on produit de mélatonine et pour les souris vieilles de 19 mois, il s'agit d'un âge avancé et elles ne produisent donc que très peu de mélatonine. Cinq mois plus tard, les souris à qui l'on avait administré la mélatonine avaient beaucoup moins subi les signes habituels du vieillissement. Une fois toutes les souris mortes, les chercheurs ont calculé une augmentation de 20 % de la

durée de vie chez les souris qui avaient reçu de la mélatonine. Cela peut s'expliquer par la capacité de la mélatonine à neutraliser les radicaux libres et donc prévenir certaines maladies, ou bien à stimuler le système immunitaire (naturellement moins performant avec le vieillissement), ou encore à améliorer le sommeil de manière générale (L15).

La restriction calorique permettrait aussi d'augmenter l'espérance de vie. En limitant la prise de calories de 60 % chez les jeunes animaux, leur espérance de vie augmenterait de 50 %. En 1991, Reiter a effectué une expérience sur trois groupes de rats. Un groupe de rats âgés normalement alimentés, un groupe de rats âgés soumis à un régime à basses calories et un groupe de jeunes rats normalement alimentés. Les rats âgés normalement alimentés sécrétaient donc beaucoup moins de mélatonine que les jeunes rats mais néanmoins, les rats âgés sous-alimentés sécrétaient presque autant de mélatonine que les jeunes rats et deux fois plus que l'autre groupe de rats âgés. La restriction calorique permettrait donc de préserver la sécrétion de mélatonine (L15).

2.7. Rôle en cardiologie

Certains chercheurs ont découvert des récepteurs à la mélatonine au niveau du tissu vasculaire. Selon le tissu, son action peut être différente avec par exemple un effet vasodilatateur au niveau de l'artère mésentérique et de l'aorte et un effet vasoconstricteur au niveau de l'artère caudale. Plus surprenant encore, l'action de la mélatonine sur l'artère caudale changerait selon sa concentration. Ainsi, pour des concentrations de l'ordre de 10^{-10} M (moles par litre), on observerait une vasoconstriction et pour des concentrations de l'ordre de 10^{-5} M, on observerait une réduction de cette vasoconstriction (52).

La mélatonine, selon certains auteurs, pourrait également avoir un léger effet hypotenseur puisqu'une étude conduite en double aveugle chez l'homme avec 5 mg par jour de mélatonine administrée pendant quatre semaines a permis d'observer une réduction de la pression sanguine de l'ordre de 6 mm Hg (52).

Nombre de pathologies cardiaques comme l'ischémie-reperfusion, l'athérosclérose ou des agents cardiotoxiques peuvent produire des radicaux libres avec un effet néfaste sur le système cardio-vasculaire. Ainsi les propriétés antioxydantes de la mélatonine et de certains de ses métabolites peuvent réduire les dommages causés par ces pathologies mais aussi les prévenir (65). La mélatonine est capable d'agir au niveau mitochondrial et peut réduire les séquelles de l'ischémie-reperfusion ainsi que les dommages liés à la nécrose. Ces effets seraient liés en partie à son inhibition de la production de monoxyde d'azote, celui-ci pouvant stimuler l'apoptose grâce à l'ouverture du MPTP (Mitochondrial Permeability Transition Pore) et la libération de calcium par la mitochondrie. Cette ouverture du MPTP serait également inhibée en prévenant la peroxydation des cardiolipides de la membrane des mitochondries (W28; 65).

La mélatonine pourrait donc posséder un potentiel intéressant pour réduire l'impact de maladies cardiovasculaires avec l'infarctus du myocarde en tête de liste.

2.8. Rôle en endocrinologie

La mélatonine serait impliquée dans plusieurs processus de régulation du système endocrinien. Elle permettrait l'initiation des périodes de reproduction, selon les espèces, en régulant la libération d'une hormone, la GnRH (gonadotropin releasing hormone). La mélatonine serait impliquée dans le processus de reproduction, de lactation et d'hibernation (D12; 77). Ainsi, chez le hamster syrien, l'inhibition par la mélatonine de la production de l'AMPc et du GMPc serait à l'origine d'une inhibition de la libération de GnRH, produite par l'hypothalamus. La GnRH stimule la production de la LH et de la FSH par l'hypophyse, le taux de ces hormones sexuelles diminue donc drastiquement (D12; 52). En plus des taux plasmatiques drastiquement réduits d'hormones liées à la reproduction, une atrophie des gonades et des organes reproducteurs est également observée (77). Même si l'Homme n'est pas vraiment concerné par ces mécanismes de régulation selon la saison, il semblerait que la capacité de reproduction soit moindre chez les sujets vivant en Arctique durant l'hiver (W28).

Une corrélation serait suggérée entre le déclenchement de la puberté et la chute du taux de mélatonine (*cf. partie 2, 1.4.1*) (55), ce qui correspond à la levée de l'inhibition du GnRH et des hormones sexuelles, aboutissant à la maturation des gonades et la libération des stéroïdes sexuels (œstradiol et progestérone chez la femme, testostérone chez l'homme) (77). Il a également pu être observé des cas de puberté précoce lors de tumeurs de la glande pinéale (D11). Enfin, la mélatonine semble également influencer la libération de prolactine, une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'hypophyse et intervenant également dans la reproduction (55; 69). Il a pu être observé que la prolactine inhibait la libération de GnRH et que, chez le rat, la mélatonine entraînait une réduction du taux circulant de prolactine (27; 78).

La mélatonine serait également capable d'inhiber la fonction surrénalienne chez les rongeurs, dont la synthèse de cortisol et de corticostérone entre autres. En effet, à la suite d'une pinéalectomie, on observerait une hypersécrétion d'ACTH (Adreno CorticoTrophic Hormone) au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse, la sécrétion d'ACTH étant elle-même sous le contrôle d'hormones hypothalamiques. Une hypertrophie de la glande surrénale avec hypersécrétion de ses hormones a aussi été mise en évidence (27). Chez le singe, des récepteurs MT₁ ont été observés au niveau de la glande surrénale permettant d'inhiber la sécrétion de cortisol et de diminuer la réponse de cette glande à l'ACTH (52). *In vitro*, la mélatonine semble pouvoir agir sur les hormones surrénaliennes mais avec un effet parfois contradictoire, pouvant être expliqué par le sexe et le stade circadien où le prélèvement est effectué (27).

L'axe thyroïdienne est aussi soumis à l'influence de la mélatonine puisque la sécrétion de la thyroïde dépend de la photopériode. Chez le rat, la suppression de la mélatonine circulante entraîne une augmentation du taux plasmatique de TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) sécrétée par les cellules de la *pars tuberalis* de l'hypophyse. Ceci suggère une inhibition de la synthèse et de la sécrétion de TSH par la mélatonine (W29; 27).

Pour finir, la mélatonine possède des récepteurs au niveau du pancréas et participe donc à la régulation de la sécrétion d'insuline. Des expériences chez le rat ont montré que lors d'une pinéalectomie, les taux circulants de glucose étaient augmentés et la réponse du tissu adipeux à l'insuline était réduite. La mélatonine inhiberait donc la synthèse d'insuline (52). Cependant, chez l'Homme, il a pu être observé une stimulation de la production d'insuline, potentiellement par l'effet insulino-trope du glucagon, dont la production est elle-même stimulée par la mélatonine. Tous ces résultats sont donc à prendre avec précaution mais la mélatonine semble jouer un rôle dans l'homéostasie glucidique. Il a pu être mis en évidence un potentiel lien entre une anomalie au niveau d'un récepteur MT₂ et le risque de développer un diabète de type 2, ce qui ouvre une porte à un futur traitement de ce type de diabète en ciblant ce récepteur (79).

Partie 3 : L'utilisation de la mélatonine

comme alternative thérapeutique

1. Caractéristiques des différentes formes de la mélatonine

1.1. Mode d'administration

Il existe plusieurs formes galéniques contenant de la mélatonine : comprimés, gélules, sprays, patches, implants. Il y a tout d'abord les compléments alimentaires, dosés entre 0,5 et 1,9 mg mais dont le contrôle qualité est parfois moins strict que pour le médicament. La mélatonine est souvent associée à des extraits de plantes ou d'oligoéléments. La libération peut être immédiate, avec un effet entre 15 et 30 minutes après la prise mais dans ce cas l'action cesse au bout de 2 à 3 heures, ou prolongée avec une libération sur plusieurs heures qui correspond mieux au rythme de sécrétion endogène (W30).

Il existe un médicament, le Circadin[®]. Il s'agit de comprimés à LP dosés à 2 mg de mélatonine. Il possède une AMM pour traiter à court terme l'insomnie primaire chez des patients de 55 ans et plus et n'est disponible que sur ordonnance (W30; W31).

Enfin, il y a la possibilité de se faire prescrire des préparations magistrales à base de mélatonine par le médecin, sans limite de dose ni de restriction d'âge. Ces préparations ne sont justifiées que lorsque le patient ne peut être traité par Circadin[®] (W32). Il s'agit le plus souvent de gélules à libération immédiate (contrairement au Circadin[®]) et dont le dosage pourra être variable et laissé à l'appréciation du prescripteur (W33).

1.2. Pharmacocinétique

Les profils plasmatiques de mélatonine endogène varient énormément d'un individu à l'autre et le même phénomène s'observe avec la mélatonine administrée par voie orale. Sa concentration plasmatique dépendra de la dose, de la forme galénique et du moment d'administration. Pour une administration intraveineuse, la mélatonine est très vite distribuée (demi-vie de l'ordre de 1 à 5 minutes) puis éliminée (44). Pour une libération immédiate par voie orale, le pic de concentration plasmatique est obtenu en 60 minutes en moyenne selon la dose administrée. Quoiqu'il en soit, l'administration « *d'une dose aussi faible que 0,5 mg donne des concentrations supérieures aux concentrations physiologiques* » du pic nocturne (80). La biodisponibilité orale a pu être mesurée entre 9 et 33 % pour des doses allant de 0,3 mg à 100 mg

ce qui suggère qu'elle subit un très fort effet de premier passage hépatique (D14). Elle possède une phase de distribution très rapide (de l'ordre de 2 minutes) et une phase d'élimination plutôt courte également (demi-vie de l'ordre de 20 à 50 minutes). L'effet sur le sommeil est donc rapide et ne dure que 3 heures en moyenne (80).

Le profil de cette libération a conduit à élaborer les formes à LP avec certes un pic sanguin plus faible mais une concentration significative sur une durée plus étendue, donc plus pertinentes lorsque la sécrétion endogène est diminuée (22). Pour une LP par voie orale, le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) du Circadin® nous indique que « *l'absorption de la mélatonine ingérée est complète chez l'adulte et peut être réduite de jusqu'à 50 % chez les personnes âgées* » (W31). On enregistre une biodisponibilité moyenne de 15 % avec toujours un fort effet de premier passage hépatique. La concentration maximale (environ 1020 pg/mL) est ici obtenue en 3 heures après le repas et la prise d'aliments retarde l'absorption et entraîne une réduction de la concentration plasmatique maximale. La demi-vie terminale est d'environ 3,5 à 4 heures avec comme vu précédemment, une élimination rénale majoritaire et une élimination sous forme de mélatonine inchangée. La concentration maximale diffère selon le sexe avec une concentration 3 à 4 fois plus élevée chez la femme mais sans impact sur la pharmacodynamie. Le métabolisme diminue également avec l'âge ce qui donne lieu à des concentrations maximales plus élevées que chez les sujets plus jeunes (W31).

Concernant la distribution, la mélatonine, une fois dans la circulation sanguine, peut se fixer aux protéines plasmatiques (albumine et α 1-glycoprotéine acide) et aux lipoprotéines à haute densité à hauteur de 60 %. La mélatonine est très lipophile et peut donc passer la BHE pour agir au niveau du système nerveux central. Elle sera également distribuée dans les tissus pour agir sur ses récepteurs et dans les divers liquides physiologiques avec par exemple la salive, l'urine ou encore le lait maternel (D14).

1.3. Interactions médicamenteuses

La mélatonine étant métabolisée principalement par les cytochromes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 et CYP2C19, il peut y avoir des interactions avec les autres substances capables d'agir sur ces mêmes cytochromes. Il existe peu d'études sur les interactions potentielles de la mélatonine contenue dans les compléments alimentaires, nous allons donc nous baser sur les données relatives au Circadin®.

Ainsi, les concentrations de mélatonine se retrouvent augmentées lorsqu'elle est administrée en concomitance avec la fluvoxamine, le 5- et 8-méthoxypsoralène, la cimétidine, les quinolones et l'œstrogénothérapie, par inhibition de son métabolisme par ces cytochromes (W31). C'est aussi le cas de la caféine qui inhibe le métabolisme hépatique de la mélatonine, comme nous l'avons vu plus tôt dans cette thèse.

La carbamazépine et la rifampicine étant des inducteurs enzymatiques du CYP1A2, ils vont réduire les concentrations en mélatonine plasmatique (W31). Il en est de même pour le tabac, qui par l'intermédiaire des hydrocarbures aromatiques polycycliques, va entraîner une augmentation de l'expression du CYP1A2 et donc réduire le taux de mélatonine exogène, sans incidence toutefois sur la mélatonine endogène (53).

In vitro, la mélatonine est capable d'induire l'activité enzymatique du CYP3A à des concentrations supra-thérapeutiques. Il pourrait donc être possible d'observer une induction enzymatique d'autres médicaments administrés en même temps (W31). D'autres interactions existent (alcool, β -bloquants) mais ont été traitées plus tôt dans cette thèse (*cf. partie 2, 1.5*).

La mélatonine se fixe sur certaines protéines plasmatiques et une interaction est possible avec d'autres substances se fixant sur ces mêmes protéines, par compétition, aboutissant à une augmentation ou une réduction de la concentration de l'un ou de l'autre (D14).

Enfin, il existe quelques interactions pharmacodynamiques avec notamment les BZDs et les hypnotiques (zolpidem, zopiclone) dont la mélatonine amplifie les propriétés sédatives. L'administration concomitante avec l'imipramine majore la difficulté à effectuer des tâches de même que la mélatonine entraîne une réduction de l'effet antihypertenseur de la nifédipine. La mélatonine serait capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire et donc potentialiser les effets de médicaments comme l'aspirine et d'anticoagulants comme la warfarine. Ses effets sur le système immunitaire pourraient également entraver les effets des corticoïdes (W31; D14).

1.4. Effets indésirables

Il existe plusieurs effets indésirables potentiels rapportés dans la littérature mais aucun effet grave n'a été signalé avec une fréquence importante.

Parmi les plus susceptibles d'être observés, on peut citer les affections du système nerveux telles que les céphalées, les vertiges, la somnolence ou encore les malaises. L'imputabilité de la mélatonine n'a cependant presque jamais été étudiée pour ces symptômes. Néanmoins, la survenue d'une somnolence est logique d'après les propriétés hypnotiques de la mélatonine et donc les activités nécessitant une vigilance accrue sont à éviter avec la prise de mélatonine.

Des effets gastroentérologiques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) sont également rapportés, en lien avec les récepteurs de la mélatonine présents à ce niveau-là. Ils sont néanmoins peu fréquents d'après le RCP du Circadin[®].

Enfin, quelques cas d'affections psychiatriques (cauchemars, rêves anormaux) et des effets sur les maladies inflammatoires et auto-immunes ont été rapportés avec une fréquence non négligeable. D'autres effets existent mais leur fréquence reste discutable et l'imputabilité de la mélatonine pas toujours vraisemblable (W31; D14).

1.5. Toxicologie

Quelques données de toxicologie par voie orale sont disponibles chez l'animal, ainsi la DL₅₀, qui correspond à la dose capable de tuer 50 % de la population animale, est de 1250 mg/kg chez la souris et de plus de 3200 mg/kg chez le rat.

À la suite d'administrations répétées par voie orale, durant 13 semaines minimum chez le rat et 6 mois chez le chien, il a pu être observé des effets toxiques sur le foie (hypertrophie) et sur le tractus génital. La dose à partir de laquelle cette toxicité a été observée est de 75 mg/kg/j chez le rat.

Après plusieurs tests effectués, il n'a été observé aucun effet mutagène (capable de provoquer des mutations génétiques), clastogène (capable de provoquer des ruptures dans une molécule d'ADN) ou aneugène (capable d'entraîner une aneuploïdie, c'est-à-dire un nombre anormal de chromosomes dans une cellule) de la mélatonine.

À des doses très élevées, la mélatonine affiche un potentiel carcinogène chez le rat avec une augmentation des tumeurs thyroïdiennes. Ces doses étant bien plus élevées que celles utilisées chez l'Homme, le risque de cancérogénicité est minime.

Enfin, la mélatonine aurait un impact négatif sur le développement embryo-fœtal chez le lapin et sur le développement post-natal chez le rat et donc en conséquence, son utilisation chez la femme enceinte (la mélatonine est transmise au fœtus par le placenta) et allaitante (la mélatonine est capable de passer dans le lait) est déconseillée (D14).

1.6. Contre-indications

La mélatonine ne possède pas de contre-indication absolue mais doit être évitée dans certains cas (W33; 80; D14) :

- déconseillée chez l'enfant et l'adolescent (sauf dans certaines pathologies bien précises)
- grossesse
- allaitement
- épilepsie
- asthme
- troubles psychiatriques (dépression, troubles du comportement ou de la personnalité)
- maladies auto-immunes ou inflammatoires
- personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance accrue et dont la somnolence poserait un problème de sécurité
- à utiliser avec précaution en cas de polymédication
- à éviter chez les couples qui essaient de concevoir en raison de son potentiel effet sur la spermatogénèse

1.7. Législation

La mélatonine est une substance réglementée et dont la législation a subi beaucoup de modifications au fil des ans. A l'origine, la mélatonine prise par voie orale à la dose de 1 mg fut exonérée à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine par l'arrêté du 22 février 1990 (W34). Elle fut ensuite classée, sous toutes ses formes, en liste 1 des substances vénéneuses à la suite de l'arrêté du 26 mars 2009 jusqu'en 2011, où elle passa en liste 2 conformément à l'arrêté du 23 septembre 2011 (W35).

L'arrêté du 8 septembre 2015 modifia les conditions d'exonération de la mélatonine à la réglementation des substances vénéneuses en portant sa dose limite par unité de prise à 1 mg par voie orale (W36). Chaque complément alimentaire contenant de la mélatonine devait donc faire état de 1 mg de mélatonine maximum pour être délivré sans ordonnance, mais sans limite de quantité totale remise au public. On notera tout de même que l'arrêté de 1990 reprenait déjà les mêmes conditions d'exonération et donc nous pouvons nous poser la question si l'arrêté de 2009 avait annulé celui de 1990 ou pas (vraisemblablement non). Auquel cas nous ne voyons pas l'intérêt de l'arrêté de 2015.

Enfin, la décision du 31 mars 2017 du Conseil d'État a annulé l'arrêté du 8 septembre 2015 pour donner suite au recours de plusieurs sociétés invoquant une procédure d'adoption de l'arrêté non respectée (W37). Depuis, les compléments alimentaires contenant moins de 2 mg de mélatonine par prise sont autorisés en France par suite d'une décision administrative de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). Cependant, le statut réglementaire de la mélatonine est assez trouble puisque selon le ministère de la santé, seuls les compléments alimentaires contenant jusqu'à 1 mg de mélatonine devraient pouvoir être délivrés sans ordonnance.

Selon les pays, la dose autorisée est cependant très différente. On a par exemple une autorisation jusqu'à 1 mg dans les compléments alimentaires en Espagne, Grèce, Pologne, Italie, Croatie et à Chypre. Elle est autorisée jusqu'à 0,3 mg dans les compléments alimentaires en Belgique et jusqu'à 0,28 mg en Allemagne. Elle n'est pas autorisée en vente libre au Royaume-Uni, Danemark, Suisse, Slovénie et République Tchèque. Au Canada, elle a le statut d'ingrédient de produit de santé naturel et aux Etats-Unis, elle est en libre accès quel que soit son dosage (D14).

En 2007, le médicament Circadin® a obtenu son AMM en France et dans d'autres pays européens. Nous avons vu précédemment son indication et il possède également une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) dans certaines pathologies chez l'enfant de plus de 6 ans (syndrome de Reth, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville et troubles du spectre autistique) (D14).

Il est possible de réaliser des préparations magistrales de mélatonine, sans limite de dose ni de restriction d'âge mais avec une ordonnance et seulement pour les patients ne pouvant recevoir Circadin® dans le cadre de son AMM ou de sa RTU (W32; D14). Ainsi, ces préparations seront destinées aux patients de moins de 55 ans, à ceux qui ne nécessitent pas de mélatonine à libération prolongée, à ceux qui nécessitent un dosage différent ou encore à ceux qui ne sont pas concernés par l'indication du Circadin®.

Pour finir, il n'existe aucune prise en charge de la mélatonine par l'Assurance maladie sauf dans le cadre de la RTU du Circadin®, sous réserve d'une réévaluation du traitement par le médecin-conseil et le médecin traitant six mois après la prescription initiale. Pour la RTU en pédiatrie, la prescription initiale est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres avec un renouvellement possible par tout médecin. Le montant du forfait remboursé est de 800 euros par patient et par an (W38).

2. La mélatonine dans la prise en charge de l'insomnie

2.1. Dans l'insomnie aiguë

2.1.1. Chez l'adulte

2.1.1.1. Stratégie générale de prise en charge

La prise en charge d'une insomnie commence par un interrogatoire du patient (*cf. partie 1, 2.2.6*). Il permet de séparer la plainte récente, consécutive à un changement dans les habitudes du patient, de la plainte ancienne. Une fois l'insomnie caractérisée (difficultés d'endormissement, problèmes de maintien du sommeil ou réveils précoces) et sa sévérité appréciée, à l'aide de tous les outils vus précédemment, il faut y répondre de manière adéquate.

Tout d'abord viennent les règles d'hygiène du sommeil, valables quel que soit le type d'insomnie et pouvant suffire à régler le problème lorsqu'il s'agit d'une insomnie dont la cause est parfaitement identifiée. Il faut donc dormir selon ses besoins tout en évitant de faire des siestes, avoir des horaires réguliers de sommeil, avoir un environnement favorable au sommeil (chambre aérée et calme, entre 18 et 20°C), ne pas rester au lit si on ne dort pas, s'exposer régulièrement à la lumière du jour et pratiquer un exercice physique régulier mais pas intense après 17h00. Il faut éviter les excitants (café, boissons énergisantes), l'alcool et le tabac le soir, les dîners trop copieux et stopper les écrans (télévision, téléphone, ordinateur) au moins 1 heure avant le coucher (D2; L18).

Dans le cas d'une insomnie aiguë (d'ajustement, occasionnelle ou de court terme), il s'agit d'une insomnie très récente ou présente depuis quelques semaines tout au plus. Elle peut découler d'un événement stressant, d'un changement de lieu ou d'horaire, ou d'un changement

des habitudes du patient, voulu ou subit. Une fois les règles d'hygiène évoquées, il convient d'évaluer la gêne et le retentissement diurne de cette insomnie, son impact sur l'état psychologique du patient et sur sa vie sociale et professionnelle. La tenue d'un agenda du sommeil peut être particulièrement utile dans ce cas-là afin d'avoir une vision globale de l'environnement du patient. Il faudra rechercher une éventuelle pathologie associée et la traiter si besoin (douleur, toux, etc.). Enfin, il faut dans tous les cas rassurer le patient sur le caractère non grave de cette pathologie et sur sa prise en charge très souvent efficace par de simples mesures (D2; W39).

Si le patient présente une gêne et un impact diurne important, il sera alors possible de prescrire un sédatif léger ou un hypnotique. Si prescription d'hypnotique il y a, il faudra observer plusieurs règles. Il devra être adapté au profil de l'insomnie que l'on souhaite traiter, le prescrire à la dose efficace la plus faible possible (divisée par deux chez le sujet âgé), de quelques jours jusqu'à 4 semaines maximum. Cette période de 4 semaines devra inclure la période de diminution de la dose afin d'éviter une potentielle insomnie rebond et un syndrome de sevrage. L'hypnotique choisi devra induire le moins possible d'effets indésirables et notamment sur la vigilance diurne. Lors de cette primo-prescription, il faudra bien informer le patient du caractère transitoire de cette prise d'hypnotique afin de lui en faire accepter l'idée, de le renseigner sur les effets indésirables potentiels et les conditions de prise. Un hypnotique (zolpidem, zopiclone) ne peut être prescrit que pour une durée de 4 semaines et un anxiolytique (BZDs) que pour une durée de 3 mois, sur la même ordonnance (D2; L18; L19; L20).

Les produits avec une demi-vie courte (zolpidem, zopiclone) seront préférés pour éviter les effets résiduels (sommolence, troubles de la mémorisation et du comportement, risque augmenté de chute...) et le zolpidem, lui, peut être pris de manière discontinue, à raison de 3 fois par semaine par exemple. Le patient devra respecter un intervalle minimum de 8 heures entre la prise du produit et le début des activités diurnes (en particulier la conduite automobile), et donc ne jamais le prendre au cours de la nuit (L18). Toutefois, ces produits sont efficaces dans l'insomnie d'endormissement mais lorsqu'il s'agira d'une insomnie de maintien, on préférera utiliser des produits avec une demi-vie plus longue, plutôt que d'augmenter leur dosage (L19). Le gros point noir de ces deux classes thérapeutiques (BZDs et apparentés) reste la possible accoutumance et tolérance importante au produit, ce qui fait qu'il ne présente que très peu d'intérêt dans l'insomnie chronique, et devient même un facteur d'insomnie lorsqu'il est pris au-delà de 3 mois consécutifs (L18). Certaines études ont démontré que chez l'insomniaque chronique, la prise de BZDs au long cours perturbait davantage l'architecture du sommeil que s'il n'en prenait pas (D2). Il faudra, dans tous les cas, éviter d'associer plusieurs médicaments psychotropes entre eux afin de ne pas majorer les effets secondaires de chacun des produits.

Si l'hypnotique est destiné à être pris pendant plusieurs semaines, il faudra donc anticiper le

sevrage, que nous détaillerons plus loin dans cette thèse. Quelle que soit la thérapeutique choisie par le prescripteur (sédatif léger ou hypnotique, simples mesures d'hygiène du sommeil), il faudra mettre en place une seconde consultation afin d'évaluer l'efficacité de la thérapeutique mise en place, de la réévaluer au besoin et de surveiller le passage à une potentielle insomnie chronique (D2).

Enfin, lorsque la situation perdure au-delà de 4 semaines (2 voire 3 mois), il sera plus intéressant de proposer une TCC au patient que nous détaillerons ultérieurement. Néanmoins, ces thérapies prenant du temps et leurs résultats n'apparaissant pas immédiatement, selon l'impact de l'insomnie sur la qualité de vie du patient, il sera laissé au prescripteur le choix de renouveler sa prescription ou pas (D2).

Une alternative dans les insomnies occasionnelles est l'utilisation des antihistaminiques sédatifs (doxylamine entre autres), qui sont plutôt efficaces et utilisables chez la femme enceinte malgré des effets indésirables bien présents. Néanmoins, les effets résiduels diurnes restent un inconvénient dus à une demi-vie d'environ 8 heures. De plus, une accoutumance se met rapidement en place (3 à 7 jours) (D2).

Parfois, après recherche de comorbidités, il sera nécessaire de traiter la pathologie qui peut provoquer une insomnie. Elle pourra être d'origine psychiatrique (dépression, anxiété, psychose) ou somatique (dyspnée, affection rhumatismale, asthme). Pour une origine psychiatrique, la dépression par exemple, il pourra être prescrit un antidépresseur avec un effet sédatif (miansérine) afin de traiter et la dépression et l'insomnie, dont l'un cause souvent l'autre (L19). Dans certains cas, ce type d'antidépresseur sera prescrit même en l'absence de dépression (hors AMM), en cas d'intolérance aux BZDs et apparentés ou bien de dépendance antérieure à ces produits (D2). Cependant, si besoin d'un traitement médicamenteux il y a et selon l'insomnie, il sera peut-être intéressant de proposer la mélatonine.

L'utilisation des antidépresseurs ne se fera toutefois qu'en cas d'insomnie chronique, la dépression s'inscrivant dans le temps et rarement pour quelques jours ou semaines. Qui plus est, leur efficacité ne se fera sentir qu'après 2 à 3 semaines sur l'insomnie chronique et avec des effets secondaires en début de traitement (L6).

En cas de psychose on pourra utiliser les antipsychotiques sédatifs (quétiapine, loxapine) et en cas d'anxiété, les BZDs à faible dose pourront parfois être suffisantes sans y ajouter un hypnotique (D2; L19).

Pour une origine somatique, des antidouleurs pourront être prescrits en cas de douleur causant une insomnie. En cas de difficulté respiratoire, les BZDs pouvant induire une dépression respiratoire, on préférera utiliser les hypnotiques (zolpidem, zopiclone) ou la mélatonine (avec ou sans AMM), qui est capable d'améliorer le sommeil sans aggraver les symptômes de ce type de maladie (D15).

Enfin, en cas d'insomnie aiguë associée à une crise d'angoisse, certains neuroleptiques avec des propriétés sédatives pourront être prescrits (L6).

2.1.1.2. La mélatonine à la place des hypnotiques ?

La mélatonine présente un intérêt puisqu'elle peut faire office de sédatif léger et permettre une diminution de la latence d'endormissement s'il s'agit de ce type d'insomnie. La dose de mélatonine à utiliser n'est pas précisément arrêtée et avec les grandes disparités entre patients sur la réponse à la mélatonine, on pourra commencer par de faibles doses (de l'ordre de 0,5 mg) administrées 30 minutes à 1 heure avant le coucher pendant quelques jours. Si l'on n'observe pas d'effet significatif, on augmentera par palier de 0,5 mg, maintenus sur quelques jours à chaque fois, jusqu'à trouver le bon dosage pour le patient. En officine, on peut se permettre de mettre en place cette stratégie thérapeutique pour des doses allant jusqu'à 1,9 mg mais si le patient nécessite un dosage supérieur, il sera plus avisé d'avoir une consultation médicale où le médecin pourra prescrire des doses allant jusqu'à 6 mg voire plus (en prenant en compte le fait que certains patients ne répondent pas du tout à la mélatonine exogène).

Ses effets sur le maintien du sommeil sont toutefois moindres et pas toujours cliniquement appréciables, il est alors possible de l'associer à de la phytothérapie (la valériane qui peut améliorer la qualité du sommeil en agissant sur les récepteurs GABA-A tout comme les BZDs, ou bien la passiflore) pour répondre à l'insomnie de maintien du sommeil. La valériane étant susceptible d'inhiber le CYP3A4, il faut toutefois être prudent chez les patients polymédicamentés. La mélisse pourra quant à elle répondre au problème des réveils nocturnes (D16). Certains compléments alimentaires contiennent les trois plantes citées plus haut et donc une association avec de la mélatonine pourrait être tout à fait pertinente. Même s'il n'y a pas eu d'étude claire pour statuer sur leur efficacité si ce n'est la valériane qui a été comparée à un placebo (D2), il n'en reste pas moins que leurs effets secondaires sont bien moindres que ceux des BZDs et apparentés. Une étude réalisée en 2019 sur le complément alimentaire Novanuit® Triple Action qui contient de la mélatonine, de la vitamine B6 et des extraits de plantes (passiflore, pavot de Californie, mélisse) portant sur 40 volontaires de 20 à 75 ans, hommes et femmes souffrant d'insomnie légère à modérée, a conclu à une amélioration de la latence d'endormissement, de la qualité du sommeil et de la somnolence diurne (81). Toutefois, cette étude ne comporte pas de groupe de contrôle et donc ces résultats ne peuvent que montrer un effet potentiel du produit, sans certitude sur son efficacité. Cependant aucun des sujets de l'étude n'a montré de syndrome de sevrage à l'issue de celle-ci ce qui est encourageant (81).

2.1.2. Chez la personne âgée

2.1.2.1. Approche non pharmacologique

Le sommeil de la personne âgée a tendance à évoluer par rapport à celui de l'adulte. Ainsi, le sommeil du sujet âgé s'oriente davantage vers un modèle polyphasique (multiples réveils nocturnes et siestes) et présente souvent une avance de phase. Sa sécrétion de mélatonine est parfois très faible et son exposition à la lumière diminuée (surtout pour les patients vivant en institution). S'ajoute à cela de potentiels handicaps (vision diminuée, autonomie amputée) et on comprend aisément que des problèmes de sommeil, dont des insomnies, peuvent apparaître. Le premier réflexe sera de chercher à savoir si la plainte d'insomnie vient d'une réelle insomnie ou d'une vision biaisée de son sommeil par le patient (attentes trop grandes ou impression de ne pas dormir de la nuit). On rappellera ensuite les règles d'hygiène du sommeil et on recherchera les comorbidités, parfois nombreuses, afin de traiter les potentielles pathologies pouvant influencer le sommeil de manière négative (psychiatriques, somatiques, spécifiques au sommeil). Il n'est clairement pas aisé de déceler les origines d'une insomnie chez le sujet âgé, tant les causes peuvent être nombreuses, parfois même d'origine médicamenteuse (corticoïdes, β -bloquants, antidépresseurs, bronchodilatateurs, BZDs, diurétiques, etc.). Le second réflexe sera d'essayer d'influer sur les synchroniseurs extérieurs afin d'améliorer la qualité du sommeil de la personne âgée.

Tout d'abord il est envisageable de proposer la photothérapie, naturelle avec une exposition le matin et le soir (afin de provoquer un retard de phase) ou bien en utilisant un dispositif avec une exposition quotidienne de 45 à 60 minutes pendant un mois à 2500 lux. Il faut toutefois faire attention aux traitements photosensibilisants et à certaines pathologies rétinienne (D2; L18). Il est également possible de proposer l'utilisation d'un écran le soir afin d'entraîner un retard de phase pour contrer l'avance de phase physiologique du sujet âgé (L18). Quelques études sur la photothérapie ont été réalisées dont une a montré une amélioration du temps de latence d'endormissement et du temps total de sommeil mais aucune n'était une étude randomisée contrôlée et donc il sera nécessaire de faire d'autres études avec une puissance suffisante pour statuer sur l'efficacité de la photothérapie chez le sujet âgé (D2).

L'exercice physique est un second moyen de réguler le sommeil, il faut donc encourager le sujet âgé à marcher, jardiner ou faire des activités en extérieur si possible, adaptées à sa condition physique et psychologique. Plusieurs études ont été là aussi réalisées, mais une seule étude randomisée contrôlée a permis de dégager quelques données. En effet, 48 patients âgées de 50 à 76 ans avec une insomnie modérée ont été recrutés et la moitié devaient marcher 30 minutes 4 fois par semaine pendant 4 mois. Les autres formaient le groupe contrôle. Il en est ressorti une amélioration significative du temps de latence et du temps total de sommeil.

Néanmoins, il s'agit là d'une seule étude et d'autres facteurs venaient induire un possible biais des résultats comme par exemple la lumière du jour (D2). D'autres études menées avec une puissance suffisante sont donc nécessaires pour statuer sur l'efficacité mais dans tous les cas, l'exercice physique chez la personne âgée ne peut être que bénéfique et donc à encourager lorsqu'il est possible.

Le sujet âgé doit être encouragé à garder des contacts sociaux et avoir des horaires de repas réguliers, des horaires de lever et de coucher réguliers, qui sont autant de synchroniseurs extérieurs (L18).

2.1.2.2. Approche pharmacologique

Si la TCC est aussi applicable chez le sujet âgé et à prioriser, il est toutefois possible de prescrire des hypnotiques mais avec prudence, car la pharmacocinétique des produits est différente chez le sujet âgé. En effet, le temps de demi-vie des hypnotiques est allongé, la biodisponibilité des produits est accrue et l'élimination est diminuée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il faudra également être prudent et adapter les doses, en cas d'insuffisance respiratoire, les BZDs devront être évitées. Il sera donc nécessaire de diviser la dose par deux chez le sujet âgé et de bien choisir l'hypnotique prescrit. Les effets indésirables les plus redoutés sont la confusion et la désorientation pouvant augmenter le risque de chute, surtout si la personne est amenée à se lever la nuit (L19; L20).

De nombreuses hospitalisations pour chute chez le sujet âgé sont imputées à l'utilisation des BZDs et apparentés. C'est donc pourquoi dans l'insomnie d'endormissement (néanmoins rare chez le sujet âgé), la mélatonine a toute sa place. Si elle nécessite quelques précautions comme vu précédemment, elle n'a cependant pas besoin d'adaptation de dose chez le sujet âgé. Elle ne provoque ni accoutumance, ni tolérance et n'a pas les effets indésirables des BZDs, hormis une somnolence diurne potentielle, mais très peu observée lorsqu'il s'agit d'une prise de mélatonine à libération immédiate et à dose pharmacologique.

On pourra alors instaurer une prise de 1 à 1,9 mg en libération immédiate chez le sujet âgé pour commencer, 30 minutes avant le coucher pour obtenir un effet hypnotique. Si l'on souhaite obtenir un effet chronobiotique et provoquer une avance de phase pour traiter une insomnie d'endormissement, on pourra administrer 0.5 à 1 mg en libération immédiate (effet chronobiotique très marqué à dose faible) pour commencer environ 3 heures avant le DLMO (début de sécrétion de mélatonine endogène). Pour rappel, le DLMO est obtenu par des prélèvements salivaires répétés, préférés aux prélèvements sanguins car non invasifs et similaires, durant une période de temps contrôlée et dans des conditions contrôlées. Ces prélèvements sont réalisés à partir de 18h00 (pour tenir compte des DLMO précoces des chronotypes du matin) jusqu'à l'heure du coucher habituelle. Le patient doit rester sous une

lumière de l'ordre de 10 à 20 lux, débutée 1 heure avant le début des prélèvements, et éviter toute activité physique ainsi que toute substance (caféine, alcool, etc.) ou aliment susceptible d'influencer le DLMO (L3; 82). Si le DLMO n'est pas mesurable pour une quelconque raison, il faudra administrer la mélatonine environ 4 à 5 heures avant l'heure du coucher souhaitée.

En revanche, lorsque le sujet âgé se plaint de réveils précoces et d'insomnie de maintien, la mélatonine à libération immédiate ne sera pas utile du fait de sa cinétique d'élimination trop rapide. Il faudra alors plébisciter le Circadin® (quoi que son utilisation sur une insomnie aigüe soit très discutable) ou bien associer des plantes à la mélatonine à libération immédiate pour essayer de prolonger un peu le sommeil du sujet âgé.

Dans un article publié en 1998, 3 études ont été analysées. La première était une étude avec un groupe contrôle (placebo) et portait sur 26 insomniaques auxquels on donnait pendant une semaine respectivement 2 mg de mélatonine par voie orale à libération immédiate ou à LP. La formulation immédiate a permis de réduire la latence d'endormissement alors que la LP a augmenté l'efficacité du sommeil durant les 6 premières heures de la nuit. Il apparaît donc évident que la libération contrôlée est bien plus adaptée pour l'insomnie principale du sujet âgé (insomnie de maintien) que la libération immédiate. Dans cette revue, il a également été fait mention d'une administration de 0,3 mg *per os* de mélatonine pendant 3 ans à des sujets âgés souffrant d'insomnie d'endormissement, de maintien ainsi que des réveils précoces. Cette administration fut capable de réduire la latence d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes. Il semblerait toutefois qu'une trop faible dose (0,3 ou 0,5 mg) ne suffise pas pour agir sur le maintien du sommeil (48).

2.1.3. Chez l'enfant et l'adolescent

L'insomnie de l'enfant touche environ 25 à 50 % des enfants de moins de 6 ans. Ce taux va diminuer jusqu'à l'âge de 6 ans puis se stabiliser jusqu'à l'âge de 12 ans et augmenter de nouveau durant l'adolescence (L10). Pour rappel, l'insomnie majoritairement retrouvée est l'insomnie dite comportementale (environ 73 % des insomnies) qui est une insomnie chronique. L'insomnie aigüe de l'enfant ne nécessite pas de traitement pharmacologique, les règles d'hygiène du sommeil et la bonne compréhension de l'origine du trouble sont la plupart du temps suffisants pour traiter l'insomnie, souvent due à un événement particulier. Il est cependant nécessaire de réaliser un suivi adapté afin d'éviter que cette insomnie ne devienne chronique.

Dans les cas où l'insomnie est due à une anxiété, on essaiera d'accentuer la capacité du petit enfant à s'auto-apaiser et pour l'enfant plus âgé, il sera possible de mettre en place une TCC (L10).

Concernant l'insomnie de l'adolescent, il n'est pas aisé de la dissocier de l'évolution normale de son horloge biologique correspondant au retard de phase physiologique, même si parfois ce

retard de phase peut devenir trop important et donc nuire à la scolarité de l'adolescent. Là encore une mauvaise hygiène de sommeil est souvent à l'origine de l'insomnie aigüe mais il ne faudra pas négliger l'existence d'une potentielle anxiété ou d'une dépression sous-jacente, dont on connaît la prévalence élevée chez l'adolescent (L10). La prise en charge sera majoritairement axée autour d'une approche psychologique et comportementale, pharmacologique en dernière intention (surtout en cas de dépression à traiter).

2.2. Dans l'insomnie chronique

2.2.1. Chez l'adulte

2.2.1.1. Un traitement de choix : la TCC

Avant toute chose, si un patient souffrant d'insomnie chronique se présente au comptoir d'une officine, après quelques questions afin d'évaluer le degré de prise en charge nécessaire, il conviendra de l'orienter vers son médecin généraliste, ce type d'insomnie nécessitant des moyens thérapeutiques actuellement insuffisants à l'officine. On pourra toutefois lui rappeler les règles d'hygiène du sommeil.

La prise en charge de ce type d'insomnie passe par un interrogatoire poussé, afin de la diagnostiquer correctement et de déceler les éventuels troubles associés. Ce type d'insomnie évolue donc depuis au minimum plusieurs mois et parfois depuis plusieurs années. Si le sujet présente des comorbidités (maladies, environnement défavorable, usage de substances inappropriées pour le sommeil), il sera nécessaire de les traiter avant toute chose, tout en n'oubliant pas de considérer l'insomnie en elle-même car elle ne disparaît pas toujours en réduisant les comorbidités (D2). Le généraliste devra bien entendu s'assurer que le patient observe déjà les règles d'hygiène du sommeil que nous avons énoncées précédemment et dans le cas contraire, les lui rappeler. On pourra également jouer sur les synchroniseurs externes qui sont la lumière et l'activité physique.

Dans le cadre d'une insomnie chronique, il faudra établir l'historique médicamenteux du patient et identifier une potentielle prise d'hypnotiques antérieure. Comme dit précédemment, la prise d'hypnotiques au long cours n'est pas conseillée et peut même avoir un effet délétère sur le sommeil. Plusieurs choix s'offrent donc au médecin généraliste afin de traiter cette insomnie. La thérapeutique de référence pour traiter l'insomnie chronique est la TCC.

Ce type de thérapie a vu le jour il y a quelques décennies et a tendance à se démocratiser de plus en plus, même si elle reste encore aujourd'hui trop rare en France. Elle n'est pas remboursée par la sécurité sociale et nécessite d'y investir du temps, ce qui peut être un frein à son utilisation (L6). Il existe des thérapies courtes et des thérapies longues, respectivement de 3 à 10 séances, sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. Ces séances peuvent être

individuelles ou en groupe et encadrées par un professionnel de santé formé aux TCC. Elles pourront inclure diverses techniques comme la restriction de sommeil et la restriction du temps passé au lit, le contrôle du stimulus, la restructuration des rythmes, le contrôle cognitif et blocage des pensées ou encore la relaxation, la méditation et le biofeedback. Le biofeedback est une technique qui consiste à récupérer les signaux d'un système physiologique (cardiaque le plus souvent dans le cas du traitement de l'insomnie) afin de les traiter grâce à un appareil de biofeedback et de produire des données *via* ordinateur destinées au patient. Le patient, à l'aide des informations qui lui sont fournies, doit pratiquer des exercices (souvent respiratoires dans l'insomnie) dans le but d'effectuer un contrôle sur ce système physiologique (L18).

Dans tous les cas, le patient devra tenir un agenda du sommeil afin de pouvoir évaluer ses progrès. Nous ne détaillerons ici que les techniques principales à savoir la restriction du temps passé au lit, le contrôle du stimulus, la relaxation et la thérapie cognitive.

La restriction du temps passé au lit consiste à faire en sorte que le patient ne demeure au lit que pour satisfaire son besoin de sommeil. Cela amène donc à retarder l'heure du coucher du patient tout en maintenant ou en avançant son heure de lever. Le temps passé au lit sera calculé à partir de l'agenda du sommeil et fera office de base. Ainsi donc, si un patient reste 9 heures au lit mais ne dort réellement que 7 heures, le temps passé au lit sera alors fixé à 7 heures. Le patient devra donc se coucher 1 heure plus tard et se lever 1 heure plus tôt par exemple. Chaque semaine, on diminuera ce temps passé au lit, sans qu'il ne soit inférieur à 5 heures, et jusqu'à ce que l'efficacité du sommeil s'améliore à 85 %. Une fois cette valeur atteinte, on augmentera de 15 minutes la durée du sommeil jusqu'à atteindre une durée optimale de sommeil pour le patient. Il faudra néanmoins faire attention puisque dans les premières semaines de traitement, cela va créer une pression de sommeil et donc potentiellement une somnolence diurne chez le patient, pouvant nécessiter des dispositions afin de ne pas le mettre en danger. C'est donc une méthode qui fait intervenir le principe d'homéostasie du sommeil (L6; L18; 83). Il s'agit toutefois d'une méthode très contraignante qui nécessite une observation rigoureuse des horaires imposés par le patient, et donc un professionnel de santé convaincant dans sa démarche.

Le contrôle du stimulus consiste pour le patient à suivre une série de mesures afin de recréer un environnement favorable au sommeil. Ainsi, il ne devra aller se coucher uniquement lorsqu'il sera somnolent et pas simplement fatigué. Il devra sortir du lit s'il ne peut pas s'endormir ou se rendormir en 15 à 20 minutes afin de faire autre chose, puis revenir dans le lit une fois la somnolence revenue. Il devra se réveiller à heure fixe le matin et ce peu importe la quantité de sommeil de la nuit passée. Il devra aussi réserver la chambre à coucher uniquement au sommeil et bannir toutes les autres activités et enfin il devra éviter les siestes. Ces mesures seront parfois adaptables si elles sont associées à la restriction du temps passé au lit. Le thérapeute devra faire office de soutien au patient à chaque séance afin qu'il suive ces mesures

restrictives de manière assidue pour des résultats optimaux (L18; 83).

La relaxation comporte plusieurs principes tels que le contrôle de la respiration, la détente musculaire progressive, la méditation ou encore l'imagerie mentale. Ces techniques ont pour but de diminuer les tensions, aussi bien musculaires que mentales. Le patient pourra choisir une technique selon sa capacité à la mettre en œuvre et l'appliquer avant de se coucher. Ces méthodes nécessitent l'adhésion complète du patient afin de révéler leur potentiel, et de réduire le stress et l'impact des mécanismes responsables de l'initiation de l'insomnie. La sophrologie, discipline qui combine relaxation et imagerie mentale serait donc bénéfique dans l'insomnie en complément des autres techniques (L6; L18; 83).

Le contrôle cognitif est complémentaire des techniques évoquées précédemment et englobe plusieurs techniques comme l'intention paradoxale, la restructuration cognitive ou encore le contrôle des pensées.

Dans la technique d'intention paradoxale, on demande au patient de faire ce qu'il peut pour ne pas dormir. L'insomniaque a tendance à vouloir contrôler son processus d'endormissement et donc contracte une anxiété de performance. En lui demandant de se coucher avec l'intention de ne pas s'endormir, cela diminue cette anxiété et l'endormissement se fait plus facilement.

La restructuration cognitive consiste à identifier les croyances erronées, les pensées dysfonctionnelles et les attentes irréalistes du patient afin de les remplacer par d'autres pensées alternatives un peu plus optimistes. Cette technique fait en sorte que le patient ne considère pas l'insomnie comme la source de tous ses maux. Le contrôle des pensées a pour objectif de libérer le patient de toutes ses pensées problématiques lorsqu'il va se coucher, avec par exemple la tenue d'un carnet où il noterait dessus le contenu de sa journée et le programme de celle du lendemain, avec éventuellement les problèmes qui seront rencontrés. Ainsi, on remplacerait ses inquiétudes par des pensées agréables (L18).

2.2.1.2. La mélatonine en renfort de la TCC ?

Ces TCC sont donc le traitement de choix de l'insomnie chronique mais leurs résultats, même s'ils sont souvent très bons et surtout durables dans le temps, peuvent mettre du temps à apparaître alors que le patient est parfois dans une détresse importante devant cette pathologie.

Le médecin doit donc trouver une alternative afin de venir en aide le plus tôt possible au patient et il pourra être préconisé l'utilisation d'hypnotiques (hors AMM si le patient nécessite une prescription de plus d'un mois), à faible dose et sur la période la plus courte possible.

Néanmoins, devant les problèmes qu'ils peuvent poser (en particulier les BZDs), il apparaîtrait judicieux de d'abord tenter la prescription de mélatonine en complément de la TCC, mélatonine qui pourra être stoppée rapidement par le patient puisqu'elle ne crée pas de dépendance. Il faudra toutefois faire attention à ce que le patient ne développe pas une

dépendance psychique, à savoir qu'il assimile sa capacité à dormir uniquement à la prise de mélatonine. Le médecin pourrait donc prescrire des gélules de mélatonine à un dosage capable d'induire un effet hypnotique, 30 minutes avant le coucher (L18).

2.2.2. Chez la personne âgée

Globalement, la prise en charge de l'insomnie chronique chez la personne âgée sera la même que chez l'adulte, à la différence près qu'il existe une spécialité à base de mélatonine commercialisée sous le nom Circadin® que nous avons évoquée plus tôt. Bien entendu, la TCC restera le choix de référence pour traiter l'insomnie, même si cela reste plus compliqué chez la personne âgée puisque cela nécessite une bonne compréhension et une bonne adhésion au traitement du patient, essentielle à la réussite de la TCC. De plus, la TCC ne sera que rarement efficace chez les personnes âgées institutionnalisées, l'autonomie de ces patients n'étant pas toujours garantie et la mise en place des séances plus compliquée.

L'utilisation des BZDs et apparentés chez la personne âgée est source d'effets indésirables divers et parfois très problématiques comme le risque de chute augmenté, l'altération de la mémoire, l'impact cognitif ou encore l'accoutumance et la dépendance. L'utilisation de Circadin® en complément de la TCC pourrait donc être une bonne alternative dans ce type de population, d'autant qu'il sera plus facile de stopper son utilisation le moment venu, contrairement à la plupart des autres hypnotiques. De plus, cette forme à LP permettra de pallier l'élimination trop rapide de la mélatonine et aura donc un impact potentiel sur les réveils nocturnes, et pas seulement sur l'endormissement. Enfin, il a été prouvé par de nombreuses études que les patients insomniaques présentaient des taux en mélatonine endogène inférieurs à ceux des sujets sains (84), ce qui constitue un autre argument en faveur d'une bithérapie TCC-Circadin®.

D'après une étude publiée en 2011, la mélatonine à LP comme le Circadin® pourrait être efficace sur l'insomnie dans une autre tranche d'âge (18-54 ans) que celle pour laquelle elle possède l'AMM mais avec un impact moindre. De plus, son utilisation sur le très long terme ne poserait pas de problème particulier et n'aurait pas d'impact sur son efficacité (85). Selon une autre étude publiée en 1997 et réalisée chez des personnes âgées sous BZDs, la mélatonine à LP serait bénéfique sur la latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil, la durée totale de sommeil et le nombre de réveils nocturnes. Par ailleurs, son action serait même supérieure chez ces patients par rapport à ceux qui ne sont pas traités par des BZDs. Cela pourrait venir du fait que les BZDs sont capables d'inhiber la sécrétion endogène de mélatonine et empêcher sa fixation sur ses récepteurs, comme démontré dans le cerveau du rat. L'âge ayant également un impact négatif sur le taux de mélatonine endogène, la supplémentation en mélatonine permettrait donc de modérer voire d'abolir cet effet des BZDs et de l'âge, et donc son efficacité

serait plus marquée chez ce type de patients (86). Dans une étude publiée en 2007, il a été étudié l'efficacité de la mélatonine à LP sur l'insomnie de patients âgés de 55 à 80 ans. L'étude a permis de démontrer chez ces patients une amélioration cliniquement pertinente de la qualité du sommeil et de la vigilance du lendemain par rapport à un placebo. Toutefois, cette étude ne comprend pas de comparaison par rapport aux autres hypnotiques existants, même si on est en droit de penser qu'ils n'ont pas d'impact positif sur la vigilance du lendemain, en particulier pour les produits à demi-vie longue (87).

Les personnes âgées étant la plupart du temps polymédicamenteuses, il conviendra de vérifier que le Circadin® n'est pas responsable d'interactions médicamenteuses. Le patient prendra alors un comprimé 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Le traitement pourra être pris pendant 13 semaines si nécessaire, mais il devra être stoppé avant si la TCC porte ses fruits. Il faudra garder à l'esprit que le patient risque d'assimiler l'amélioration de son sommeil au Circadin®, et donc ne pas être enclin à le stopper le moment venu. Il importera alors au prescripteur de convaincre le patient que seule la TCC permettra de retrouver un sommeil décent de manière durable. En effet, il semblerait que les bons résultats du Circadin® disparaîtraient une fois le traitement stoppé (D17).

2.2.3. Chez l'enfant et l'adolescent

2.2.3.1. Approche générale

L'insomnie chronique de l'enfant regroupe plusieurs types d'insomnie dont l'insomnie comportementale au premier rang comme nous l'avons déjà évoqué. Une approche comportementale présentera de bons résultats pour traiter ce type d'insomnie, sans avoir recours à la pharmacothérapie, mais qui nécessitera une bonne implication des parents.

Néanmoins, un consensus a pu être fait sur l'utilisation de la mélatonine chez l'enfant. Elle ne devra pas être débutée avant l'âge d'un an, et utilisée de manière prudente en dessous de 2 ans. Elle sera réservée uniquement au traitement de l'insomnie chronique, à la dose d'un milligramme en libération immédiate au coucher, en seconde intention après échec des mesures d'hygiène du sommeil et seulement si l'insomnie est associée à un retard de phase, une répercussion diurne importante chez l'enfant mais également une répercussion majeure sur le rythme des parents. S'il n'y a pas d'amélioration après un mois, il sera possible d'augmenter la dose de mélatonine au coucher (3 mg par exemple) ou bien traiter le retard de phase en donnant 0,5 mg quelques heures avant le coucher. Concernant les réveils nocturnes, il serait envisageable d'utiliser le Circadin® hors AMM. Au bout de quelques mois de sommeil « normal », l'arrêt de la mélatonine sera envisagé, de manière progressive, même si elle est dénuée d'effet rebond. Son utilisation sur le long terme reste possible si elle s'avère nécessaire (W30).

Concernant les insomnies dues à des facteurs organiques et/ou psychologiques, là encore la

pharmacothérapie n'est pas indiquée pour traiter ce type d'insomnie, sauf dans de rares cas où l'insomnie est due à une maladie entraînant une hospitalisation (le cancer par exemple) (L10).

2.2.3.2. La mélatonine, une réponse partielle à deux pathologies

Il existe un cadre où la mélatonine pourra être très intéressante chez l'enfant, il s'agit des insomnies liées à des pathologies comme le trouble du spectre autistique (TSA) ou le TDAH.

Environ 70 % des enfants avec un TDAH souffrent de problèmes de sommeil avec des symptômes modérés à sévères. Une méta-analyse a mis en évidence davantage de problèmes de sommeil chez ces enfants que chez les enfants sans cette pathologie, avec des plaintes subjectives (endormissement difficile, réveils nocturnes, somnolence diurne) confortées par des résultats issus de méthodes objectives (polysomnographie, actigraphie) tels que le délai d'endormissement, l'efficacité du sommeil ou encore la durée totale de sommeil (88). Parmi tous ces problèmes, l'insomnie ressort comme étant le problème majeur lié au sommeil. De plus, ces enfants sont traités par psychostimulants pour leur TDAH, occasionnant ainsi une insomnie d'endormissement (L10). D'autres études ont mis en évidence, chez ces enfants qui souffrent d'insomnie et d'un TDAH, un retard dans le début de sécrétion de la mélatonine et donc un retard de phase. Enfin, il a été mis en évidence une anomalie au niveau génétique dans la sécrétion de mélatonine chez ces enfants (88), notamment une mutation au niveau d'un site d'épissage dans le gène codant pour la HIOMT, stoppant son activité et donc la production de mélatonine. Une mutation non-sens a pu également être découverte dans le gène *MTNRIA*, codant pour le récepteur MT_1 et inhibant également son activité (89). La mélatonine est plutôt efficace sur le retard de phase, son utilisation ici n'est donc pas dénuée de sens et des études ont permis de dégager quelques résultats. Ainsi, des doses administrées à ces enfants allant de 3 à 6 mg par nuit ont permis de réduire leur délai d'endormissement et d'allonger la durée totale de sommeil. Cependant, la mélatonine n'a malheureusement pas eu l'effet escompté sur les symptômes diurnes du TDAH (88). Plusieurs protocoles thérapeutiques peuvent être envisagés et par mesure de précaution, on commencera par une dose de 1 mg par jour en libération immédiate administrée 30 minutes à 1 heure avant le coucher pour son effet hypnotique. Si l'on veut traiter un retard de phase, 3 mg administrés 5 heures avant le DLMO ou 5 mg administrés 2 à 4 heures avant celui-ci devraient donner de bons résultats (90).

On observe chez plus de la moitié des enfants qui présentent un TSA plusieurs problèmes liés au sommeil comme par exemple une réduction du temps total de sommeil et une latence d'endormissement plus élevée, mais également des réveils nocturnes et précoces (L10; 88). Nombre de familles se plaignent d'une insomnie chez les enfants avec TSA, ayant un impact très important sur la vie de famille. Ces troubles du sommeil ont tendance à aggraver les autres symptômes du TSA et leur origine reste floue. Néanmoins, une cause probable serait une

altération des rythmes circadiens, avec un impact majeur de la mélatonine. En effet, les taux de mélatonine chez les enfants avec TSA, de jour comme de nuit, ont été rapportés comme étant nettement inférieurs aux taux des contrôles (L10; 88). Ceci laisse suggérer un déficit de sécrétion en mélatonine chez ces enfants, pouvant peut-être trouver son origine dans des anomalies génétiques, sur des gènes impliqués dans la production de mélatonine (88). En effet, un article publié en 2015 a mis en évidence qu'un taux élevé de polymorphisme nucléotidique sur certaines parties des gènes *HIOMT* et *CYP1A2* pouvait entraîner une baisse de l'expression de *HIOMT* et une baisse de l'activité du *CYP1A2* chez les enfants souffrant de TSA avec troubles du sommeil. Cet article suspecte également l'existence d'un mécanisme qui lierait les deux anomalies entre elles dans ce contexte pathologique (91). Une hypothèse serait l'implication éventuelle de ce déficit en mélatonine dans les symptômes majeurs de l'autisme (L10). La mélatonine semble donc être un traitement de choix chez l'enfant souffrant de TSA et d'insomnie, associée à des approches comportementales. Dans une méta-analyse de plusieurs études randomisées en double aveugle contrôlées par un placebo, la majorité des enfants avec TSA ont répondu à des doses de 1 à 3 mg de mélatonine 30 minutes avant le coucher, avec une nette amélioration sur la latence d'endormissement et la durée totale de sommeil, mais peu sur les réveils nocturnes. Elle fut bien tolérée et avec très peu d'effets secondaires comme des céphalées ou une somnolence diurne par exemple (88).

Pour rappel, la prescription de Circadin[®] par un pédiatre, neurologue ou psychiatre peut être prise en charge pour cette indication, dans le cadre d'une RTU pour des enfants entre 6 et 18 ans (W30). Depuis 2018, un nouveau médicament à base de mélatonine (Slenyto[®]) dosée à 1 mg ou 5 mg en LP a obtenu une AMM dans l'insomnie de l'enfant atteint de TSA. Il est indiqué après l'échec des mesures d'hygiène du sommeil et peut être administré aux enfants et adolescents de 2 à 18 ans. La prescription de ce médicament est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres tout comme le Circadin[®] et la HAS a proposé un remboursement par la sécurité sociale. La dose initiale préconisée est de 2 mg et en cas de réponse insuffisante augmentée à 5 mg, dans la limite de 10 mg par jour, administrée 30 minutes à 1 heure avant le coucher. Une consultation régulière tous les 3 mois est nécessaire afin de réévaluer la pertinence du traitement et/ou du dosage (W40).

2.2.3.3. Traitement de l'insomnie de l'adolescent

L'insomnie de l'adolescent reste relativement fréquente et peut prendre plusieurs formes comme un retard de phase du sommeil, une insomnie par mauvaise habitude ou encore une insomnie accompagnée de comorbidités psychiatriques (anxiété, dépression). Il s'agira le plus souvent d'une insomnie d'endormissement et parfois de maintien. Il faudra toujours rechercher une dépression ou une anxiété sous-jacente et la traiter, en prenant en compte l'insomnie.

L'insomnie par mauvaise habitude ne nécessite pas de pharmacothérapie mais seulement des mesures d'hygiène et une correction des comportements nocifs au sommeil (L10).

Concernant l'insomnie liée au retard de phase, la TCC pourra être utilisée mais devra être adaptée au rythme de vie de l'adolescent. Par exemple, on va privilégier le contrôle du stimulus plutôt que la restriction du temps passé au lit, l'adolescent ayant déjà des horaires de sommeil restreints car il se couche tard et se lève tôt pour l'école. La chronothérapie et le renforcement des synchroniseurs externes sont des méthodes tout à fait valables mais elles ont leurs inconvénients. L'une car les horaires sont contraignants et donc demande la pleine implication de l'adolescent, l'autre car ses résultats tardent à apparaître et donc n'est pas adaptée à la consultation d'urgence (L21; 92). La mélatonine peut être employée pour traiter ce retard de phase, car elle va entraîner une avance de phase rapidement (L21). Pour obtenir un effet chronobiotique, il sera possible d'administrer 0,2 à 0,5 mg de mélatonine à libération immédiate environ 4 heures avant le coucher, et s'il n'y a pas d'effet, d'augmenter la dose de 0,2 à 0,5 mg toutes les semaines jusqu'à un maximum de 5 mg. Pour obtenir un effet hypnotique, 1 à 3 mg 30 minutes avant le coucher seront administrés. Le traitement par mélatonine sera au minimum d'un mois afin d'éviter une réapparition de l'insomnie lors de l'arrêt, mais dans tous les cas, il sera consolidé par une TCC appropriée et un renforcement des synchroniseurs externes avec un suivi régulier pendant 3 à 6 mois (L21; 88).

2.3. Sevrage des hypnotiques

2.3.1. Principes généraux

La prescription d'hypnotiques n'a d'AMM que pour l'insomnie aiguë et transitoire, c'est-à-dire pour 4 semaines, l'arrêt progressif de l'hypnotique étant compris dedans. Pourtant, nombre de patients que nous voyons à la pharmacie reviennent tous les mois avec une nouvelle prescription d'hypnotique (BZDs ou apparentés), et ce depuis des années pour certains. Nous savons combien il est compliqué de traiter une insomnie chronique installée depuis plusieurs mois voire plusieurs années, avec en cause la pression du patient sur le praticien afin d'obtenir une solution rapide pour pouvoir dormir la nuit, à laquelle s'ajoute le désarroi du praticien devant le peu de moyens dont il dispose pour venir en aide à son patient de manière efficace et rapide. Nous avons déjà vu tous les moyens existants pour traiter une insomnie chronique ainsi que les protocoles de traitement préconisés par les autorités de santé, nous ne reviendrons donc pas dessus.

En revanche, le sevrage du ou des hypnotiques présents depuis plusieurs années est indispensable afin que le patient puisse retrouver un sommeil de qualité. En effet, les hypnotiques pris au long cours n'ont pas fait état d'une efficacité suffisante pour justifier leur

utilisation et présenteraient même des effets néfastes sur le sommeil. Si toutefois le patient ne souhaite pas le sevrage ou n'est pas en mesure d'arrêter, la réduction posologique devra être encouragée car il a été prouvé qu'elle était efficace dans la réduction des complications liées à l'usage des BZDs (D18; 93; 94). Tout d'abord, le praticien devra discuter avec son patient de l'intérêt de stopper l'utilisation des hypnotiques, lui rappeler les effets indésirables et les risques liés à la consommation de ces produits. L'arrêt doit donc être basé sur la mise en place d'un entretien motivationnel où le patient a toutes les cartes en main pour adhérer au sevrage. Il sera nécessaire d'évaluer le contexte global du sevrage de la prise d'hypnotiques : la motivation du patient, ses craintes, sa dépendance éventuelle grâce à « l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines » (*annexe II*), l'analyse de son traitement, les comorbidités associées (anxiété, dépression, douleur, etc.), les addictions éventuelles comme l'alcool, le tabac ou d'autres substances (D18; 93; 94).

Le sevrage devra être très progressif et personnalisé. Il n'existe pas de consensus particulier pour ce protocole, néanmoins il pourra être réalisé avec ou sans substitution, selon le degré de dépendance du patient. On pourra par exemple diminuer les doses de 5 à 10 % toutes les 2 semaines (D18) ou bien diminuer la dose d'un quart de comprimé un jour sur deux pendant 1 à 2 semaines (L18). Il vaudra mieux laisser au patient le choix du rythme de décroissance afin d'obtenir des objectifs atteignables et renforcer la motivation du patient à poursuivre dans sa réduction. Le patient sera informé des symptômes de sevrage tels que de possibles tremblements mais surtout une anxiété qui est le symptôme rencontré le plus fréquent. Il faudra le rassurer en précisant que l'anxiété peut être temporaire ici et si besoin, adapter la réduction de dosage (93). Il sera également informé du phénomène de rebond d'insomnie, dont l'apparition pourra être liée à la puissance du produit, l'utilisation d'un dosage élevé ou encore à la fragilité du patient (L19).

L'agenda du sommeil sera un outil fort utile dans cette démarche afin d'apporter un élément concret pour le patient. Le sevrage pourra durer de quelques semaines à quelques mois, voire un an ou plus si besoin. Lorsque le patient trouvera difficile la baisse de dosage lors de certains paliers, il sera possible d'y rester plus longtemps et surtout d'éviter le retour à un palier antérieur avec une nouvelle augmentation de la dose. Il sera nécessaire de réduire de manière plus douce lorsque l'on arrivera à de faibles dosages, les derniers comprimés étant les plus difficiles à supprimer. Des consultations rapprochées avec le praticien seront nécessaires tout au long de ce sevrage, afin de motiver le patient et déceler d'éventuels symptômes de sevrage, toutes les 2 à 4 semaines si possible. Le suivi devra se poursuivre jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt complet de l'hypnotique (D18; 93).

2.3.2. La mélatonine comme produit de substitution

Dans certains cas, lorsque le sevrage par réduction de l'hypnotique seul sera trop complexe pour le patient, il sera possible d'effectuer une substitution. Dans tous les cas, une TCC pourra être initiée en complément de cette décroissance des doses, ne serait-ce que pour pallier les symptômes de sevrage potentiels (94).

Dans une revue de la littérature réalisée en 2018 sur le sujet, l'utilisation de TCC (avec renforcement de la confiance en soi notamment) associée à la réduction par paliers était plus efficace que la réduction seule pour la plupart des auteurs, avec des taux de sevrage allant de 29 % à 85 %. Dans cette même revue, l'emploi de la mélatonine comme substitut d'hypnotique a été testé dans deux études (la première date de 1999 et la seconde de 2014). Elle s'est montrée très efficace dans la première (78 % de sevrage contre 25 % pour le placebo) avec un faible échantillon cela dit, et moins efficace que le placebo dans la seconde (80 % contre 91 %) avec un échantillon plus important mais également avec un soutien psychosocial plus poussé, ce qui peut biaiser les résultats (95). Dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo réalisée en 1999, sur 34 insomniaques âgés de 40 à 90 ans traités par des BZDs et ayant un faible taux de mélatonine (dosage de la 6-sulfatoxymélatonine urinaire), 18 ont reçu de la mélatonine à LP et 16 ont reçu un placebo. A l'issue de l'étude, 14 des 18 patients sous mélatonine avaient pu arrêter les BZDs contre seulement 4 des 16 patients sous placebo. Une autre étude contrôlée par placebo réalisée en 2007 vient cependant modérer ces résultats. En effet, sur les 38 patients qui prenaient des BZDs depuis minimum 3 mois, 20 ont reçu de la mélatonine et 18 ont reçu le placebo. Après un an, 40 % des patients de chaque groupe avaient pu stopper leur BZD. Il faut toutefois noter que les patients de cette étude prenaient de petites doses de BZDs et donc étaient plus susceptibles de stopper sans aide de la mélatonine, dont l'utilisation resterait tout à fait pertinente chez les patients traités par de fortes doses de BZDs. Dans une dernière étude réalisée en 2001, 13 patients insomniaques sur 20 traités par des BZDs avaient pu stopper les BZDs après avoir reçu 3 mg de mélatonine à libération immédiate durant 6 mois. Sur les 7 patients restants, 4 ont pu diminuer drastiquement leur dose de BZDs par rapport à la dose initiale. Enfin, il a pu être démontré que même parmi les patients qui n'étaient pas en mesure de totalement stopper les BZDs, la mélatonine avait permis d'améliorer la qualité du sommeil de manière significative (96).

Dans son rapport de Juin 2015, la HAS préconisait l'utilisation du diazépam comme substitution lors de l'arrêt des BZDs et apparentés (D18). Selon les études disponibles dans la littérature, tout en gardant à l'esprit qu'elles n'ont pas toutes une puissance permettant d'affirmer catégoriquement que l'amélioration des symptômes est due à la mélatonine, nous pensons qu'il serait intéressant de considérer son utilisation comme substitution de manière

plus systématique. Chez le sujet âgé tout particulièrement, cela peut permettre de rassurer le patient quant à la suppression de son ou ses hypnotiques. Il faut aussi prendre en compte que la suppression de la mélatonine à terme posera moins de problèmes que la plupart des autres hypnotiques. Il faudra toutefois veiller à ce que le patient ne développe pas une dépendance psychique à la mélatonine et n'assimile pas sa capacité à retrouver un sommeil efficace uniquement à celle-ci, en particulier si une TCC est réalisée en parallèle.

CONCLUSION

Les troubles du sommeil touchent toutes les catégories de population, bien que dans des proportions et manifestations différentes. La mélatonine serait particulièrement efficace sur le syndrome de retard de phase et le *jet-lag* en agissant comme un puissant resynchroniseur de notre rythme circadien veille/sommeil. Son utilisation est également envisageable dans le syndrome d'avance de phase, le syndrome en libre cours et le syndrome veille-sommeil irrégulier mais ses résultats sont beaucoup moins probants dans ces derniers cas.

Même si les causes d'une insomnie sont diverses, les principales demeurent le stress, l'anxiété et la dépression. Le déficit en mélatonine endogène et l'absence d'exposition à la lumière qui est également un puissant synchroniseur de notre rythme veille/sommeil peuvent également jouer un rôle dans la survenue d'une insomnie. La supplémentation en mélatonine à libération immédiate permet d'obtenir des effets bénéfiques sur la latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil et la somnolence diurne. La mélatonine à LP serait également bénéfique sur la durée du sommeil total et les réveils nocturnes.

Malgré quelques études non concluantes, d'autres font état d'une bonne efficacité de la mélatonine sur l'insomnie. Il est toutefois difficile de statuer puisque beaucoup d'études présentent un biais dans la sélection, dans l'intervention ou dans le suivi. En effet, la mélatonine est source de nombreuses interactions avec diverses substances, dont des médicaments comme les BZDs souvent utilisées par les personnes âgées et capables d'inhiber la sécrétion de mélatonine endogène. Il n'est donc pas aisé de distinguer dans les études l'effet de la mélatonine exogène sur l'insomnie en mettant de côté d'autres influenceurs (la lumière, l'activité physique, etc.). Les autorités de santé estiment que le bénéfice de la mélatonine (et surtout le Circadin®) est modéré voire faible dans son indication sur l'insomnie. S'il est difficile de se prononcer en faveur ou non de ce constat avec les données existantes et en tenant compte des profils hétérogènes de réponse à la mélatonine exogène, plusieurs cas de figures sont à souligner.

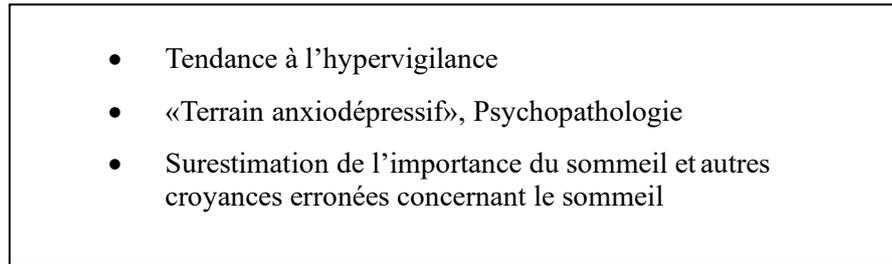
Dans le TSA et le TDAH de l'enfant, la mélatonine semble être très efficace sur l'insomnie associée. De plus, les effets secondaires fréquents et reconnus de la mélatonine restent acceptables en comparaison des autres pharmacothérapies disponibles sur le marché.

Son second potentiel réside dans son utilisation chez le sujet âgé insomniaque, dont le traitement de référence devrait être la TCC, encore trop peu initiée. La mélatonine semble donc selon moi le complément idéal pour « soulager » le patient en attendant les effets bénéfiques de la thérapie. Une étude complète et sans biais sur la TCC associée au Circadin® serait intéressante. Enfin, son utilité me paraît sous-estimée dans la réalisation d'un sevrage thérapeutique d'hypnotiques.

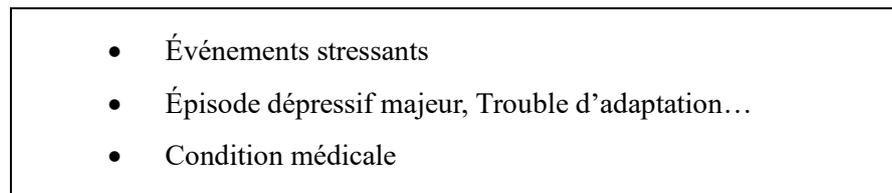
ANNEXES

Annexe 1 : Modèle cognitivo-comportemental de l'insomnie primaire

1. FACTEURS PRÉDISPOSANTS

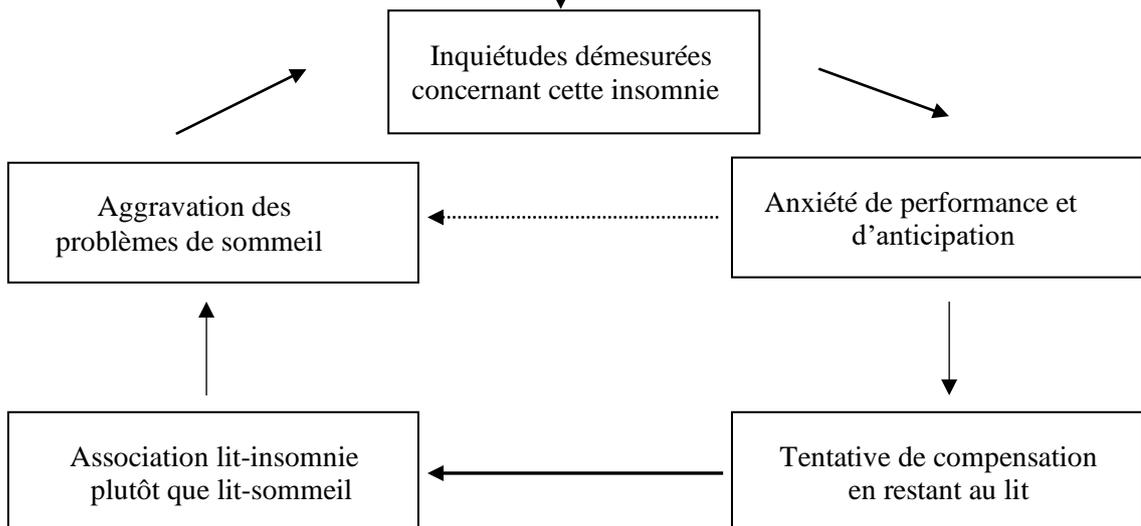


2. FACTEURS PRÉCIPITANTS



INSOMNIE AIGÛE

3. FACTEURS PERPÉTUANTS



Référence : Goulet J, Chaloult L, Ngô TL. Guide de pratique pour le traitement de l'insomnie. 2013.

Annexe 2 : Critères diagnostiques des insomnies selon l'ICSD-2 (2004)

Critères généraux de l'insomnie

- A. Le patient rapporte un ou plusieurs des plaintes suivantes :
 1. difficulté à s'endormir
 2. difficulté à rester endormi
 3. réveil trop précoce
 4. sommeil durablement non réparateur ou de mauvaise qualité
- B. Les difficultés ci-dessus surviennent en dépit d'opportunités et de circonstances adéquates pour dormir.
- C. Au moins un des symptômes suivants relatif au problème du sommeil nocturne est rapporté par le patient :
 1. fatigue, méforme
 2. baisse d'attention, de concentration ou de mémoire
 3. dysfonctionnement social, professionnel ou mauvaise performance scolaire
 4. instabilité d'humeur, irritabilité
 5. somnolence diurne
 6. baisse de motivation, d'énergie ou d'initiative
 7. tendance aux erreurs, accidents au travail ou lors de la conduite automobile
 8. maux de tête, tension mentale et/ou symptômes intestinaux en réponse au manque de sommeil
 9. préoccupations et soucis à propos du sommeil.

Hygiène du sommeil inadéquate

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. L'insomnie relevée est présente depuis au moins un mois.
- C. Les conditions d'une hygiène du sommeil inadéquate sont prouvées, comme l'indique la présence d'au moins l'un des critères suivants :
 1. Habitudes de sommeil impropres consistant en fréquentes siestes diurnes, choix d'horaires de coucher et de lever trop variables ou temps excessif passé au lit.
 2. Consommation habituelle de produits contenant de l'alcool, de la nicotine, de la caféine, en particulier à proximité de l'heure du coucher.
 3. Pratique d'activités mentales ou physiques stimulantes, ou procurant de fortes émotions, trop près de l'heure du coucher
 4. Pratique fréquente d'activités au lit autres que le sommeil (télévision, lecture, étude, déjeuner, etc.).
- D. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique, une pathologie psychique, l'usage d'un médicament ou un trouble dû à la consommation d'une substance.

Critères de l'insomnie d'ajustement *

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. La perturbation du sommeil est associée dans le temps avec un évènement stressant sur le plan psychologique.
- C. La perturbation du sommeil est supposée se résoudre quand l'évènement stressant se dissipe ou quand le patient s'adapte à celui-ci.
- D. La perturbation du sommeil dure moins de trois mois.
- E. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique, une pathologie psychique, l'usage d'un médicament ou un trouble dû à la consommation d'une substance.

** Autres appellations : insomnie aiguë, transitoire, de court terme, relative à un stress ; trouble de l'ajustement*

Critères de l'insomnie psychophysique

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. L'insomnie est présente depuis au moins un mois.
- C. Le patient présente une difficulté probante de sommeil conditionné et/ou une hypervigilance au lit, comme l'indique une ou plus des conditions suivantes :
 - 1. Une excessive focalisation ou une hyper-anxiété concernant le sommeil
 - 2. Une difficulté à s'endormir au lit à l'heure souhaitée ou à l'occasion de siestes programmées, mais pas de difficulté à s'endormir pendant des activités de routine lorsque le sommeil n'est pas recherché.
 - 3. Une meilleure capacité à dormir hors de chez lui que chez lui.
 - 4. Une vigilance mentale au lit caractérisée par des pensées intrusives ou une incapacité à cesser volontairement l'activité mentale empêchant le sommeil.
 - 5. Une tension physique élevée au lit traduite par une incapacité à relaxer suffisamment le corps pour permettre l'arrivée du sommeil
- D. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique, une pathologie psychique, l'usage d'un médicament ou un trouble dû à la consommation d'une substance.

Critères de l'insomnie paradoxale *

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. L'insomnie est présente depuis au moins un mois.
- C. Un ou plusieurs des critères suivants s'applique :
 - 1. Le patient relate un état chronique de sommeil rare ou absent pendant la plupart des nuits, avec de rares nuits au cours desquelles des quantités relativement normales de sommeil sont obtenues
 - 2. Les données d'agenda du sommeil pendant une semaine de relevé ou plus montrent un temps moyen de sommeil inférieur aux valeurs de référence rapportées à l'âge, souvent sans aucun sommeil plusieurs nuits par semaine ; typiquement, il n'y a aucune sieste après de telles nuits.
 - 3. Il existe une discordance prononcée entre les résultats objectifs de la polysomnographie ou de l'actigraphie et les estimations subjectives provenant des appréciations du patient ou de son agenda de sommeil.
- D. Au moins un des critères suivants est observé :
 - 1. Le patient se dit conscient en permanence ou presque de l'existence de stimuli environnementaux pendant la plupart des nuits.
 - 2. Le patient témoigne d'un type de pensées conscientes ou de rumination pendant la plupart des nuits tant qu'il se maintient en position couchée.
- E. Les répercussions diurnes relatées sont cohérentes avec celles d'autres types d'insomnie, mais sont beaucoup moins sévères que le laisserait supposer le niveau extrême de privation de sommeil relatée ; il n'y a pas de phases de sommeil diurne gênantes, de désorientation ou d'incident sérieux dû à une perte de vigilance, même au lendemain des nuits sans sommeil.
- F. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique, une pathologie psychique, l'usage d'un médicament ou un trouble dû à la consommation d'une substance.

* *Autres appellations : insomnie par mauvaise perception du sommeil, insomnie subjective, pseudo-insomnie, insomnie sans signes objectifs, hypochondrie du sommeil.*

Critères de l'insomnie idiopathique

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. L'évolution du trouble est chronique, comme l'indique chacun des éléments suivants :
 - 1. Début pendant l'enfance ou la petite enfance.
 - 2. Absence de cause ou de facteur déclenchant.
 - 3. Évolution persistante sans période de rémission durable.
- C. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique, une pathologie psychique, l'usage d'un médicament ou un trouble dû à la consommation d'une substance.

Critères de l'insomnie liée à une pathologie mentale

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. L'insomnie relevée est présente depuis au moins un mois.
- C. Un trouble psychiatrique a été diagnostiqué selon les critères en vigueur (définis selon le DSM IV).
- D. Il existe un lien temporel entre l'insomnie et la pathologie mentale ; cependant, dans certains cas, l'insomnie peut apparaître quelques jours ou semaines avant l'émergence de la pathologie jusqu'alors sous-jacente.
- E. L'insomnie est plus marquée que celle qui est typiquement associée aux pathologies psychiatriques, comme l'indique le fait de causer une détresse marquée ou le fait de constituer une cible de traitement en soi.
- F. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique, une pathologie psychique, l'usage d'un médicament ou un trouble dû à la consommation d'une substance.

Critères de l'insomnie liée à une pathologie physique

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. L'insomnie relevée est présente depuis au moins un mois.
- C. Le patient a une pathologie somatique ou un état physiologique connu pour perturber le sommeil.
- D. L'insomnie est clairement associée à cette maladie. Elle a commencé vers le début ou à l'occasion d'une aggravation significative de celle-ci et progresse ou décroît selon ses fluctuations.
- E. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique, une pathologie psychique, l'usage d'un médicament ou un trouble dû à la consommation d'une substance.

Critères de l'insomnie due à un médicament ou une autre substance psychostimulante

- A. Les symptômes du patient correspondent aux critères de l'insomnie.
- B. L'insomnie relevée est présente depuis au moins un mois.
- C. L'un des critères suivants est observé :
 - 1. Il existe une dépendance actuelle ou un abus d'une drogue ou d'une substance connue pour perturber le sommeil, soit pendant sa période active, soit par intoxication, soit pendant la période d'interruption.
 - 2. Le patient a actuellement un usage ou une exposition à un médicament, un aliment ou un toxique, connu pour avoir des propriétés perturbant le sommeil chez les individus sensibles.
- D. L'insomnie est liée temporellement à l'exposition à cette substance, son usage ou abus, ou son interruption.
- E. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble actuel du sommeil, une pathologie somatique ou neurologique ou une pathologie psychique.



Réseau de santé consacré à la prise en charge des troubles chroniques du sommeil

COMMENT REMPLIR L'AGENDA DU SOMMEIL

L'agenda se remplit à deux moments de la journée :

- ✓ le matin au réveil pour décrire le déroulement de la nuit
- ✓ le soir pour reporter ce qui s'est passé dans la journée.

▮ **Le matin** : inscrivez la date (*nuit du 5 au 6 juin par exemple*).

- Notez le moment où vous vous êtes mis au lit par une flèche vers le bas. (*même si c'était pour lire ou pour regarder la télévision*)
- Mettez une flèche vers le haut pour indiquer votre horaire définitif de lever, ou pour préciser un lever en cours de nuit.
- Hachurez la zone qui correspond à votre sommeil. Si vous vous êtes réveillé en pleine nuit et que cet éveil a été gênant, vous interrompez la zone hachurée en regard des horaires du réveil. Le but n'est pas de vous souvenir précisément que l'éveil s'est produit entre 3h17 et 4h12 mais de traduire simplement votre impression avec des horaires qui seront obligatoirement approximatifs.
- Précisez ensuite la qualité de votre nuit, votre forme au réveil, en remplissant les colonnes de droite (*TB = très bon, B = Bon, Moy = moyen, M = mauvais, TM = très mauvais*).
- Précisez si vous avez pris des médicaments, ou s'il s'est passé quelque chose qui a pu interférer avec votre sommeil (*par exemple faire du sport le soir, avoir mal à la tête, avoir de la fièvre...*).

▮ **Le soir** : vous remplissez à nouveau l'agenda

- Pour préciser si vous avez fait une sieste, par une zone hachurée, de la même façon que vous avez noté votre sommeil de nuit. Vous reportez si besoin les moments de somnolence en notant un « S » en regard des horaires correspondants.
- Enfin, vous apprécierez votre forme globale dans la journée.

Vous remplirez cet agenda pendant 3 semaines minimum. S'il vous est possible de le remplir à la fois sur une période de travail et une période de vacances, vous aurez beaucoup plus d'informations.

Annexe 4 : Questionnaire de matinalité/vespéralité permettant de définir le chronotype d'un individu (Source : Réseau Morphée)

**ÊTES-VOUS COUCHE-TÔT OU COUCHE-TARD ?
Questionnaire de typologie circadienne de Horne et Ostberg**

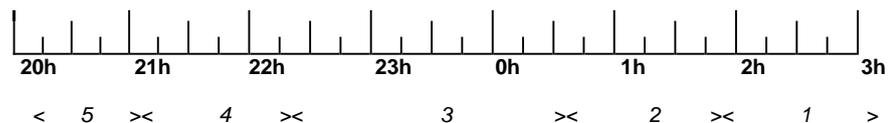
Instructions :

1. Lisez attentivement chaque question avant d'y répondre.
2. Répondez à toutes les questions.
3. Répondez aux questions dans l'ordre.
4. Vous pouvez répondre aux questions les unes indépendamment des autres. Ne revenez pas en arrière pour vérifier votre réponse.
5. Pour les questions à choix multiples, mettez une croix devant une seule réponse. Pour les échelles, placez une croix au point approprié.
6. Répondez à chaque question aussi sincèrement que possible. Vos réponses et les résultats de ce questionnaire resteront confidentiels.
7. Faites les commentaires que vous jugerez nécessaires dans la partie prévue sous chaque question.

Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous lèveriez-vous étant entièrement libre d'organiser votre journée ?



Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous mettriez-vous au lit étant entièrement libre d'organiser votre journée ?



Si vous deviez vous lever à une heure précise, le réveil vous est-il indispensable ?

- pas du tout	<input type="checkbox"/>	4
- peu	<input type="checkbox"/>	3
- assez	<input type="checkbox"/>	2
- beaucoup	<input type="checkbox"/>	1

Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc.), à quel point cela vous est-il facile de vous lever le matin ?

- pas facile du tout	<input type="checkbox"/>	1
- pas très facile	<input type="checkbox"/>	2
- assez facile	<input type="checkbox"/>	3
- très facile	<input type="checkbox"/>	4

Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- pas du tout éveillé 1
- peu éveillé 2
- relativement éveillé 3
- très éveillé 4

Quel est votre appétit durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- pas bon du tout 1
- pas bon 2
- assez bon 3
- très bon 4

Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- très fatigué 1
- relativement fatigué 2
- relativement en forme 3
- très en forme 4

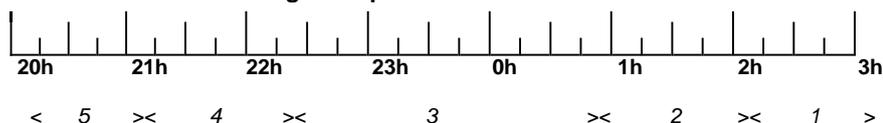
Quand vous n'avez pas d'obligations le lendemain, à quelle heure vous couchez-vous par rapport à votre heure habituelle de coucher ?

- rarement ou jamais plus tard 4
- moins d'1heure plus tard 3
- 1 à 2 heures plus tard 2
- plus de 2 heures plus tard 1

Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 7 à 8 heures du matin. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?

- bonne forme 4
- forme raisonnable 3
- vous trouvez cela difficile 2
- vous trouvez cela très difficile 1

A quel moment de la soirée vous sentez-vous fatigué au point de vous endormir ?



Vous souhaitez être au meilleur de votre forme pour un examen qui vous demande un effort intellectuel considérable durant deux heures. Vous êtes entièrement libre de le passer quand vous le souhaitez, quelle est l'heure que vous choisiriez ?

- de 8 à 10 heures 6
- de 11 à 13 heures 4
- de 15 à 17 heures 2
- de 19 à 21 heures 0

Si vous alliez au lit à 23 heures, à quel niveau de fatigue seriez-vous ?

- pas du tout fatigué 0
- un peu fatigué 2
- relativement fatigué 3
- très fatigué 5

Pour une raison quelconque, vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude, mais vous n'êtes pas obligé de vous lever à une heure précise le lendemain. Laquelle des propositions suivantes choisirez-vous ?

- vous vous réveillez comme d'habitude et vous ne vous rendormez plus 4
- vous vous levez comme d'habitude mais vous vous recouchez par la suite 3
- vous vous réveillez comme d'habitude mais vous vous rendormez 2
- vous vous réveillez plus tard que d'habitude 1

Pour effectuer une garde de nuit, vous êtes obligé d'être réveillé entre 4 et 6 heures du matin. Vous n'avez pas d'obligation le lendemain. Laquelle des propositions suivantes vous convient le mieux ?

- vous n'irez au lit qu'une fois la garde terminée 1
- vous faites une sieste avant et dormez après la garde 2
- vous dormez bien avant et faites une sieste après la garde 3
- vous dormez ce qu'il vous faut avant d'effectuer la garde 4

Vous devez faire deux heures de travail physique intense, mais vous êtes entièrement libre d'organiser votre journée. Laquelle des périodes suivantes choisirez-vous ?

- de 8 à 10 heures 4
- de 11 à 13 heures 3
- de 15 à 17 heures 2
- de 19 à 21 heures 1

Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 22 à 23 heures. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?

- bonne forme 1
- forme raisonnable 2
- vous trouvez cela difficile 3
- vous trouvez cela très difficile 4

Supposez que vous pouvez choisir les horaires de votre travail. Admettons que vous travaillez 5 heures par jour et que votre travail est intéressant et bien payé. Quelle séquence de 5 heures consécutives choisirez-vous ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0
MINUIT					MIDI										MINUIT									
<	1	>>	5	>>4>>	3	>>	2	>>	1	>														

A quelle heure de la journée vous sentez-vous dans votre meilleure forme ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0
MINUIT					MIDI										MINUIT									
<	1	>>	5	>>4>>	3	>>	2	>>	1	>														

On dit parfois que quelqu'un est un « sujet du matin » ou un « sujet du soir ». Vous considérez-vous comme celui du matin ou du soir ?

- tout à fait un sujet du matin	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	6
- plutôt un sujet du matin	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	4
- plutôt un sujet du soir	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	2
- tout à fait un sujet du soir	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	0

CALCULEZ VOTRE SCORE

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Au dessus de 70 vous êtes | TOUT A FAIT DU MATIN |
| Entre 59 et 69 vous êtes | DU MATIN MODERE |
| Entre 42 et 58 vous êtes | NEUTRE |
| Entre 31 et 41 vous êtes | DU SOIR MODERE |
| Moins de 30 vous êtes | TOUT A FAIT DU SOIR |

Référence : Horne, J. A., & Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol. 1976;4(2):97-110.

Annexe 5 : Questionnaire de somnolence d'Epworth (Source : Réseau Morphée)

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus approprié** pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir**
- 1 = faible chance de s'endormir**
- 2 = chance moyenne de s'endormir**
- 3 = forte chance de s'endormir**

Situation	Chance de s'endormir			
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0	1	2	3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

TOTAL :

Référence : Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991;14(6):540-5. Copyright © 1991 Oxford University Press.

Annexe 6 : Index de sévérité de l'insomnie (ISI) (Source : Morin, C-CETS)

Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

Nom: _____

Date: _____

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

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

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

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

c. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

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

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

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

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

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

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

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

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

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

Échelle de correction/interprétation:

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

Le score total varie entre 0 et 28

0-7 = Absence d'insomnie

8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)

15-21 = Insomnie clinique (modérée)

22-28 = Insomnie clinique (sévère)

Annexe 7 : Auto-questionnaire QD2A de Pichot (Source : SFTG - HAS)

Présentation. Intérêt et limites

Cet instrument est un questionnaire simple et maniable d'auto-évaluation de la dépression, qui comporte 13 items appelant une réponse dichotomique par vrai ou faux. Ces items sont classés par valeur discriminatoire décroissante.

Le QD2A peut être utilisé dans quatre circonstances :

- détection de sujets déprimés dans une population générale,
- discrimination entre malades somatiques déprimés et non déprimés,
- discrimination entre malades psychiatriques déprimés et non déprimés,
- appréciation de l'intensité de la dépression évaluée cliniquement.

Le QD2A ne saurait avoir pour but d'apporter des précisions supplémentaires sur le type d'état dépressif présenté par le patient.

La version française est validée.

Mode de passation

Il est recommandé de dactylographier chacun des 13 items sur une fiche de bristol et de présenter ces fiches au sujet dans un ordre quelconque. On dispose en face du sujet deux cartes portant les inscriptions VRAI et FAUX et on lui demande de placer chacune des fiches supportant les items en face de la carte qui correspond à ce qu'il ressent actuellement.

Aucun commentaire ne doit être fait.

Si nécessaire, on peut stimuler le sujet en insistant sur le fait qu'il doit classer chaque item obligatoirement dans l'une des deux piles.

Cotation

La note est le nombre de propositions classées VRAI. Elle varie donc de 0 à 13.

En population générale, une note strictement supérieure à 6 est fortement corrélée au diagnostic clinique d'état dépressif. Au sein d'une population psychiatrique, la puissance de discrimination semble plus limitée.

D'après J.D. Guelfi, L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Boulogne. Éditions Pierre Fabre, vol. 1, 1993 (hors commerce).

Auto-questionnaire QD2A de Pichot

NOM..... PRÉNOM DATE

En ce moment, ma vie me semble vide	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
J'ai du mal à me débarrasser de mauvaises pensées qui me passent par la tête	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
Je suis sans énergie	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
Je suis obligé(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
En ce moment, je suis triste	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
J'ai l'esprit moins clair que d'habitude	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent ou m'intéressent	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
Ma mémoire me semble moins bonne que d'habitude	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
Je suis sans espoir pour l'avenir	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>
En ce moment, je me sens moins heureux(se) que la plupart des gens	vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/>

Score sur 13 réponses :

Vrai : Faux :

Annexe 8 : Questionnaire abrégé de Beck (Source : SFTG - HAS)

Présentation. Intérêt et limites

Cet instrument permet aux généralistes d'évaluer rapidement l'intensité des aspects subjectifs de la dépression. Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation, composée de 13 items qui mesurent les symptômes suivants :

1. Tristesse
2. Pessimisme
3. Échec personnel
4. Insatisfaction
5. Culpabilité
6. Dégoût de soi
7. Tendances suicidaires
8. Retrait social
9. Indécision
10. Modification négative de l'image de soi
11. Difficulté au travail
12. Fatigabilité
13. Anorexie

Cet ensemble comporte la triade cognitive décrite par Beck :

- considérations négatives sur soi, le monde extérieur et le futur (items 1 à 8 et item 10)
- ralentissement (items 9,11 et 13)
- troubles somatiques (item 13)

La version française est validée.

Mode de passation

Son utilisation se fait en cours de consultation et non sur un mode auto-administré.

Il est demandé au sujet de remplir le questionnaire en entourant pour chaque série le numéro qui correspond à la proposition choisie. Il peut entourer plusieurs numéros d'une même série si plusieurs propositions lui conviennent.

Il est recommandé de respecter un intervalle de temps d'au moins huit jours entre deux passations de cet inventaire.

Cotation

La note est obtenue en additionnant les scores des 13 items. Si pour une même série plusieurs numéros sont entourés, il faut tenir compte de la cote la plus forte choisie. L'échelle allant de 0 à 39, plus la note est élevée, plus le sujet est déprimé.

D'après J.D. Guelfi, L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Boulogne. Éditions Pierre Fabre, vol. 1, 1993 (hors commerce).

INVENTAIRE ABRÉGÉ DE DÉPRESSION DE BECK

NOM

PRENOM

DATE

Instructions

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions.

*Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit la mieux votre état **actuel**.*

*Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez **les** numéros correspondants.*

I. Je ne me sens pas triste	0
Je me sens cafardeux ou triste	1
Je suis tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir	2
<u>Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter</u>	<u>3</u>
II. Je ne suis pas particulièrement pessimiste ni découragé au sujet de l'avenir	0
Je me sens découragé au sujet de l'avenir	1
Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer	2
<u>Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer</u>	<u>3</u>
III. Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie	0
Je sens que j'ai échoué davantage dans ma vie que la plupart des gens	1
Quand je regarde ma vie passée, je constate que c'est un ensemble d'échecs	2
Je ressens un échec complet dans ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari ou mon épouse, mes enfants)	<u>3</u>
IV. Je ne me sens pas particulièrement insatisfait	0
Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances	1
Je n'ai plus aucune satisfaction de quoi que ce soit	2
<u>Je suis mécontent de tout</u>	<u>3</u>
V. Je ne me sens pas particulièrement coupable	0
Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps	1
Je me sens coupable	2
<u>Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien</u>	<u>3</u>
VI. Je ne suis pas déçu de moi	0
Je suis déçu de moi	1
Je me dégoûte moi-même	2
<u>Je me hais</u>	<u>3</u>
VII. Je ne pense pas à me faire du mal	0
Je pense que la mort me libérerait	1
J'ai des plans précis pour me suicider	2
<u>Je me tuerais si je pouvais</u>	<u>3</u>
VIII. Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les autres gens	0
Actuellement, je suis moins intéressé qu'avant par les autres	1
J'ai perdu la plus grande part de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiments pour eux	2
<u>J'ai perdu tout intérêt pour les autres et je ne leur prête plus aucune attention</u>	<u>3</u>

.../...

IX. Je suis capable de me décider aussi facilement que d'habitude	0
Je suis moins sûr(e) de moi et j'essaie de ne pas avoir à prendre de décision	1
J'ai de grandes difficultés à prendre une décision	2
Je suis incapable de prendre la moindre décision	3
<hr/>	
X. Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant	0
J'ai peur de paraître vieux (vieille) ou disgracieux(se)	1
J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux(se)	2
J'ai l'impression d'être laid et repoussant	3
<hr/>	
XI. Je travaille aussi facilement qu'avant	0
Je dois faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose	1
Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit	2
Je suis incapable de faire le moindre travail	3
<hr/>	
XII. Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude	0
Je suis plus facilement fatigué que d'habitude	1
Faire quoi que ce soit me fatigue	2
Je suis incapable de faire quoi que ce soit	3
<hr/>	
XIII. Mon appétit est toujours aussi bon	0
Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude	1
Actuellement, mon appétit est beaucoup moins bon	2
Je n'ai plus du tout d'appétit	3
<hr/>	

Annexe 9 : Échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) (Source : SFTG - HAS)

ECHELON HAD

(ZIGMOND A.S. et SNAITH R.P. *The Hospital Anxiety and Depression Scale – Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983 : 67.361-370)

Présentation. Intérêt et limites

Cette double échelle à 14 items est un instrument très rapide d'auto-évaluation clinique de la sévérité de la symptomatologie anxieuse et dépressive. Sa finalité ne consiste pas à discriminer les divers types de dépression ou d'états anxieux, ni leur nature primaire ou secondaire. Son intérêt réside essentiellement dans une approche de cette symptomatologie au moment où le sujet remplit le questionnaire. Elle peut permettre de suivre l'évolution de ces troubles au fil du temps et aussi servir d'instrument de dépistage (mais dans ce dernier cas, se pose le problème de la définition de la note-seuil).

Elle a fait l'objet d'études réalisées chez des sujets consultant en médecine générale et chez des patients hospitalisés.

La version française est validée.

Mode de passation

Il est demandé au patient de remplir ce questionnaire pour permettre au médecin de mieux connaître l'état psychique ressenti au cours de la semaine écoulée et de souligner les réponses qui lui semblent le mieux répondre à l'état éprouvé.

Il est recommandé au patient de bien lire le préambule avant de remplir l'échelle.

Cotation

Chaque réponse est cotée de 0 à 3 sur une échelle évaluant de manière semi-quantitative l'intensité du symptôme. Cette intensité est appréciée par un adverbe ou une courte phrase la qualifiant. La cotation de certains items est intentionnellement inversée.

L'intervalle des notes possibles s'étend donc pour chaque sous-échelle de 0 à 21, les scores les plus élevés correspondant à la présence d'une symptomatologie plus sévère.

D'après J.D. Guelfi, L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Boulogne. Éditions Pierre Fabre, vol. I, 1993 (hors commerce).

Echelon HAD

Nom du patient

--	--	--

Prénom

--	--	--

--	--	--

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à la gauche du questionnaire.

Lisez chaque série de questions et entourez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur les réponses à faire ; votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

A	Je me sens tendu(e) ou énervé(e)	D	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti
3	La plupart du temps	3	Presque toujours
2	Souvent	2	Très souvent
1	De temps en temps	1	Parfois
0	Jamais	0	Jamais
D	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois	A	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué
0	Oui, tout autant	0	Jamais
1	Pas autant	1	Parfois
2	Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	2	Assez souvent
3	Pas du tout	3	Très souvent
A	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	D	Je ne m'intéresse plus à mon entourage
3	Oui, très nettement	3	Plus du tout
2	Oui, mais ce n'est pas grave	2	Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1	Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1	Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
0	Pas du tout	0	J'y prête autant d'attention que par le passé
D	Je ris facilement et vois le bon côté des choses	A	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place
0	Autant que par le passé	3	Oui, c'est tout à fait le cas
1	Plus autant qu'avant	2	Un peu
2	Vraiment moins qu'avant	1	Pas tellement
3	Plus du tout	0	Pas du tout
A	Je me fais du souci	D	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses
3	Très souvent	0	Autant qu'avant
2	Assez souvent	1	Un peu moins qu'avant
1	Occasionnellement	2	Bien moins qu'avant
0	Très occasionnellement	3	Presque jamais
D	Je suis de bonne humeur	A	J'éprouve des sensations soudaines de panique
3	Jamais	3	Vraiment souvent
2	Rarement	2	Assez souvent
1	Assez souvent	1	Pas très souvent
0	La plupart du temps	0	Jamais
A	Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et être décontracté(e)	D	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision
0	Oui quoi qu'il arrive	0	Souvent
1	Oui en général	1	Parfois
2	Rarement	2	Rarement
3	Jamais	3	Très rarement

MAINTENANT VÉRIFIEZ QUE VOUS AVEZ RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS

Annexe 10 : Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (Source : Centre du Sommeil et de la Vigilance de l’Hôtel-Dieu, Paris)

<h2>Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)</h2>
--

NOM : PRÉNOM :

Date de naissance :/...../..... Date de ce jour :/...../.....

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d’heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d’heures que vous avez passé au lit)

Nombre d’heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d’1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
a) vous n’avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				

b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'1 fois par semaine 1 ou 2 fois par semaine 3 ou 4 fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'1 fois par semaine 1 ou 2 fois par semaine 3 ou 4 fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre
- Oui, mais dans une chambre différente
- Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit
- Oui, dans le même lit

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

D'après Buysse, DJ et al. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. Psychiatry Research. 1989;28(2):193-213.

Calcul du score global au PSQI

Le **PSQI** comprend **19 questions d'auto-évaluation** et **5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre** (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score. Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner **7 "composantes" du score global**, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de **0 à 21 points**, 0 voulant dire qu'il n'y a **aucune difficulté**, et **21** indiquant au contraire des **difficultés majeures**.

Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

↳ Examinez la **question 6**, et attribuez un score :

Très bonne = **0** Assez bonne = **1** Assez mauvaise = **2** Très mauvaise = **3**

Score de la composante 1 =

Composante 2 : Latence du sommeil

↳ Examinez la **question 2**, et attribuez un score :

≤ 15 mn = **0** 16-30 mn = **1** 31-60 mn = **2** > 60 mn = **3**

Score de la question 2 =

↳ Examinez la **question 5a**, et attribuez un score :

Pas au cours du dernier mois = **0** Moins d'1 fois par semaine = **1** 1 ou 2 fois par semaine = **2** 3 ou 4 fois par semaine = **3**

Score de la question 5a =

↳ Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :

Somme de 0 = **0** Somme de 1-2 = **1** Somme de 3-4 = **2** Somme de 5-6 = **3**

Score de la composante 2 =

Composante 3 : Durée du sommeil

↳ Examinez la **question 4**, et attribuez un score :

> 7 h = **0** 6-7 h = **1** 5-6 h = **2** < 5 h = **3**

Score de la composante 3 =

Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (**question 4**) :
 - Calculez le nombre d'heures passées au lit :
 - Heure du lever (**question 3**) :
 - Heure du coucher (**question 1**) :
 - Nombre d'heures passées au lit :
 - Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit) x 100 = Efficacité habituelle (en %) \Rightarrow (...../.....) x 100 =%
 - Attribuez le score de la composante 4 :
 - > 85% = **0** 75-84% = **1** 65-74% = **2** < 65% = **3**
- Score de la composante 4 =**

Composante 5 : Troubles du sommeil

- ↪ Examinez les **questions 5b à 5j**, et attribuez des scores à chaque question :
- | | | | |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Pas au cours
du dernier mois = 0 | Moins d'1 fois
par semaine = 1 | 1 ou 2 fois
par semaine = 2 | 3 ou 4 fois
par semaine = 3 |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
- Score de la question 5b = 5c = 5d = 5e = 5f =
5g = 5h = 5i = 5j =**
- ↪ Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :
- | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Somme de 0 = 0 | Somme de 1-9 = 1 | Somme de 10-18 = 2 | Somme de 19-27 = 3 |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
- Score de la composante 5 =**

Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil

- Examinez la **question 7**, et attribuez un score :
- | | | | |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Pas au cours
du dernier mois = 0 | Moins d'1 fois
par semaine = 1 | 1 ou 2 fois
par semaine = 2 | 3 ou 4 fois
par semaine = 3 |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
- Score de la composante 6 =**

Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée

Examinez la **question 8**, et attribuez un score :

Pas au cours du dernier mois = 0	Moins d'1 fois par semaine = 1	1 ou 2 fois par semaine = 2	3 ou 4 fois par semaine = 3
--	--	---------------------------------------	---------------------------------------

Score de la question 8 =

Examinez la **question 9**, et attribuez un score :

Pas du tout un problème = 0	Seulement un tout petit problème = 1	Un certain problème = 2	Un très gros problème = 3
---------------------------------------	--	-----------------------------------	-------------------------------------

Score de la question 9 =

Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :

Somme de 0 = 0	Somme de 1-2 = 1	Somme de 3-4 = 2	Somme de 5-6 = 3
-----------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Score de la composante 7 =

Score global au PSOI

Additionnez les scores des 7 composantes :

Annexe 11 : Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (Source :

HAS)

Échelle ECAB

Échelle ECAB			
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)			
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.			
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.			
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.			
Nom du médicament concerné :			
		Vrai	Faux
1.	Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	1	0
2.	Ce médicament est pour moi comme une drogue	1	0
3.	Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	1	0
4.	J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	1	0
5.	J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	1	0
6.	J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	1	0
7.	Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	1	0
8.	Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	1	0
9.	Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	1	0
10.	Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	0	1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Référence : Pelissolo A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. *Encéphale*. 2007;33(1):32-38. Copyright © 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

REFERENCES

Articles scientifiques

1. Heraut F. Comprendre son sommeil. *La lettre de l'enfance et de l'adolescence*. 2008;71(1):25-32.
2. Dauvilliers Y, Billiard M. Aspects du sommeil normal. *EMC - Neurologie*. oct 2004;1(4):458-80. Copyright © 2004 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
3. Jaussent I, Morin CM, Dauvilliers Y. Définitions et épidémiologie de l'insomnie. *Rev Prat*. 4 oct 2017;67(8):847-51.
4. Léger D, Zeghnoun A, Faraut B, *et al*. Le temps de sommeil, la dette de sommeil, la restriction de sommeil et l'insomnie chronique des 18-75 ans : résultats du Baromètre de Santé publique France 2017. *Bull Epidémiol Hebd*. 12 mars 2019;(8-9):149-60.
5. Billiard M, Dauvilliers Y. Insomnie. *EMC - Neurologie*. 1 juill 2004;1(3):209-22.
6. Londe V, Royant-Parola S, Liane M-T, *et al*. Prise en charge de l'insomnie chronique : les ateliers insomnie du Réseau Morphée. *Médecine du Sommeil*. 1 oct 2011;8(4):166-72.
7. Périvier S, Mendes A, Hevrani Nobari B, *et al*. Approche pratique de l'insomnie en gériatrie : de la plainte au traitement. *Rev Med Suisse*. 11 nov 2015;11(494):2098-103.
8. De Leersnyder H. Rythmes fondamentaux du bébé. *Spirale*. 2007;44(4):33-8.
9. Picard A. Trouble du sommeil chez l'enfant et l'adolescent. Descriptions des troubles, conséquences sur les apprentissages. *La lettre de l'enfance et de l'adolescence*. 2008;71(1):53-62.
10. Breil F, Rosenblum O, Le Nestour A. Les troubles du sommeil du bébé et du jeune enfant : revue de la littérature et analyse psychodynamique. *Devenir*. 2010;22(2):133-62.
11. Lecendreux M. Particularités de l'insomnie chez l'enfant. *Rev Prat*. 20 oct 2017;67(8):859-61.
12. Corman B. Le sommeil des seniors. *Gérontologie et société*. 2006;29/116(1):45-61.
13. Cochen V, Arbus C, Soto M-E, *et al*. Les troubles du sommeil et leurs répercussions chez les sujets âgés, en bonne santé, dépendants et fragiles. *Cah. Année Gérontol*. 1 juin 2009;1(2):87-97.
14. Amatéis C, Büla C. Insomnies chez les personnes âgées : quelle approche ? *Rev Med Suisse*. 7 nov 2007;3(132).
15. Vecchierini M-F. Particularités de l'insomnie chez le sujet âgé. *Rev Prat*. 20 oct 2017;67(8):873-5.
16. Kinugawa K. Troubles du sommeil chez les seniors. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. 15 janv 2017;31(973):30-1.
17. Léger D, Ogrizek P, Bayon V. Insomnie. *Rev Prat*. 30 sept 2007;57(14):1545-54.
18. d'Ortho M-P. Insomnie chronique. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. 18 déc 2007;21(791/792):1203-8.
19. Tuitou Y. Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine. *Bull. Acad. Natle Méd*. 1 oct 2011;195(7):1527-49.

20. Touitou Y. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme. *Encéphale*. 1 oct 2006;32(5, Part 2):834-9.
21. Dardente H, Cermakian N. Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circadienne composée. *Med Sci (Paris)*. janv 2005;21(1):66-72. Copyright © 2005 EDP Sciences.
22. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil*. 1 janv 2009;6(1):12-24. Copyright © 2009 [SFRMS, publié par] Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
23. Billiard M, Dauvilliers Y. Troubles du rythme circadien veille/sommeil. *EMC - Neurologie*. 1 juill 2004;1(3):246-53.
24. Herxheimer A, Petrie K. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001520.
25. Liira J, Verbeek, JH, Costa, G, *et al*. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD009776.
26. Goeser S, Ruble J, Chandler L. Melatonin: Historical and Clinical Perspectives. *Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control*. 1 janv 1997;5(1):37-49.
27. Touitou Y. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. [Article 10-025-A-10], 2008;5:1-7. Copyright © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
28. Pévet P. Rythmes biologiques et mélatonine. *La lettre du Psychiatre*. févr 2008;4(1):9-17.
29. Labetoulle M. Les cellules ganglionnaires sont les photorécepteurs du cycle nyctéméral. *J Fr Ophtalmol*. sept 2002;25(7):767.
30. Maronde E, Stehle JH. The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends Endocrinol. Metab*. 1 mai 2007;18(4):142-9. Copyright © 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
31. Schomerus C, Korf H-W. Mechanisms Regulating Melatonin Synthesis in the Mammalian Pineal Organ. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1 déc 2005;1057(1):372-83.
32. Tzavara E, Hanoune J. Rythme circadien de l'adénylyl cyclase dans l'épiphyse. *Med Sci (Paris)*. 1996;12(12):1424-5.
33. Saha S, Singh KM, Gupta BBP. Melatonin synthesis and clock gene regulation in the pineal organ of teleost fish compared to mammals: Similarities and differences. *Gen. Comp. Endocrinol*. 1 août 2019;279:27-34.
34. Newton AC. Protein Kinase C: Structure, Function, and Regulation. *J. Biol. Chem*. 1 déc 1995;270(48):28495-8.
35. Leger D, Metlaine A, Gronfier C. Physiologie de l'horloge biologique. *Presse Med*. 1 nov 2018;47(11, Part 1):964-8.
36. Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. *Médecine du Sommeil*. janv 2009;6(1):3-11.
37. Tamura H, Nakamura Y, Terron M, *et al*. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod. Toxicol*. avr 2008;25(3):291-303.
38. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu X-Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil. Steril*. août 2014;102(2):321-8.
39. Reiter RJ. Melatonin and human reproduction. *Ann. Med*. 1 janv 1998;30(1):103-8.

40. Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J. Physiol. Pharmacol.* févr 2011;62(1):13-9.
41. Luboshitzky R, Yanai D, Shen-Orr Z, *et al.* Daily and seasonal variations in the concentration of melatonin in the human pineal gland. *Brain Res. Bull.* oct 1998;47(3):271-6.
42. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 1 avr 2015;61(2):77-84.
43. Coomans CP, Ramkisoensing A, Meijer JH. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Front. Neuroendocrinol.* 1 avr 2015;37:29-42.
44. Fougrou-Leurent C, Bellissant E, Tordjman S, Kermarrec S. Pharmacologie clinique de la mélatonine : intérêt dans l'autisme. *La lettre du Pharmacologue.* sept 2011;25(3):109-13.
45. Mayeda A, Mannon S, Hofstetter J, *et al.* Effects of indirect light and propranolol on melatonin levels in normal human subjects. *Psychiatry Res.* 19 oct 1998;81(1):9-17.
46. Hanssen T, Heyden T, Sundberg I, Wetterberg L. Effect of propranolol on serum-melatonin. *The Lancet.* 6 août 1977;310(8032):309-10.
47. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol. Behav.* 1 janv 1996;59(1):133-9.
48. Laudon M, Zisapel N. Melatonin deficiency and its implications for the treatment of insomnia in elderly subjects. *Aging Male.* 1 janv 1998;1(4):244-53.
49. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res.* 1 janv 2012;56(1):17252.
50. Danel T, Touitou Y. Alcool, chronobiologie et sommeil. *Pathol. Biol.* 1 janv 2001;49(9):726-31.
51. Touitou Y, Bogdan A, Auzéby A, Selmaoui B. [Melatonin and aging]. *Thérapie.* 1998;53(5):473-8. Copyright © 1998 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
52. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, *et al.* Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 4 avr 2012;351(2):152-66.
53. Papagiannidou E, Skene DJ, Ioannides C. Potential drug interactions with melatonin. *Physiol. Behav.* 28 mai 2014;131:17-24.
54. Kim T-K, Kleszczynski K, Janjetovic Z, *et al.* Metabolism of melatonin and biological activity of intermediates of melatonergic pathway in human skin cells. *FASEB J.* juill 2013;27(7):2742-55.
55. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 1 mai 2009;61(3):383-410.
56. Farce A, Chugunov AO, Logé C, *et al.* Homology modeling of MT1 and MT2 receptors. *Eur J Med Chem.* 1 sept 2008;43(9):1926-44.
57. Reppart SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol. Sci.* mars 1996;17(3):100-2.
58. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacol Rev.* sept 2010;62(3):343-80.

59. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Traht I, *et al.* Melatonin and Melatonergic Drugs on Sleep: Possible Mechanisms of Action. *Int. J. Neurosci.* 1 janv 2009;119(6):821-46.
60. Pandi-Perumal SR, Traht I, Srinivasan V, *et al.* Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.* 1 juill 2008;85(3):335-
61. Kokkola T, Laitinen JT. Melatonin receptor genes. *Ann. Med.* 1 janv 1998;30(1):88-94.
62. MacKenzie RS, Melan MA, Passey DK, Witt-Enderby PA. Dual coupling of MT1 and MT2 melatonin receptors to cyclic AMP and phosphoinositide signal transduction cascades and their regulation following melatonin exposure. *Biochem. Pharmacol.* 15 févr 2002;63(4):587-95.
63. Pevet P, Klosen P, Felder-Schmittbuhl MP. The hormone melatonin: Animal studies. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 1 déc 2017;31(6):547-59.
64. Pfeffer M, Korf H-W, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1 mars 2018;258:215-21.
65. Anwar MJ, Muhammad BY, Bader AA, *et al.* An insight into the scientific background and future perspectives for the potential uses of melatonin. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences.* 1 sept 2015;2(3):139-52.
66. Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. *Ann Pharm Fr.* nov 2005;63(6):385-400. Copyright © 2005 [Schuster-Klein C, publié par] Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
67. Godson C, Reppert SM. The Mella Melatonin Receptor Is Coupled to Parallel Signal Transduction Pathways. *Endocrinology.* 1 janv 1997;138(1):397-404.
68. Bahna SG, Sathiyapalan A, Foster JA, Niles LP. Regional upregulation of hippocampal melatonin MT2 receptors by valproic acid: Therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 25 juill 2014;576:84-7.
69. Bordet R. Sommeil et mélatonine: une nouvelle approche ? *La lettre du Pharmacologue.* mars 2010;24(1):12-8.
70. Pierce ME, Besharse JC. Melatonin and rhythmic photoreceptor metabolism: melatonin-induced cone elongation is blocked at high light intensity. *Brain Res.* mars 1987;405(2):400-4.
71. Rios ERV, Venâncio ET, Rocha NFM, *et al.* Melatonin: Pharmacological Aspects and Clinical Trends. *Int. J. Neurosci.* 1 août 2010;120(9):583-90.
72. Mortezaee K, Najafi M, Farhood B, *et al.* Modulation of apoptosis by melatonin for improving cancer treatment efficiency: An updated review. *Life Sci.* 1 juill 2019;228:228-41.
73. Kubatka P, Zubor P, Busselberg D, *et al.* Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1 févr 2018;122:133-43.
74. Abrial C, Kwiatkowski F, Chevrier R, *et al.* Potentiel thérapeutique de la mélatonine dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. *Pathol. Biol.* 1 juin 2005;53(5):265-8.
75. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A Review of the Multiple Actions of Melatonin on the Immune System. *Endocrine.* 2005;27(2):189-200.
76. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, *et al.* Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 22 avr 2013;14(4):8638-83.

77. Simonneaux V, Revel F, Ansel L. La régulation de la reproduction saisonnière par la mélatonine nécessite un Kiss. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète & Nutrition*. juin 2009;13(3):109-14.
78. Sonigo C, Young J, Binart N. Hyperprolactinémie et infertilité. *Med Sci (Paris)*. mars 2013;29(3):242-4.
79. Karamitri A, Vincens M, Chen M, Jockers R. Implication des mutations du récepteur de la mélatonine MT2 dans la survenue du diabète de type 2. *Med Sci (Paris)*. août 2013;29(8-9):778-84.
80. Plamondon A, Keough M. La mélatonine. *Québec Pharmacie*. avr 2006;53(4):196-200.
81. Lemoine P, Bablon J-C, Da Silva C. A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study. *Complement Ther Med*. 1 août 2019;45:104-8.
82. Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, *et al.* Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. janv 2007;31(1):1-11.
83. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S. Prise en charge de l'insomnie : approche cognitive et comportementale. *Rev Prat*. 20 oct 2017;67(8):862-7.
84. 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*. 15 janv 2004;116(2):91-5.
85. Wade AG, Crawford G, Ford I, *et al.* Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin*. 1 janv 2011;27(1):87-98.
86. Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs. *Arch Gerontol Geriatr*. 1 mars 1997;24(2):223-31.
87. Wade AG, Ford I, Crawford G, *et al.* Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 1 oct 2007;23(10):2597-605.
88. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, *et al.* Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 1 mars 2015;19(2):122-33.
89. Chaste P, Clement N, Botros HG, *et al.* Genetic variations of the melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders: The melatonin pathway in ADHD. *J. Pineal Res*. nov 2011;51(4):394-9.
90. Wei S, Smits MG, Tang X, *et al.* Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med*. avr 2020;68:1-8.
91. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, *et al.* Genetic Variation in Melatonin Pathway Enzymes in Children with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Sleep Onset Delay. *J Autism Dev Disord*. janv 2015;45(1):100-10.
92. de Zambotti M, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment. *Sleep Med Rev*. 1 juin 2018;39:12-24.
93. Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 oct 2016;16(95):246-57.

94. Micoulaud-Franchi J, Bioulac S, Philip P. Prise en charge de l'insomnie : approche médicamenteuse. *Rev Prat.* 20 oct 2017;67(8):868-72.
95. Naccache F, Vorspan F. Stratégies de sevrage de benzodiazépines en ambulatoire. *Revue de la littérature. Presse Med.* 1 oct 2018;47(10):899-912.
96. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, *et al.* Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse. *Pharmacol. Res.* 1 juill 2016;109:12-23.

Livres

- L1. De Saint-Hilaire Z. Le sommeil. In: *L'insomnie*. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2006. p. 7-33.
- L2. Léger D. Chapitre premier - Le sommeil normal. In: *Les troubles du sommeil*. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2017. p. 12-27.
- L3. Royant-Parola S, Challamel M-J, Peyron C *et al.* Chapitre2 - Physiologique du sommeil. In: Royant-Parola S, Brion A, Poirot I, éditeurs. *Prise en Charge de L'insomnie*. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 11-44.
- L4. Léger D. Introduction. In: *Les troubles du sommeil*. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2017. p. 3-11.
- L5. Senninger F. Insomnie. In: Senninger F, éditeur. *Abord Clinique des Troubles du Sommeil*. Paris: Springer Paris; 2012. p. 19-50.
- L6. Léger D. Chapitre II - Les maladies du sommeil les plus fréquentes. In: *Les troubles du sommeil*. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2017. p. 28-96.
- L7. Léger D, Brion A. Chapitre1 - L'insomnie aujourd'hui. In: Royant-Parola S, Brion A, Poirot I, éditeurs. *Prise en Charge de L'insomnie*. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 1-9.
- L8. Morin CM, Bélanger L. Chapitre 9 - Insomnie chez l'adulte. In: Dauvilliers Y, éditeur. *Les Troubles du Sommeil* (Troisième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 111-27.
- L9. De Saint-Hilaire Z. Des insomnies. In: *L'insomnie*. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2006. p. 38-58.
- L10. Royant-Parola S, Etain B, Geoffroy PA *et al.* Chapitre5 - Insomnies comorbides et tableaux particuliers. In: Royant-Parola S, Brion A, Poirot I, éditeurs. *Prise en Charge de L'insomnie*. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 93-145.
- L11. De Saint-Hilaire Z. Le diagnostic. In: *L'insomnie*. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2006. p. 59-71.
- L12. Senninger F. Troubles Du Rythme Du Sommeil. In: Senninger F, éditeur. *Abord Clinique des Troubles du Sommeil*. Paris: Springer Paris; 2012. p. 75-80.
- L13. Léger D, Quera-Salva M-A, Gronfier C. Chapitre 15 - Troubles du rythme circadien veille-sommeil. In: Dauvilliers Y, éditeur. *Les Troubles du Sommeil* (Troisième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 195-210.
- L14. Senninger F. Le Travail Posté. In: Senninger F, éditeur. *Abord Clinique des Troubles du Sommeil*. Paris: Springer Paris; 2012. p. 81-3.
- L15. De Jaeger C. La mélatonine. In: *Les techniques de lutte contre le vieillissement*. 5e éd. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2012. p. 95-110.

- L16. Carpentieri A, Areco V, de Barboza GD, *et al.* Melatonin: Basic and Clinical Aspects. In: López-Muñoz F, Srinivasan V, de Berardis D *et al.*, éditeurs. *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. New Delhi: Springer India; 2016. p. 55-64.
- L17. Carocci A, Stefania M, Catalano A, *et al.* Melatonin in Parkinson's Disease. In: Rana MdFrcpc Frcp - Uk hon AQ, éditeur. *A Synopsis of Parkinson's Disease* InTech; 2014
- L18. Royant-Parola S, Brion A, Poirot I. Chapitre6 - Les traitements de l'insomnie. In: Royant-Parola S, Brion A, Poirot I, éditeurs. *Prise en Charge de L'insomnie*. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 147-75.
- L19. Dejean C, Richard D, Senon J. Chapitre 35 - Traitement de l'insomnie. In: Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G, éditeurs. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 4e éd. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 687-98.
- L20. Bourcier E. Chapitre 36 - Traitement de l'insomnie. In: Aulagner G, Cazin JL, Demoré B *et al.*, éditeurs. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* (Cinquième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 637-645.
- L21. Royant-Parola S, Brion A, Poirot I *et al.* Chapitre7 - Mise en pratique et cas cliniques. In: Royant-Parola S, Brion A, Poirot I, éditeurs. *Prise en Charge de L'insomnie*. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 177-214.

Webographie

- W1. Luppi P. Inserm - La science pour la santé. Sommeil. 2017.
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
Dernière mise à jour : 07-09-17 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W2. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. INSV. Le sommeil de A à Z.
<https://institut-sommeil-vigilance.org/le-sommeil-de-a-a-z/>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W3. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Le Village sommeil. Enquête « Modes de vie et sommeil ». 2019.
<https://villagesommeil.org/sommeil-et-mode-de-vie/enquete-modes-de-vie-et-sommeil/>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W4. Valatx J. Le sommeil, les rêves et l'éveil. La physiologie du sommeil.
<http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/physio.php>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W5. Vulgaris Médical. Sommeil.
<https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/sommeil>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W6. Gronfier C. Inserm - La science pour la santé. Chronobiologie. 2018.
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie>
Dernière mise à jour : 01-10-18 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W7. Centre du Sommeil Cenas. Organisation du sommeil (les phases). 2014.
<https://www.cenas.ch/le-sommeil/comprendre-le-sommeil/phases-du-sommeil/>
Dernière mise à jour : 12-06-18 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W8. Pérémarthy G. Sommeil et médecine générale. Chronobiologie - Devoir dormir. 2016.
<http://www.sommeil-mg.net/spip/spip.php?article45>
Dernière mise à jour : 05-05-16 ; Date de dernière consultation : 04-05-20

- W9. Boivin D. Douglas - Institut universitaire en santé mentale. Rythmes circadiens : qu'est-ce que c'est ? 2013.
<http://www.douglas.qc.ca/info/rythmes-circadiens-qu-est-ce-que-c-est>
Dernière mise à jour : 26-07-13 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W10. Rose D. Les Neurobranchés. Épidémiologie de l'insomnie. 2004.
<http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/epidemio.html>
Dernière mise à jour : 30-12-08 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W11. Santé publique France. Statista. Proportion of French people who suffer from chronic insomnia in France in 2017, by age and gender. 2019.
<https://www-statista-com.ressources.univ-poitiers.fr/statistics/982888/chronic-insomnia-by-age-gender-france/>
Dernière mise à jour : 12-06-19 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W12. Rose D. Les Neurobranchés. L'insomnie transitoire. 2004.
<http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/insomtransit.html>
Dernière mise à jour : 30-12-08 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W13. Morin CM. Fondation Sommeil. Les différents types d'insomnie.
<https://fondationsommeil.com/les-differents-types-dinsomnie/>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W14. Bonin B. Studylib. Troubles du sommeil de l'adulte.
<https://studylibfr.com/doc/997633/troubles-du-sommeil-de-l-adulte>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W15. Réseau Morphée. Comment se crée une insomnie psychophysiologique. 2009.
<https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/insomniaque/insomnie-psychophysiologique>
Dernière mise à jour : 05-09-16 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W16. Rose D. Les Neurobranchés. Les insomnies chroniques. 2004.
<http://neurobranches.chez-alice.fr/sommeil/insomchron.html>
Dernière mise à jour : 30-12-08 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W17. Adrien J. Inserm - La science pour la santé. Insomnie. 2017.
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>
Dernière mise à jour : 01-09-17 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W18. Collège des Enseignants de Neurologie. CEN. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte. 2016.
<https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/troubles-du-sommeil-lenfant-ladulte>
Dernière mise à jour : 01-03-20 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W19. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. ameli.fr. Sommeil de l'enfant : une évolution par étapes, dès la naissance. 2018.
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-sommeil-enfant/sommeil-enfant-evolution-etapes>
Dernière mise à jour : 14-04-20 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W20. Réseau Morphée. Le sommeil de 0 à 18 ans. 2018.
<http://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W21. Challamel M, Louis J. Le sommeil, les rêves et l'éveil. Le sommeil de l'enfant, du nourrisson à l'adolescent.
<http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/enfant.php>
Date de dernière consultation : 04-05-20

- W22. Boivin D. Fondation Sommeil. Troubles du rythme circadien.
<https://fondationsommeil.com/troubles-du-sommeil/troubles-du-sommeil-frequents/troubles-du-rythme-circadien/>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W23. Pérémarty G. Sommeil et médecine générale. Jetlag ou décalage horaire du voyageur. 2011.
<http://www.sommeil-mg.net/spip/spip.php?article74>
Dernière mise à jour : 12-09-11 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W24. Léger D. Centre du Sommeil et de La Vigilance de l'Hôtel-Dieu. Le travail posté et le travail de nuit. 2015.
<http://www.sommeil-vigilance.fr/le-travail-poste-et-le-travail-de-nuit/>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W25. Réseau Morphée. Sommeil et travail. 2014.
<https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/troubles-rythme-circadien/sommeil-et-travail>
Dernière mise à jour : 10-10-16 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W26. Saemann M. Encyclopédie Larousse en ligne. Coupe du cerveau.
https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Coupe_du_cerveau/1001410
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W27. Société Chimique de France. Mélatonine.
<https://www.societechimiquedefrance.fr/melatonine.html>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W28. Best B. BEN BEST's HOME PAGE. Melatonin.
<http://www.benbest.com/nutrceut/melatonin.html>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W29. Simonneaux V. CNRS. La TSH, une hormone qui favorise la reproduction au printemps. 2013.
<http://archives.cnrs.fr/insb/article/443>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W30. Haroche A. Pro Aid Autisme. Enfin un consensus sur la mélatonine ! (DR Alexandre Haroche, Journal International de Médecine). Une utilisation possible pour les personnes autistes. 2017.
<http://proaidautisme.org/2017/12/19/enfin-un-consensus-sur-la-melatonine-dr-alexandre-haroche-journal-international-de-medecine-une-utilisation-possible-pour-les-personnes-autistes/>
Date de dernière consultation : 04-05-20
- W31. Vidal. eVIDAL. CIRCADIN 2 mg cp LP. 2019.
https://evidal-vidal-fr.ressources.univ-poitiers.fr/medicament/html/83685/circadin_2_mg_cp_lp.html
Dernière mise à jour : 19-03-20 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W32. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. L'ANSM rappelle le cadre réglementaire concernant la réalisation de préparations à base de mélatonine - Point d'Information. 2018.
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine-Point-d-Information>
Date de dernière consultation : 04-05-20

- W33. Paitraud D. eVIDAL. Compléments alimentaires de mélatonine : l'ANSES met en garde sur de possibles risques et s'interroge. 2018.
https://evidal-vidal-fr.ressources.univ-poitiers.fr/actualites/details/id:22669/permalink:complements_alimentaires_de_melatonine_l_anses_met_en_garde_sur_de_possibles_risques_et_s_interroge/
 Date de dernière consultation : 04-05-20
- W34. Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. JORF n°130, 7 juin 1990, p. 6665.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000022235855>
 Dernière mise à jour : 10-07-19 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W35. Arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses. JORF n°0231, 5 oct 2011, p. 16842.
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/9/23/ETSP1125961A/jo/texte>
 Dernière mise à jour : 06-10-11 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W36. Arrêté du 8 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. JORF n°0213, 15 sept 2015, p. 16153.
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/9/8/AFSP1521295A/jo/texte>
 Dernière mise à jour : 16-11-15 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W37. Décision n° 397644 du 31 mars 2017 du Conseil d'Etat statuant au contentieux. JORF n°0084, 8 avr 2017.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034391056&categorieLien=id>
 Date de dernière consultation : 04-05-20
- W38. Paitraud D. eVIDAL. CIRCADIN (mélatonine) : désormais pris en charge dans le cadre d'une RTU en pédiatrie. 2016.
https://evidal-vidal-fr.ressources.univ-poitiers.fr/actualites/details/id:19687/permalink:circadin_melatonine_desormais_pris_en_charge_d_une_rtu_en_pediatrie/
 Date de dernière consultation : 04-05-20
- W39. Vidal Recos. eVIDAL. Insomnie de l'adulte.
https://evidal-vidal-fr.ressources.univ-poitiers.fr/recos/details/1619/insomnie_de_l_adulte/prise_en_charge#d1640e135
 Dernière mise à jour : 19-03-20 ; Date de dernière consultation : 04-05-20
- W40. Vidal. eVIDAL. SLENYTO 1 mg cp LP.
https://evidal-vidal-fr.ressources.univ-poitiers.fr/medicament/html/195490/slenyto_1_mg_cp_lp.html
 Dernière mise à jour : 03-04-20 ; Date de dernière consultation : 04-05-20

Divers

- D1. Derambure P. Régulations circadienne et homéostasique du sommeil [Présentation Powerpoint en ligne]. 2005.
http://www.sfrms-sommeil.org/IMG/pdf/TC1-2006-DERAMBURE_Regulation_sommeil.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D2. SFTG, HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale- Argumentaire. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: SFTG; 2006.

- D3. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soin - Maladie de Parkinson. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
- D4. Carriere J. Troubles du sommeil de l'enfant (et de l'adulte) [Cours en ligne]. 2008.
http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_43_le_sommeil_de_l-enfant.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D5. Sibertin-Blanc D, Vidailhet C, Purper-Ouakil D. Approche clinique des troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent [Cours en ligne]. 2008.
<http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module03/21.%20SOMMEIL%203-43.pdf>
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D6. Voisin T. Le sommeil du sujet vieillissant [Présentation Powerpoint en ligne]. 2017.
http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/2018/02_09/Sommeil-2017.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D7. Réseau Morphée. Le Sommeil des Seniors [Brochure]. Garches: Réseau Morphée; 2016.
https://reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/dlm_uploads/2016/05/Brochure-le-sommeil-des-se%CC%81niors-Re%CC%81seau-Morphe%CC%81e-2018-12-17.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D8. Derambure P. Les troubles du Rythme Veille-Sommeil [Présentation Powerpoint en ligne]. 2007.
http://www.sfrms-sommeil.org/documents/DIU2007/DIU2007-TC2-P._Derambure-Troubles_Rythme_V-S.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D9. Léger D, Metlaine A. Travail de nuit et travail posté [Présentation Powerpoint en ligne]. 2008.
http://www.sfrms-sommeil.org/documents/DIU2008/DIU2008_PC-Leger_Travail_poste.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D10. SFMT. Brochure d'information destinée aux personnes en travail posté et de nuit : Quelles précautions prendre pour sa santé ? [Brochure]. Rouen: SFMT; 2012.
http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/Reco_HAS_Travail_poste-Brochure_d_information_30-05-2012.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D11. Chivoret N. Les tumeurs pinéales de l'enfant : à propos d'une série de 101 patients et revue de la littérature. [Thèse d'exercice : Médecine humaine et pathologie]. [Nice]: Université Nice Sophia Antipolis. UFR Médecine; 2013, 151 p.
- D12. Dubreuil M. Mélatonine et récepteurs à mélatonine : implications en chronobiologie. [Mémoire bibliographique : Analyse et Modélisation des Systèmes Biologiques]. [Lyon]: Université Claude Bernard - Lyon 1; 2001, 30 p.
- D13. Claustrat B. Mélatonine [Support de Formation en ligne]. Paris: 2011.
http://www.sfrms-sommeil.org/IMG/pdf/Atelier-Melatonine-B-Claustrat_FMC_Chronobiologie_Paris_8avr11_protected.pdf
 Date de dernière consultation : 10-05-20
- D14. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Maisons-Alfort: Anses; 2018, 44 p.
- D15. Schaad N. Mélatonine et sommeil. Morges: Pharmacie Interhospitalière de la Côte; 2015.
<https://pharmpic.ch/files/user/Documents/Points-therapeutiques/Systeme-nerveux-central/Melatonine.pdf>
 Date de dernière consultation : 10-05-20

- D16. Bertrand M. La phytothérapie dans le traitement de l'insomnie. [Thèse d'exercice : Sciences pharmaceutiques]. [Metz]: Université de Lorraine; 2017, 150 p.
- D17. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour la mélatonine (Circadin®) dans le traitement de l'insomnie ? Bon usage du médicament. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf
Dernière mise à jour : 05-2014 ; Date de dernière consultation : 10-05-20
- D18. Haute Autorité de Santé. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Rapport d'élaboration. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

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

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

RESUME

Impact de la mélatonine sur le rythme veille/sommeil et sa place dans l'arsenal thérapeutique contre l'insomnie

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale, découverte pour la première fois en 1958 par Aaron Lerner. Elle est synthétisée quasiment exclusivement la nuit et permet de réguler notre rythme circadien veille/sommeil. Son taux de sécrétion varie énormément, notamment selon l'âge et les saisons. De plus, son impact sur les individus est très inégal puisque les effets de la mélatonine exogène sont plus ou moins marqués selon l'utilisateur. La mélatonine est donc une hormone majeure puisque le sommeil est indispensable pour être en bonne santé. Toutefois, les troubles du sommeil dans la population sont nombreux et même s'ils sont mieux pris en charge qu'il y a quelques années, il y a encore du chemin à faire. En effet, trop peu de patients consultent exclusivement pour un trouble du sommeil, qui parfois dure depuis plusieurs années.

La mélatonine exogène est un puissant resynchroniseur de notre horloge biologique et donc serait un traitement potentiel pour certains troubles du rythme circadien du sommeil. Elle pourrait également être une alternative ou un complément thérapeutique dans le traitement de l'insomnie, dont la prise en charge habituelle utilise la thérapie cognitive et comportementale. Son utilisation permettrait d'obtenir des résultats sur la latence d'endormissement, la durée et l'efficacité du sommeil. Mais les véritables atouts de la mélatonine sont peut-être ses effets indésirables moindres que ceux des autres hypnotiques, tout du moins à court terme, et son potentiel dans le sevrage de ces hypnotiques.

Mots clés : mélatonine, sommeil, rythme circadien, troubles du sommeil, traitement, alternative thérapeutique

RESUME

Impact de la mélatonine sur le rythme veille/sommeil et sa place dans l'arsenal thérapeutique contre l'insomnie

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale, découverte pour la première fois en 1958 par Aaron Lerner. Elle est synthétisée quasiment exclusivement la nuit et permet de réguler notre rythme circadien veille/sommeil. Son taux de sécrétion varie énormément, notamment selon l'âge et les saisons. De plus, son impact sur les individus est très inégal puisque les effets de la mélatonine exogène sont plus ou moins marqués selon l'utilisateur. La mélatonine est donc une hormone majeure puisque le sommeil est indispensable pour être en bonne santé. Toutefois, les troubles du sommeil dans la population sont nombreux et même s'ils sont mieux pris en charge qu'il y a quelques années, il y a encore du chemin à faire. En effet, trop peu de patients consultent exclusivement pour un trouble du sommeil, qui parfois dure depuis plusieurs années.

La mélatonine exogène est un puissant resynchroniseur de notre horloge biologique et donc serait un traitement potentiel pour certains troubles du rythme circadien du sommeil. Elle pourrait également être une alternative ou un complément thérapeutique dans le traitement de l'insomnie, dont la prise en charge habituelle utilise la thérapie cognitive et comportementale. Son utilisation permettrait d'obtenir des résultats sur la latence d'endormissement, la durée et l'efficacité du sommeil. Mais les véritables atouts de la mélatonine sont peut-être ses effets indésirables moindres que ceux des autres hypnotiques, tout du moins à court terme, et son potentiel dans le sevrage de ces hypnotiques.

Mots clés : mélatonine, sommeil, rythme circadien, troubles du sommeil, traitement, alternative thérapeutique