

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

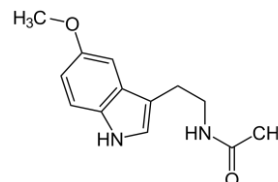
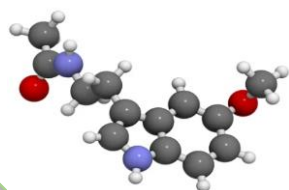
UNIVERSITE SAAD DHLEB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THEME

La mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil



Thèse d'exercice de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2022

Présenté par :

- ❖ AGUENINI Asmaa
- ❖ AIT AMER MEZIANE Dhahbia

Devant le jury :

- ❖ Présidente : Dr. BENHAMIDA.S Maître assistante Hospitalo-universitaire en Pharmacologie
- ❖ Examinatrice : Pr. BENGUERGOURA.H Maître de conférence en Chimie
- ❖ Promotrice : Dr. KHADER.N Maître assistante en Biophysique Pharmaceutique

REMERCIEMENT:

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu, le tout puissant et miséricordieux, le très Haut, le très Grand, le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail, qui nous a inspiré et guidé dans le bon chemin, nous lui devons ce que nous sommes devenues, merci *ALLAH*.

Nous exprimons par la suite nos profondes gratitude et respectueuses reconnaissances à notre chère promotrice *Dr. KHADER.N* pour sa bonne volonté d'accepter de nous encadrer et pour tous les conseils qu'elle nous prodigués, merci pour votre patience et compréhension tout au long de ce projet.

Un grand merci au *Dr. BEN HAMIDA.S* pour sa précieuse collaboration, ses qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Merci aussi pour l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à notre travail en acceptant de prendre part à ce jury.

Nous voudrions remercier *Professeur BENGERGOURA.H* qui nous fait l'honneur d'être parmi nous. Merci d'avoir accepté de juger ce modeste travail.

Nous remercions également *Professeur Abdi* pour le meilleur accueil qu'elle nous a réservé durant toute la période d'internat.

Un grand merci à *Dr. MAHFOUD.M* pour sa disponibilité, ses conseils éclairés, sa bienveillance et ses efforts pour réussir notre internat.

Enfin, merci à toutes les personnes qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à notre formation médicale, académique et personnelle.

DEDICACE 1

A mes chers parents

L'homme, mon précieux offre de dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Mr. AGUENINI Chabane.

La femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui m'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère Mme. ELKACHBOUR Fatima Zahraa.

Que ce travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières, J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves, que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mon mari Abderrahim, qui m'a donné tout son amour ainsi que toute son attention durant mes années d'études, merci d'être toujours là pour m'encourager et me soutenir.

A ma chère sœur Amina pour son amour, son encouragement, son soutien moral et financier au long du mon parcours, que dieu vous bénisse, vous étiez toujours ma source d'espoir et de motivation.

A ma chère sœur Teldja pour leurs encouragements, leur aide et soutien durant mon parcours, que dieu vous protège, et vous offre la chance et le bonheur.

A Mon cher frère Ismail pour son appui, son encouragement, et pour tous ses précieux conseils qui m'ont donné de la force pour avancer, que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé.

A mes neveux Anis, Mondir, Adem, Housseem, Ibrahim, Akram, Yahia, Ishak, et mes nièces Ritaj et Ranim, je vous aime énormément merci pour les moments de joie qu'on partage ensemble

A ma copine Meriem qui m'a toujours encouragé

A Nawel chère amie avant d'être binôme pour leur soutien et encouragement, sa patience tout au long de ce travail.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

Asmaa

DEDICACE 2 :

A la mémoire de mon très cher grand père Mouloud et ma très chère grande mère Fatima qui ont toujours espéré me voir à la hauteur et réussir dans la vie.

A ma très chère grande mère, pour tes leçons de vie, pour l'amour et la sagesse que tu m'avais transmise, que dieu te préserve pour nous.

A mon papa, Mr. AIT AMER MEZIANE Belaid : Mon repère, mon pilier, sans toi je ne serai jamais arrivée jusqu'ici. Tu m'as toujours soutenu et accompagné dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Tu m'as permis de réaliser des études passionnantes. Je sais que c'est mon bonheur et mon épanouissement qui feront toujours ta joie. Je m'appliquerai à cela au travers de ce métier.

A ma mère, Mme AIT ALI SAID Nora : Tu m'as doté d'une éducation digne, inculqué le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. En témoignage reconnaissant de tes sacrifices, de ton soutien indéfectible qui n'a jamais manqué depuis mon 1er jour d'école, du stress que vous avez enduré avec moi tout au long de mes études, aujourd'hui je suis ta petite pharmacienne.

A ma très chère sœur Lyna, pour ton amour, tes encouragements, tes messages affectueux. Merci de m'avoir accompagné et rassuré pendant chaque période de révision et tout au long de mes études, tu es la meilleure.

A Mon très cher frère Marek, tu m'as servi inconditionnellement, m'a renforcé et m'a encouragé, toi qui a rêvé que ce jour soit réalité. Tel un phare, tu m'aidais constamment à retrouver le bon chemin, je ne saurais exprimer la grande affection que je te porte.

A mon frère jumeau Ilyes, tu as été toujours l'exemple du calme et de sagesse, tu es toujours là pour me soutenir, me reconforter et me faire décompresser tout au long de mon parcours, pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, je suis chanceuse de t'avoir comme frère.

A Dr. OULD AMER MOHAMMED, appart que tu es l'époux de ma sœur, pour m'avoir encouragé à faire mieux et à poursuivre mon chemin.

A mes deux neveux Omar Farouk, Idris Abd el ilah, vous êtes le plus beau cadeau que ma sœur puisse m'offrir, vs êtes ma source de joie et d'inspiration, je vs aime très fort.

A toute ma famille, pour leur présence.

A l'ensemble de mes collègues et mes amis, pour tous ces moments passés ensemble, Pour tous ces instants de vie, de rire et de bonheur.

A ma chère amie Asma, pour son sérieux et sa patience, tu es vraiment un exemple de volonté et de sincérité.

Enfin, J'ai une pensée chaleureuse à toutes les personnes victimes d'injustices, les peuples opprimés et les personnes qui luttent contre la maladie.

Nawel

SOMMAIRE

DEDICACE 1

DEDICACE 2

REMERCIEMENT

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES FIGURES	i
LISTE DES TABLEAUX	iii
LISTE DES SCHEMAS	iv
LISTE DES ABREVIATIONS	v
INTRODUCTION GENERALE	01

CHAPITRE I : LE SOMMEIL

I.1. Le cycle de sommeil.....	04
I.1.1. Définition de sommeil.....	04
I.1.2. Physiologie de sommeil.....	04
I.1.2.1. Neuro-anatomie de sommeil.....	04
I.1.2.2. Architecture de sommeil.....	06
a- sommeil lent.....	06
b- sommeil paradoxal.....	08
I.1.2.3. Régulation de Cycle veille-sommeil.....	09
a- Régulation circadienne.....	09
b- Processus homéostatique.....	10
c- Marqueurs circadiens et homéostatiques.....	11
d- Evaluation de déséquilibre du processus circadien et homéostasique.....	13
I.1.2.4. Mécanisme d'endormissement.....	14
a- Bascule veille / sommeil.....	14
b- Bascule sommeil lent / sommeil paradoxal.....	14
I.2. Les variations physiologiques.....	14
I.2.1. Selon l'âge.....	14
I.2.1.1. Chez le nouveau-né.....	14
I.2.1.2. Chez le nourrisson.....	15
I.2.1.3. Chez l'enfant.....	16
I.2.1.4. Chez l'adolescent.....	17
I.2.1.5. Chez l'adulte.....	17
I.2.1.6. Chez le sujet âgé.....	18
I.2.2. Selon le sexe.....	19
I.2.2.1. Chez la femme.....	19
I.2.2.2. Chez l'homme.....	20
I.3. Le rôle de sommeil.....	20
I.3.1. Sommeil et croissance.....	21

I.3.2. Sommeil et la maturation cérébrale.....	21
I.3.3. Sommeil et mémorisation.....	22
I.3.3.1. Sommeil et mémoire procédurale.....	22
I.3.3.2. Sommeil et mémoire épisodique.....	22
I.3.4. Sommeil et métabolisme énergétique.....	23
I.3.5. Sommeil et immunité.....	24

CHAPITRE II : LES TROUBLES DU SOMMEIL

II.1. Les troubles du sommeil.....	26
II.1.1. Définition.....	26
II.1.2. La classification internationale des troubles de sommeil.....	26
II.1.2.1. Les insomnies.....	27
II.1.2.1.1. Définition.....	27
II.1.2.1.2 - La classification des insomnies.....	27
a- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate.....	28
b- Insomnies d’ajustement ou aigue.....	28
c- Insomnies chroniques.....	29
d- Insomnies avec comorbidité.....	30
e- Insomnies médicamenteuses.....	30
II.1.2.2. Les troubles respiratoires du sommeil.....	31
a- Le syndromes d’apnées obstructives du sommeil (SAOS).....	31
b- Le syndrome d’apnées centrales du sommeil.....	32
c- Le syndrome d’hypoventilation du sommeil.....	33
II.1.2.3. Les troubles moteurs du sommeil.....	33
a- Le syndrome des mouvements périodiques du sommeil.....	33
b- Le syndrome des jambes sans repos.....	34
c- Le bruxisme nocturne.....	35
II.1.2.4. Les troubles centraux d’hypersomnolence.....	35
a- La narcolepsie.....	35
b- L’hypersomnie idiopathique.....	36
c- Le syndrome de Kleine-Levin.....	36
II.1.2.5. Les troubles du rythme circadien.....	37
a- Le retard de phase.....	37
b- L’avance de phase.....	37
c- Le rythme irrégulier.....	38
d- Le rythme en libre cours.....	38
e- Le travail posté.....	38
f- Le jet-lag.....	38
II.1.2.6. Les parasomnies.....	39
a- Survenant lors du sommeil lent profond.....	39
b- Survenant lors du sommeil paradoxal.....	40
II.2. Les facteurs déclencheurs des troubles du sommeil.....	41
II.2.1. Les facteurs intrinsèques.....	41

II.2.1.1. La génétique.....	41
II.2.1.2. Secondaires à certaines pathologies.....	41
a- L'anxiété et le stress.....	41
b- La dépression.....	42
c- Les maladies cardiovasculaires.....	43
d- L'asthme et les maladies respiratoires.....	43
e- Le diabète.....	43
f- La maladie d'Alzheimer.....	44
g- L'épilepsie.....	45
h- Le trouble du spectre autistique (TSA) et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).....	45
i- Autres.....	46
II.2.2. Les facteurs extrinsèques.....	47
II.2.2.1. Le tabac et l'alcool.....	47
II.2.2.2. La lumière artificielle et Champs électromagnétiques.....	47
II.2.2.3. L'alimentation.....	49
II.2.2.4. L'endroit et la position d'endormissement.....	49
II.2.2.5. Le bruit.....	50
II.2.2.6. Les Substances actives.....	51
a- Substances non médicamenteuses.....	51
b- Substances médicamenteuses.....	52
II.3. La désynchronisation de l'horloge biologique : impacts sur la santé publique.....	53

CHAPITRE III : LA MELATONINE

III.1. L'Histoire.....	55
III.2. L'Origine (aliments contenant de la mélatonine).....	55
III.3. La Biosynthèse et structure chimique.....	56
III.4. La pharmacocinétique.....	57
III.5. La pharmacodynamie.....	58
III.6. La distribution.....	59
III.7. Le Métabolisme /catabolisme.....	59
III.8. Les variations de la sécrétion de mélatonine.....	60
III.8.1. Régulation de sécrétion par lumière (axe rétino_hypothalamo_hypophysaire).....	60
III.8.2. Régulation de sécrétion par variations physiologique.....	61
III.8.2.1. Selon l'âge.....	61
III.8.2.2. Selon le sexe.....	62
III.9. Le mécanisme d'action.....	63
III.9.1. Les récepteurs mélatoninergiques.....	63
III.9.1.1. Découverte et nomenclature.....	63
III.9.1.2. Structure des récepteurs.....	64
III.9.1.3. Localisation des récepteurs.....	65
a- Au niveau de tissus périphériques.....	65
b- Au niveau central.....	65
III.9.1.4. Signalisation des récepteurs.....	66

a- Signalisation du récepteur MT1.....	66
b- Signalisation du récepteur MT2.....	66
c- Signalisation du récepteur MT3.....	67
III.9.1.5. Régulation des récepteurs.....	67
III.9.1.6. Implication physiologique des récepteurs mélatoninergiques.....	67
III.10. Rôles de la mélatonine endogène.....	68
III.10.1. Un effet synchroniseur.....	68
III.10.2. Un effet chronobiotique.....	69
III.10.3. Un effet hypnotique.....	70
III.10.4. Un effet anti oxydant.....	70
III.10.5. Un effet anticancéreux.....	70
III.10.6. Un effet régulateur de température corporelle.....	70
III.10.7. Un effet immunomodulateur.....	71
III.10.8. Un effet sur la reproduction.....	71
III.10.9. Un effet sur le système cardiovasculaire.....	72

CHAPITRE IV : LA MELATONINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU SOMMEIL

IV.1. Historique.....	74
IV.1.1. De la prise en charge des troubles de sommeil.....	74
IV.1.2. De développement de la mélatonine exogène.....	76
IV.2. L'interaction de la mélatonine exogène avec le système mélatoninergique endogène....	77
IV.3. Les spécialités pharmaceutiques à base de mélatonine.....	78
IV.3.1. Statut réglementaire et allégations.....	80
IV.3.1.1. En Algérie.....	80
IV.3.1.2. A l'étranger.....	81
IV.3.2. Les médicaments.....	81
IV.3.2.1. Représentations des médicaments disponibles dans le marché mondial....	81
IV.3.2.2. Comparaison entre le marché mondiale et le marché algérien.....	83
IV.3.3. Les compléments alimentaires.....	83
IV.3.3.1. Vision globale sur la disponibilité des compléments alimentaires à base de médicaments dans le marché mondial.....	84
IV.3.3.2. Représentations des compléments alimentaires disponibles sur le marché algérien.....	85
IV.4. Le rôle de mélatonine exogène dans la prise en charge des troubles du sommeil.....	89
IV.4.1. La mélatonine dans la prise en charge de l'insomnie.....	91
IV.4.1.1. Dans l'insomnie aigüe.....	91
a- Chez l'enfant et l'adolescent.....	91
b- Chez l'adulte.....	91
c- Chez la personne âgée.....	92
IV.4.1.2. Dans l'insomnie chronique.....	93
a- Chez l'enfant et l'adolescent.....	93
b- Chez l'adulte.....	95

c- Chez la personne âgée.....	96
IV.4.2. La mélatonine dans la prise en charge des troubles du rythme circadien.....	97
IV.4.2.1. Dans le syndrome de retard de phase.....	98
IV.4.2.2. Dans le syndrome d'avance de phase.....	99
IV.4.2.3. Dans le rythme irrégulier.....	99
IV.4.2.4. Dans le syndrome hypernéctémral ou en cours libre.....	100
IV.4.2.5. Dans le travail posté.....	101
IV.4.2.6. Dans le syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou syndrome jet-lag.....	101
IV.4.3. La mélatonine dans la prise en charge Les troubles centraux d'hypersomnolence.....	102
IV.4.4. La mélatonine dans la prise en charge des parasomnies.....	103
IV.4.5. La mélatonine dans la prise en charge des trouble moteurs et respiratoire du sommeil.....	103
IV.5. Toxicité et tolérance.....	103
IV.6. Les interactions médicamenteuses.....	104
IV.6.1. Interactions pharmacocinétiques.....	104
IV.6.2. Interactions pharmacodynamiques.....	105
IV.7. Les contres indications.....	105
IV.8. Les effets indésirables.....	106
IV.9. Médication à l'officine et conseils.....	107
IV.9.1. Rôle de pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles du sommeil.....	107
IV.9.2. Conseils à donner au comptoir par le pharmacien d'officine à propos les spécialités pharmaceutiques à base de mélatonine.....	109
IV.9.2.1. Pour choisir le dosage approprié de mélatonine.....	109
IV.9.2.2. Pour choisir la forme de dispensation de mélatonine.....	110
IV.9.2.3. Pour choisir si l'on délivre un CA avec mélatonine seule ou en associations.....	110
IV.10. Actualités médiatiques et polémiques : vers un meilleur encadrement des spécialités à base de mélatonine.....	111
IV.11. Rappel sur les règles d'hygiène du sommeil.....	114
CONCLUSION.....	116
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	I
ANNEXES.....	XX

RESUME

ABSTRACT

المخلص

Liste des Figures

Figure 1 : Les circuits cérébraux de sommeil et vigilance, d'après M. Peplow.

Figure 2 : Les Circuits neurochimiques qui régulent le sommeil.

Figure 3 : Illustration des ondes cérébrales enregistrées par électroencéphalographie chez un jeune adulte au fur et à mesure de l'approfondissement de son sommeil.

Figure 4 : Model homéostatique et circadien selon Borbely et al 1982.

Figure 5 : l'évolution de la pression homéostatique de sommeil au décours du temps et à droite est représentée la propension circadienne au sommeil en fonction du cycle naturel de l'homme.

Figure 6 : Mélatonine et rythmes circadiens.

Figure 7 : Notre température corporelle en fonction du rythme circadien.

Figure 8 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol (d'après Touitou et coll 1984).

Figure 9 : La durée moyenne de sommeil sur 24h chez le bébé de la naissance à 3 ans.

Figure 10 : Déroulement temporel d'une nuit de sommeil (Hypnogramme).

Figure 11 : Hypnogramme d'un sujet adulte.

Figure 12 : Hypnogramme d'un sujet âgé.

Figure 13 : Qualité du sommeil pendant la grossesse.

Figure 14 : Développement du cerveau dans les premières semaines.

Figure 15 : Synthèse des relations entre sommeil et mémoire au fil de la vie.

Figure 16 : L'évolution de l'insomnie.

Figure 17 : Les apnées : arrêts du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes.

Figure 18 : Les hypopnées : diminution de l'amplitude respiratoire d'au moins 50% pendant plus de 10 secondes.

Figure 19 : Hypnogramme Normal et au cours d'une dépression sévère.

Figure 20 : Relations physiopathologiques entre diabète et SAS.

Figure 21 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de mélatonine.

Figure 22 : Localisation de la glande pinéale sur une coupe sagittale du cerveau humain.

Figure 23 : Biosynthèse de la mélatonine.

Figure 24 : Comparaison entre le profil plasmatique de mélatonine de deux individus.

Figure 25 : Les différents voies métaboliques de la mélatonine.

Figure 26 : Influence de la lumière sur la régulation d'horloge biologique, adapté de Balnacio et al 2015.

Figure 27 : Taux plasmatique de la mélatonine au cours de la vie.

Figure 28 : Taux de mélatonine selon le cycle menstruel.

Figure 29 : Superposition des récepteurs MT1 et MT2 et leur séquence en acides aminés.

Figure 30 : Représentation schématique d'un récepteur couplé aux protéines G.

Figure 31 : Représentation des voies de signalisation couplées aux MT1 et MT2.

Figure 32 : La mélatonine : synchroniseur interne.

Figure 33 : Les liens entre la température corporelle et la mélatonine.

Figure 34 : La plante de Papaver Somniferum.

Figure 35 : La structure chimique de : 1_ méthaqualone 2_ glutéthimide.

Figure 36 : Extraction de mélatonine selon RIETER 1995.

Figure 37 : L'effet de l'administration de la mélatonine sur l'horloge centrale.

Figure 38 : Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie.

Figure 39 : Exemples de compléments alimentaires à base de mélatonine dans le monde.

Figure 40 : Algorithme de prise en charge des troubles du sommeil.

Figure 41 : Le cycle de base du la TCC.

Figure 42 : Diagramme décisionnel de l'insomnie chronique du sujet âgé.

Figure 43 : L'effet d'administration de la mélatonine en fin d'après-midi.

Figure 44 : Les conséquences d'administration de la mélatonine le matin.

Figure 45 : Répartitions des types des effets indésirables en nutrovigilance pour la mélatonine (résultats d'une étude faite par l'Anses en 2016).

Figure 46: Besoins en sommeil selon les tranches d'âge.

Figure 47 : Exemple d'un site (Ezin-Algérie.com) vendant la mélatonine.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les caractéristiques des stades du sommeil lent.

Tableau 2 : Les principales classes des troubles de sommeil selon l'American Academy of Sleep Medicine 2006.

Tableau 3 : Critères diagnostiques des troubles d'insomnie chez l'adulte selon le DSM-5.

Tableau 4 : Les distinctions essentielles entre les MPMS et le SJSR.

Tableau 5 : Explication des différentes formes d'hypersomnies.

Tableau 6 : Analyse rétrospective réalisée sur une base de données de 477 enfants avec TSA, ayant un trouble de sommeil, (d'après Mayes et al. 2009).

Tableau 7 : Teneur en mélatonine de quelques aliments.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des médicaments à base de mélatonine dans le monde.

Tableau 9 : Les compléments alimentaires à base de mélatonine en Algérie.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des principales substances actives ayant des interactions pharmacocinétiques avec la mélatonine.

Liste des schémas

Schéma 1 : Présentation des deux stades du sommeil du nourrisson.

Schéma 2 : La localisation des récepteurs mélatoninergiques au niveau périphérique.

Schéma 3 : La localisation des récepteurs mélatoninergiques au niveau central.

Schéma 4 : Présentation des deux formes de libération de la mélatonine.

Schéma 5 : Le Système de délivrance des médicaments (SDM) à vitesse de libération contrôlée.

Schéma 6 : Types de libération prolongée.

Schéma 7 : Les catégories des gens dont la prise de MLT est déconseillée.

Schéma 8 : Les catégories des gens dont la prise de MLT est de préférence précédée par un avis médical.

Schéma 9 : L'interrogatoire du patient dans le but d'orienter la prise en charge.

Schéma 10 : Le choix du dosage approprié de MLT.

Schéma 11 : Le choix de forme de dispensation de mélatonine.

Schéma 12 : Les possibilités de prise de la mélatonine, seule ou en association.

Liste des abréviations

AC : Adénylate Cyclase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Adénosine mono phosphate

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

AOL : Activité à ondes lentes

AOS : Apnée obstructive du sommeil

BZD : Benzodiazépines

CA : Complément alimentaire

CAP : Cyclic alternating pattern

CREB : cAMP-response element-binding

DL50 : Dose létale médiane

DLMO: Dim light melatonin onset

DTM : Dysfonctions temporo-mandibulaires.

EFSA: European Food Safety Authority

EHS : Electro Hyper sensibilité

ES : Efficacité de sommeil

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Gamma-aminobutyric Acid

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

GS: Protéine G stimulatrice

HAS : Haute Autorité de santé

HIOMT : Hydroxyindole-O-Méthyltransférase

ICSD: International classification of sleep disorders

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type A

IMC : Indice de masse corporelle

IP3 : Inositol 1,4,5-trisphosphate

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IUPHAR: International Union of Basic and Clinical Pharmacology

LH : Hormone lutéinisante

LI : Libération immédiate

LP : Libération prolongée

LS : Latence de sommeil

MPJS : Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil

MPMS : Mouvements périodiques des membres pendant le sommeil.

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NAT : N- Acétyltransférase

NE : Norépinephrine

OL : Ondes lentes

PIP2 Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate

PKA: Protéine kinase A

PKC : Protéine kinase C

PLC : Phospholipase C

POCS : Syndrome des Pointes ondes continues

PTX : Toxine pertussique

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RCPG : Récepteurs couplés à des protéines G membranaires

REM: Rapid eye movement

ROR: Retinoid-Orphan Receptor

RZR : Retinoic-Z Receptor.

SACS : Syndrome d'apnées centrales du sommeil

SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

SDM : Système de délivrance des médicaments

SFRMS : Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

SJSR : Syndrome de jambes sans repos

SKL : Syndrome de Kleine-Levin

SL : Sommeil lent

SLP : Sommeil lent profond

SNC : Système nerveux centrale

SP : Sommeil paradoxal

TCC : Thérapie comportementale et cognitive

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité

TM : Transmembranaire

TND : Troubles du neurodéveloppement

TSA : Troubles du spectre autistique

TTS : Temps total de sommeil

VLPO : Noyau Ventro-Latéral pré optique

INTRODUCTION :

“Souffrant d'insomnie, j'échangerais un matelas de plumes contre un sommeil de plomb.”
Pierre Dac

Le sommeil est un comportement vital et nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Nous passons d'ailleurs près d'un tiers de notre vie à dormir. Un bon sommeil est indispensable pour notre santé et notre bien-être physique et moral. Il joue un rôle sur la mémoire, l'apprentissage, l'immunité, le métabolisme et les fonctions cardiovasculaires.

Inversement, Il a été établi qu'un sommeil de quantité ou de qualité insuffisante a un impact négatif sur notre vie. En effet, une mauvaise hygiène de sommeil entraîne des conséquences considérables voire dramatiques tels que : les troubles de rythme circadien, les troubles moteurs et centraux, et les parasomnies, dont les insomnies sont les plus fréquents.

Auparavant, La prise en charge des patients souffrants de ces troubles se basait souvent sur la prescription d'hypnotiques, de tranquillisants et parfois même d'antidépresseurs à faible dose, jusqu'à la découverte de certains effets d'une hormone produite naturellement : La mélatonine.

Antioxydante, oncostatique, anti-âge et surtout à potentiel pouvoir hypnotique, cette hormone a suscité la curiosité des scientifiques qui ont accentué leurs recherches sur ses différentes propriétés pharmacologiques et révélé son efficacité dans certains troubles du sommeil.

Aujourd'hui, de très nombreuses spécialités à base de mélatonine sont commercialisées, mais sur quelle base se fait le choix de la spécialité la plus appropriée pour tel ou tel patient ? Quels sont les critères d'orientation ? Quels conseils pouvons-nous donner à nos patients pour avoir un meilleur sommeil ?

Notre thèse a pour objectif de préciser la place que peut occuper un apport en mélatonine dans l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des troubles de sommeil et aider l'équipe officinale à faire le point sur les caractéristiques des spécialités à base de mélatonine disponibles sur le marché afin de mieux orienter le patient.

Notre travail, qui est une étude théorique, comportera quatre chapitres. Dans la première partie, nous aborderons le sommeil, son architecture et ses nombreuses fonctions essentielles à l'organisme humain.

Dans la seconde partie, nous détaillerons la classification internationale des troubles de sommeil en définissant les facteurs déclencheurs de ces derniers.

Ensuite nous développerons la mélatonine pharmacologiquement, son mécanisme d'action, ses critères thérapeutiques, sa toxicité et ses interactions.

Nous montrerons également sa place dans la prise en charge des troubles de sommeil, sa commercialisation dans le marché algérien sous ses différentes formes (médicament ou complément alimentaire) en la comparant avec le marché international.

Enfin, nous clôturons ce travail par une vision future pour cette molécule avec une mise au point des règles d'hygiènes pour un bon sommeil.

Chapitre I :

Le sommeil

I.1. Le cycle de sommeil :

I.1.1. Définition de sommeil :

❖ *Comme définition scientifique :*

Le sommeil est un état récurrent de perte de conscience (mais sans perte de la réception sensitive) du monde extérieur, accompagnée d'une diminution progressive du tonus musculaire, survenant à intervalles réguliers. L'alternance veille-sommeil correspond à l'un des cycles fondamentaux chez les animaux appartenant au rythme circadien. Chez l'être humain, le sommeil occupe près d'un tiers de la vie en moyenne (1).

❖ *Médicalement :*

Le sommeil est un état physiologique nécessaire à l'homme pour être en bonne santé. En moyenne, un homme devrait dormir 8 heures par nuit, soit un tiers de sa journée, pour régénérer sa forme physique et mentale (2).

Le sommeil est caractérisé par des modifications physiologiques comme la sécrétion d'hormones spécifiques ainsi qu'une diminution du tonus musculaire, du rythme cardiaque, et de la température du corps. Comme toute activité corporelle, le sommeil est régi par le cerveau. Ce dernier présente une activité différente en fonction des cycles du sommeil (2).

I.1.2. Physiologie de sommeil :

Notre vie quotidienne est rythmée par les états de veille et de sommeil, deux états physiologiques fondamentaux. Le sommeil n'est pas continu, il est constitué de différents stades qui s'organisent de façon identique au cours de la nuit (3).

En effet, Le sommeil n'est pas une ligne droite entre le coucher et le réveil. Il se passe beaucoup de choses au niveau du cerveau et du corps au cours de la période de sommeil. Cette physiologie s'est d'abord attachée à comprendre les mécanismes de la veille, considérant le sommeil comme un phénomène purement passif. Puis, du fait de la découverte du sommeil paradoxal qui est défini comme la dernière étape de cycle de sommeil et nommé paradoxal parce que le tracé de l'électro-encéphalogramme EEG change tout d'un coup pour devenir paradoxalement très semblable à celui d'un sujet éveillé, le sommeil a été considéré comme un phénomène actif (4) (5).

I.1.2.1. Neuro-anatomie de sommeil :

Le sommeil est considéré depuis longtemps comme un phénomène passif, simple résultat automatique d'une privation d'influx sensoriel, le sommeil apparaît aujourd'hui comme une authentique forme d'activité du cerveau. Divers groupes de neurones interviennent dans les phénomènes du sommeil paradoxal. L'atonie musculaire, caractéristique de cet état, ne s'explique donc pas par un relâchement passif des muscles, mais par le blocage de certains «

motoneurons » de la moelle épinière par un inhibiteur relâché sous l'action de neurones du cerveau postérieur (5).

La régulation du sommeil a des bases neurales, autrement dit, le phénomène s'explique par l'activité d'un réseau complexe de neurones, localisé dans des aires différentes du cerveau. On a ainsi repéré un réseau responsable des ondes lentes, localisé dans le cerveau antérieur. Contrairement à ce que les savants ont longtemps cru, il n'y a donc pas un centre unique du sommeil ou de la veille. Ces phénomènes résultent d'une interaction complexe entre groupes de neurones, répartis au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral (5).

D'autre part, notre organisme produit des substances qui s'accumulent pendant la phase d'éveil et qui nous endorment. L'endormissement et le sommeil, le fait de se sentir fatigué, d'avoir la tête qui tombe et les yeux qui se ferment, cela dépend donc aussi de certaines molécules. Parmi elles, la sérotonine ou certaines petites protéines « hypnogènes » secrétées notamment par l'hypothalamus et capables d'inhiber les neurones du système d'éveil (5).

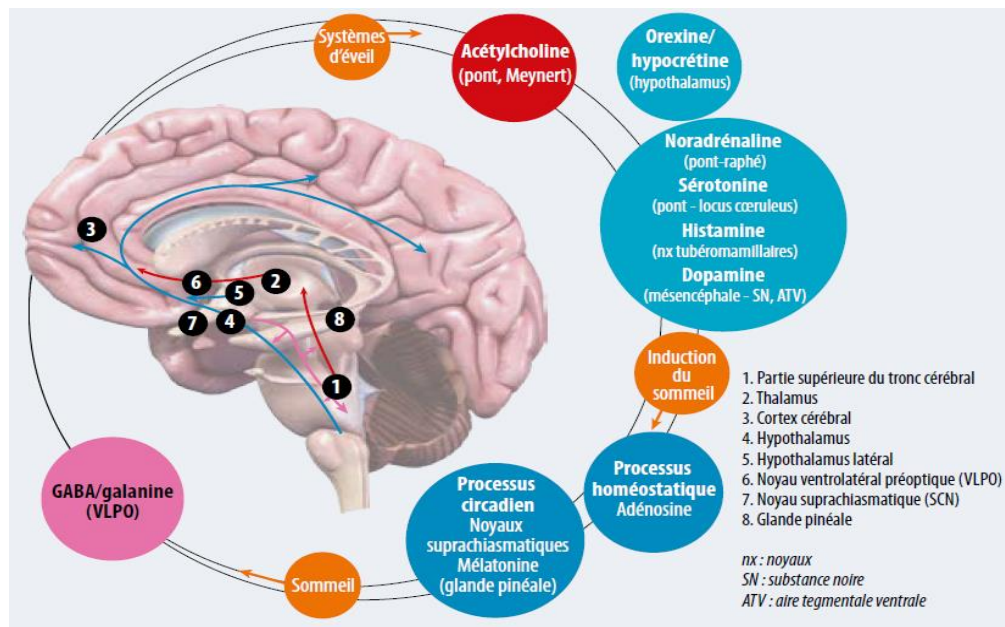


Figure 1 : Les circuits cérébraux de sommeil et de vigilance, d'après M. Peplow (6).

➤ Rôle du noyau ventrolatéral pré optique de l'hypothalamus antérieur :

Le noyau ventrolatéral pré optique de l'hypothalamus antérieur (VLPO) est un système majeur d'induction du sommeil. En s'activant, les neurones du VLPO (GABAergiques) inhibent le système d'éveil et favorisent le déclenchement et le maintien du sommeil. Au cours du sommeil à ondes lentes OL c'est à dire sommeil lent, la mesure de l'activité cellulaire montre que les neurones les plus actifs sont situés dans le VLPO. Les neurones du VLPO libèrent du GABA (neurotransmetteur inhibiteur du SNC) (6).

La destruction des neurones du VLPO entraîne une insomnie de longue durée (qui peut être fatale). Lorsque le VLPO est activé, il inhibe les systèmes d'éveil, l'individu est alors en

sommeil. À l'inverse, quand les systèmes d'éveil sont activés, ils inhibent le VLPO, on est alors en éveil (6).

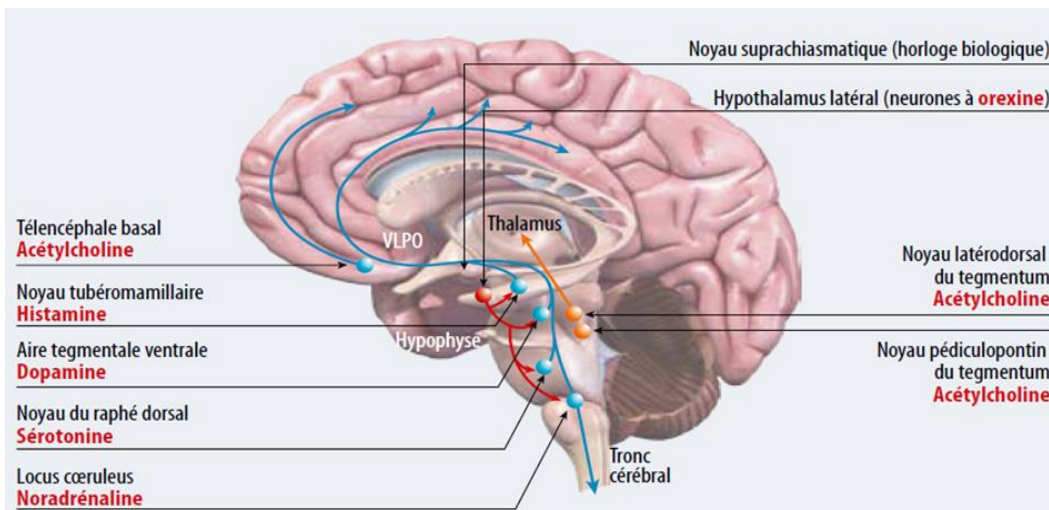


Figure 2 : Les Circuits neurochimiques qui régulent le sommeil (6).

I.1.2.2. Architecture de sommeil :

Dans l'ordre, l'endormissement et le sommeil lent léger conduisent au sommeil lent profond puis, en fin de cycle, après un retour au sommeil lent léger, le sommeil paradoxal apparaît (4).

Chaque nuit, le sommeil suit une répétition de cycles. Ces cycles sont divisés en 2 phases : le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Cependant, avant et après toute phase de sommeil, il y a une phase d'éveil (2).

a- Sommeil lent (SL) :

Il porte ce nom car il est caractérisé par des ondes lentes. Après une phase de transition (N1) appelé l'endormissement de quelques minutes, la phase de sommeil léger (N2) s'installe. Elle est suivie par une phase de sommeil progressivement plus profond (N3).

Tableau 1 : Les caractéristiques des stades du sommeil lent (6) (7) (8) (9).

Le stade d'endormissement N1 (6) (8).	Le stade du sommeil lent léger N2 (6) (8).	Le stade du sommeil lent profond N3 (6) (7) (8) (9).
<p>_ L'activité de cerveau ralentit et la respiration se fait plus profonde.</p> <p>_ La personne somnole, ses yeux bougent lentement.</p> <p>Se caractérise à l'EEG par une activité de faible amplitude, sa fréquence se varie entre [4-7] Hz.</p> <p>_L'activité électromyographique est réduite par rapport à l'éveil .</p>	<p>_ Sommeil léger ou conformé représente 50% du temps de sommeil, sa durée est environ 20 min.</p> <p>_ Le mouvement oculaire cesse.</p> <p>_ L'individu est encore sensible au monde extérieur, une sensation peut suffire à le réveiller.</p> <p>_ Il est reposant lors de la sieste.</p> <p>_ Il est caractérisé par 2 graphoéléments caractéristiques à l'EEG : le complexe K sous forme d'onde aiguë négative suivie d'une composante positive et d'une durée > 0,5 s. Et des fuseaux de sommeil sous forme un train net d'ondes sinusoïdales d'une fréquence [11-16] Hz durant au moins 0,5 s.</p>	<p>_ La personne est profondément endormie, le corps ne bouge pas.</p> <p>_ Il représente 20-25% du temps de sommeil total, il intervient en début de période de sommeil.</p> <p>_ La respiration et le cœur ont un rythme régulier.</p> <p>_ Il permet de récupérer le plus de la fatigue physique accumulée et éliminer les toxines au niveau cérébral.</p> <p>_ Le cerveau devient insensible au stimulations extérieures, il est difficile de se réveiller.</p> <p>_ Le réveil pendant cette phase donne la sensation de fatigue, pour lever en forme le matin il faut privilégier un éveil pendant le sommeil léger.</p>

Le SL est sous la dépendance de l'activation de la partie antérieure de l'hypothalamus (la région pré-optique), et de l'inhibition concomitante des structures impliquées dans l'éveil comportemental. Cette inhibition est liée :

- À l'activation des neurones de la région pré-optique qui utilisent comme neurotransmetteur de la galanine et du GABA (neurotransmetteur inhibiteur).
- À l'accumulation de certains facteurs comme l'adénosine qui s'accumule pendant la veille et diminue pendant le sommeil. Ces variations de concentration ont été observées en particulier au niveau de certains noyaux riches en neurones cholinergiques. L'inhibition des structures d'éveil va permettre au thalamus de modifier son fonctionnement qui devient alors oscillant, bloquant les influx sensoriels spécifiques. Ce fonctionnement thalamo-cortical va se traduire sur l'activité électrique cérébrale par des ondes lentes et des fuseaux (4).

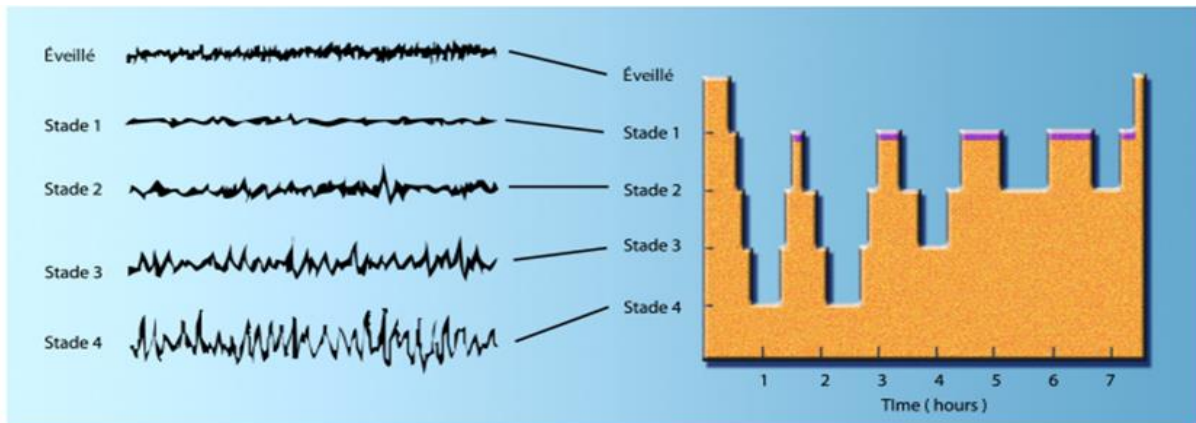


Figure 3 : Illustration des ondes cérébrales enregistrées par électroencéphalographie chez un jeune adulte au fur et à mesure de l'approfondissement de son sommeil (10).

Ce tracé illustre les ondes cérébrales enregistrées par électroencéphalographie (EEG) chez un jeune adulte au cours d'une nuit de sommeil. Au fur et à mesure de l'approfondissement de son sommeil, les ondes cérébrales deviennent de plus en plus lentes et amples. Tout au long de la nuit, le sujet passe plusieurs fois par ces différents stades, avec de brefs épisodes de sommeil paradoxal, au cours desquels le tracé EEG est similaire à celui de la veille (10).

b- Sommeil paradoxal (SP) :

La phase de sommeil paradoxal est la phase la plus courte et dure entre 15 et 20 minutes. On appelle parfois cette phase REM, c'est-à-dire Rapid Eye Movement, Bien que la personne soit endormie, le cerveau est paradoxalement très actif, d'où son nom de sommeil paradoxal. Elle est caractérisée par des mouvements oculaires rapides. À ce stade, la personne a une respiration et un rythme cardiaque irrégulier, ainsi qu'une température corporelle dérégulée. Pendant cette phase, le corps est totalement inerte. En revanche, le cerveau fonctionne à plein régime : les rêves dont vous êtes susceptibles de vous souvenir se produisent pendant le sommeil paradoxal (7) (8).

En effet, la paralysie des muscles est un système protecteur, permettant au dormeur de ne pas se lever pendant ses rêves. Ce stade, qui occupe 20 à 25 % de votre nuit et réparti sur de courtes périodes, permet de consolider les apprentissages moteurs de la journée. Le SP est caractérisé à l'EEG par des ondes "en dents de scie" d'une fréquence de 2 à 6 Hz. Il est normal d'avoir quelques éveils pendant sa nuit. L'éveil nocturne correspond à 5% du temps de sommeil total. On compte environ 4 à 5 phases de sommeil paradoxal par nuit, mais de durée inégale : la première phase est souvent très courte (une dizaine de minutes), alors que la dernière peut durer plus de 45 minutes. Ralenti à nouveau et un nouveau cycle de sommeil recommence (6) (7) (8) (9).

Le SP est sous la dépendance d'une double commande :

- Des neurones SP-on cholinergiques ou cholinocéptifs et sont situés au niveau bulbo-pontique.
- Des neurones SP-off aminergiques distribuées au niveau du tronc cérébral.

Cette double commande serait influencée par des facteurs hypnogènes synthétisés au niveau des structures hypothalamo-hypophysaires, transportés au niveau de la partie inférieure du tronc cérébral (noyau giganto-cellulaire). Ce déclenchement ne peut ne survenir qu'après une phase de sommeil lent où l'activité des neurones aminés ont été considérablement réduite. Cette activité est essentiellement sous la dépendance de l'acétylcholine (4).

I.1.2.3. Régulation de Cycle veille-sommeil :

Il existe deux mécanismes qui sous-tendent la régulation du cycle veille-sommeil. Ces deux processus sont conceptualisés dans le modèle de Borbely et al 1982 (11).

Le sommeil résulte de l'effet conjugué d'un processus circadien interne (qui module la pression de sommeil en fonction du temps) et d'un processus homéostatique externe qui dépend de la durée de veille ou de sommeil qui le précède. La pression homéostatique est liée à la privation de sommeil (12).

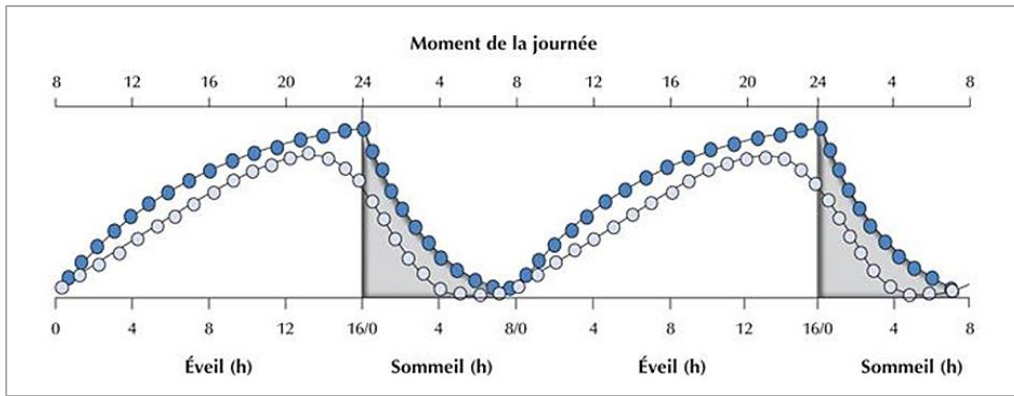


Figure 4 : Model homéostatique et circadien selon Borbely et al 1982 (12).

Cette figure présente un Modèle à deux processus de la régulation du cycle de veille-sommeil. Le processus circadien C (gris) oscille avec une phase d'environ 24 heures. Sa propension à l'éveil est maximale en fin de journée, après 12-14 heures d'éveil et minimale en fin de nuit, environ 1-2 heures avant le réveil. Le processus homéostatique de pression de sommeil (bleu) quant à lui augmente continuellement avec le nombre d'heures passés à l'éveil et dissipe de façon exponentielle pendant le sommeil, surtout durant le sommeil lent profond. L'interaction entre ces deux processus détermine la durée et la qualité du sommeil ainsi que de l'éveil (12).

a- Régulation circadienne :

Nous avons tous au sein de notre cerveau une horloge interne capable de réguler nos rythmes biologiques (l'alternance entre l'état de veille et le sommeil), c'est ce qu'on appelle le rythme circadien (7).

Cette horloge présente chez nous tous une spécificité : elle n'est pas naturellement "calée" sur 24 heures. En moyenne, notre horloge produit un cycle de 24H plus ou moins 15 minutes. D'où son nom de circadien (pour circum, "environ") (13).

En se basant sur l'expérience de Ralph et ses collaborateurs en 1990, elle démontre que le processus circadien est sous l'influence de notre horloge interne, appelée le noyau suprachiasmatique ; une petite structure de quelques 10 000 neurones, située au centre de notre cerveau (14).

Le rythme circadien contrôle un ensemble de paramètres tels que la température corporelle qui abaisse à son minimum durant la nuit qui a comme conséquence la diminution du métabolisme, la sécrétion de cortisol qui atteint son pic le plus élevé au petit matin et qui contribue à l'activation globale de l'organisme, C'est pourquoi nous nous sentons en pleine forme (7).

Les différents rythmes biologiques circadiens ne sont pas indépendants, ils sont liés les uns aux autres par de multiples liens. Lorsque notre vie est régulière, tous les rythmes sont harmonieusement synchronisés : on dit qu'il y a synchronisation des rythmes biologiques. Lorsque les horaires sont décalés, (comme lors du passage à l'horaire d'hiver ou d'été, ou comme lors du travail pendant la nuit), tous les rythmes circadiens ne vont pas s'adapter à la même vitesse au nouvel horaire, ils sont alors désynchronisés les uns par rapport aux autres : il y a désynchronisation. Cette désynchronisation se traduit par un état de malaise qui perturbe la qualité de la vigilance, du sommeil et la qualité de vie (15).

D'autre part la sieste s'intègre-t-elle aux rythmes circadiens, même si la mélatonine n'y joue aucun rôle, une sieste en après-midi peut s'intégrer à aux rythmes circadiens. Tout comme le sommeil pendant la nuit, la sieste redonne de l'énergie et accroît la concentration. Une sieste de courte durée (moins de 30 minutes) qui risque moins de perturber le cycle de sommeil normal qu'une sieste plus longue (16).

b- Processus homéostatique :

Contrairement à l'horloge biologique, qui est clairement localisée au niveau des noyaux suprachiasmatiques, la région anatomique qui régit les processus homéostatiques de régulation du sommeil n'est pas claire et serait très probablement diffuse (17).

Ce processus recherche à équilibrer le temps passé à l'éveil avec le temps passé à dormir. Le processus homéostatique correspond à l'accumulation du besoin de sommeil durant l'état de veille. Cette accumulation est aussi appelée pression homéostatique du sommeil. La propension au sommeil augmente donc avec la durée de la veille par l'accumulation de « pression », cette pression étant libérée au cours du sommeil (12).

De nombreuses hypothèses concernant le fondement neurochimique du processus homéostatique ont été émises. L'accumulation ou la déplétion d'une ou plusieurs molécules dans les cellules pourraient être à l'origine de l'accumulation du besoin de dormir c'est-à-dire de la pression homéostatique. Plusieurs molécules candidates potentielles ont été ainsi proposées, comme des interleukines et l'hormone de croissance, dans la théorie humorale de la régulation du sommeil. En fait, à l'heure d'aujourd'hui, la molécule candidate dont les effets sont les mieux documentés reste l'adénosine. Dans le prosencéphal basal, le niveau d'adénosine augmente pendant l'éveil et une administration d'adénosine dans cette région engendre le sommeil. Aussi, il a été démontré récemment que l'adénosine active des neurones promouvant le sommeil dans le noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus (17).

La façon dont les processus de régulation du sommeil et de la vigilance interagissent est encore mal comprise. Certains modèles contemporains dérivés de celui de Borbély postulent que les 2 processus sont indépendants et donc que leurs effets sont additifs. L'indépendance de ces 2 processus a été appuyée par des études de privation de sommeil chez les animaux où la réponse homéostatique demeure intacte lors de la lésion des noyaux supra chiasmatiques et donc de l'abolition de la rythmicité circadienne (17).

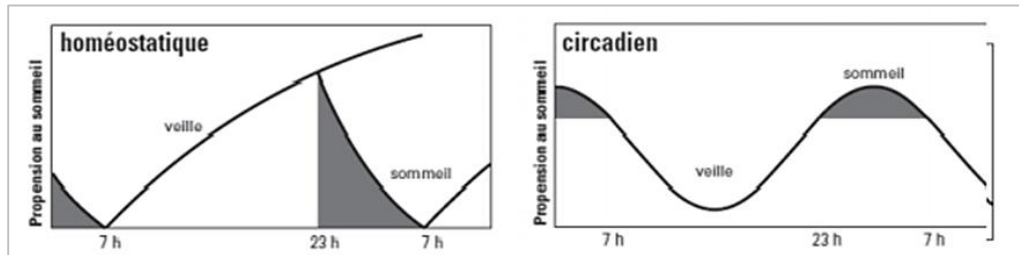


Figure 5 : l'évolution de la pression homéostatique de sommeil au décours du temps et à droite est représentée la propension circadienne au sommeil en fonction du cycle naturel de l'homme (18).

A gauche, cette figure présente l'évolution de la pression homéostatique de sommeil au décours du temps selon une alternance « normale » du rythme veille-sommeil. La pression augmente durant l'éveil entre 7h et 23h, et elle diminue durant le sommeil entre 23h et 7h. A droite est représentée la propension circadienne au sommeil en fonction du cycle naturel de l'Homme proche de 24 heures. La propension la plus faible se situe en cours d'après-midi alors que la plus forte en milieu de nuit (d'après BORBÉLY (2001) - Rémy Hurdie) (18).

c- Marqueurs circadiens et homéostatiques :

❖ Les Marqueurs circadiens :

Chez l'humain, l'oscillation circadienne de l'horloge biologique ne peut malheureusement pas être mesurée directement. Il faut donc utiliser des indices indirects de la rythmicité circadienne pour l'étude de la régulation du sommeil. Les marqueurs du processus circadiens sont des paramètres physiologiques dont la rythmicité d'environ 24 heures persiste en conditions constantes. À ce jour, trois marqueurs circadiens sont couramment utilisés comme indicateurs de l'horloge biologique chez l'humain : la sécrétion de mélatonine, la température corporelle et la sécrétion de cortisol (13).

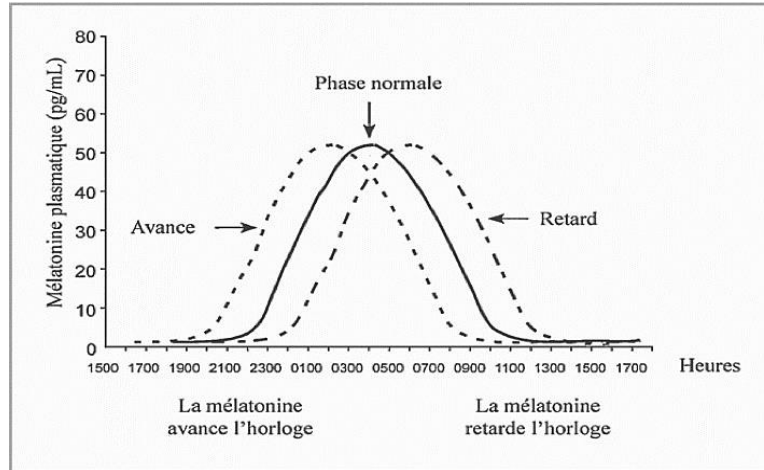


Figure 6 : Mélatonine et rythmes circadiens (19).

Le rythme de la sécrétion de mélatonine est considéré comme le meilleur marqueur circadien, surtout en raison de sa grande stabilité et de la robustesse de son rythme. La sécrétion de la mélatonine peut être mesurée dans le plasma, dans la salive ou encore via son métabolite dans l'urine. Un des marqueurs du rythme de sécrétion de la mélatonine couramment utilisé est l'heure du début de la sécrétion en soirée qui peut être évaluée à l'aide d'un seuil fixe ou d'une valeur relative à l'amplitude totale de la sécrétion (17) (13).

Pour sa part, le rythme de la température corporelle est sans doute le marqueur circadien le plus ancien en chronobiologie humaine. La température corporelle est élevée pendant la journée et basse pendant la nuit. Au départ, l'acrophase (l'heure du maximum) du rythme de température était utilisée comme marqueur. Cependant, depuis environ 20 ans, l'heure du minimum circadien de la température est favorisée. Le rythme de la température corporelle est une mesure particulièrement utile car elle suit de très près le rythme circadien de la propension à l'éveil. De plus, le minimum de la température pendant la nuit marque le point pivot de la courbe de réponse de phase à la lumière. Un problème notable perdure néanmoins avec la température car elle est modifiée par l'activité, le sommeil et la prise alimentaire. Bien qu'il soit possible de corriger l'influence du sommeil sur la mesure de la phase de la température, il semble que le rythme de température soit une mesure circadienne moins précise que celui de la sécrétion de mélatonine (13).

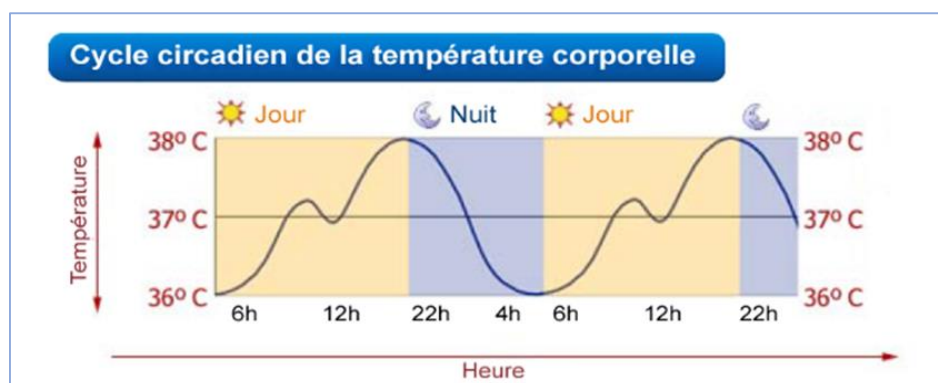


Figure 7 : note température corporelle en fonction du rythme circadien (20).

Le rythme de sécrétion du cortisol est un marqueur circadien relativement nouveau. La sécrétion de cortisol augmente pendant la nuit, atteint un maximum au lever, puis diminue par la suite au cours de la journée pour atteindre un minimum peu après le coucher. Bien que le rythme de sécrétion du cortisol soit un marqueur robuste en conditions constantes, son utilisation est limitée du fait de son association à la réponse au stress (21).

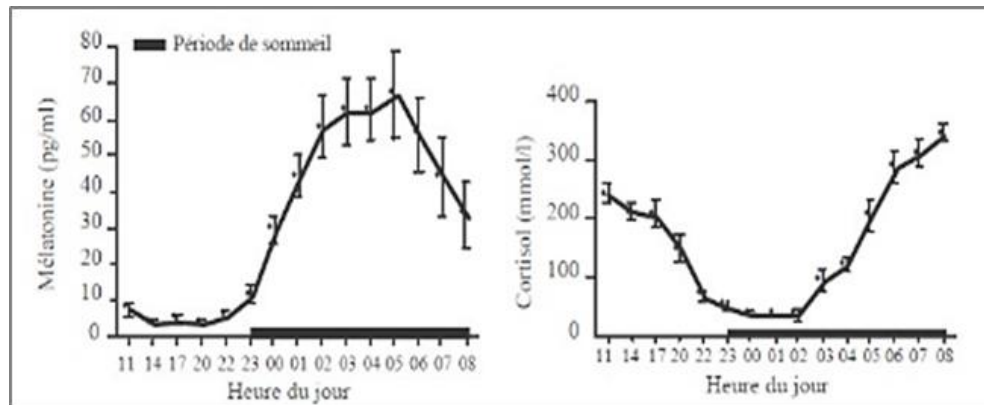


Figure 8 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol (d’après Touitou et coll 1984) (22).

❖ *Les marqueurs homéostatiques :*

Depuis l’élaboration du modèle de régulation du sommeil à deux processus, les modèles qui en découlent ont presque toujours utilisé les stades de sommeil lent profond (SLP, stades 3 et 4 de sommeil) et l’activité à ondes lentes (AOL ; entre 0.5-5 Hz) durant le sommeil lent comme index du processus homéostatique. Puisque ce processus contrôle l’intensité du sommeil en fonction de la durée de l’éveil, il va de soi que la quantité de SLP et d’AOL, indices de la profondeur du sommeil, constituent les piliers du modèle. En effet, les données de la littérature montrent bien que l’augmentation de la durée de l’éveil engendre une augmentation proportionnelle de la quantité de SLP et d’AOL mais aussi que, le SLP et l’AOL se dissipent au cours de la période de sommeil (17).

d- Evaluation de déséquilibre du processus circadien et homéostatique :

Une perturbation dans l’équilibre des processus circadiens et de pression de sommeil peut mener à des troubles du sommeil, de la somnolence et une baisse de la vigilance. Ainsi, les conséquences d’une privation de sommeil s’avèrent les plus néfastes en fin de nuit biologique, dans les alentours de 3 à 6 heures du matin (11).

Le rythme circadien affecte donc non seulement la qualité de sommeil, mais aussi notre niveau de fatigue et nos performances durant l’éveil (11).

Toute une série d’études ont pu mettre en évidence une certaine relation temporelle entre variations circadiennes de performances cognitives (tâches d’addition, d’attention soutenue ou encore de mémoire à court terme) et la fluctuation systématique de mesures physiologiques, considérée comme marqueur de la rythmicité circadienne (notamment la température corporelle et l’expression endogène de l’hormone mélatonine chez l’homme) (11).

I.1.2.4. Mécanisme d'endormissement :

La transition entre la veille et le sommeil, appelé endormissement, coïncide à un état anti-éveil, impliquant l'adénosine, la sérotonine et l'hypocrétine et fonctionnant comme une bascule entre le sommeil et la veille (20).

a- Bascule veille / sommeil :

L'éveil est la conséquence de deux mécanismes parallèles, l'inhibition du sommeil et l'activation neuronale généralisée. Le réseau d'éveil, une fois activé est entretenu par les stimulations internes et externes. L'arrêt des stimulations ne semble pas suffisant. L'endormissement est la résultante d'un mécanisme généré par l'éveil lui-même que l'on peut appeler système anti-éveil. En effet les neurones à sérotonine, en plus de leur participation au réseau de l'éveil, envoient des prolongements dans une région du cerveau antérieur (aire pré optique) qui synthétise une ou des substances qui, en bloquant le réseau de l'éveil, permettent au réseau du sommeil de fonctionner (24).

Le système anti-éveil est un processus de régulation prédictif. Il est situé à un carrefour stratégique contrôlant des fonctions vitales : thermorégulation, faim, reproduction, etc... Il intégrerait l'état fonctionnel de l'organisme et déclencherait le sommeil avant son épuisement, à un moment précis du nyctémère indiqué par l'horloge biologique (24).

b- Bascule sommeil lent / sommeil paradoxal :

L'existence d'un contrôle séparé du sommeil lent et du sommeil paradoxal suggère quelques spéculations en relation avec les fonctions prêtées à chaque état de sommeil. Ainsi, un exercice physique intense et une charge thermique élevée pendant l'éveil sont plutôt suivis par une augmentation du sommeil lent. Pour le sommeil paradoxal, sa durée est augmentée à la suite de situations nouvelles, inhabituelles, mettant en jeu la survie comme les séances d'apprentissage dans un labyrinthe ou le stress d'immobilisation de courte durée (24).

L'alternance sommeil lent-sommeil paradoxal semble avoir un support métabolique. Au cours du sommeil paradoxal, le cerveau consomme autant de glucose et d'oxygène que pendant l'éveil. La durée du rêve est ainsi dépendante des réserves énergétiques disponibles (24).

I.2. Les variations physiologiques :

I.2.1. Selon l'âge :

I.2.1.1. Chez le nouveau-né :

Le terme nouveau-né désigne un enfant de sa naissance jusqu'à ses 28 jours (25), leur sommeil diffère de celui de l'adulte en terme de durée moyenne de sommeil, de durée des cycles, de durée des phases de sommeil, mais également en terme de rythmicité des cycles et d'apparition de l'endormissement (26).

Le nouveau-né à terme a besoin en moyenne de 16 à 20 heures de sommeil par jour, découpées en cycle de sommeil. Ces cycles sont d'environ 60 minutes et sont constitués d'une période de sommeil agité (équivalent au sommeil paradoxal) au cours duquel les éveils sont très faciles. Cette période de sommeil agité est suivie d'une période de sommeil calme (équivalent au sommeil lent profond) beaucoup plus stable (26).

Le nouveau-né est d'abord sur un rythme dit « ultradien », au cours d'une journée il va passer par une succession de phases de sommeil de 3 à 4 heures, survenant aussi bien le jour que la nuit, suivies par des périodes d'éveil de durée plus brève, généralement quatre éveils nocturnes et quatre éveils diurnes. Cette organisation, qui ne distingue pas le jour et la nuit, persiste au moins deux à trois semaines après la naissance (26) (27).

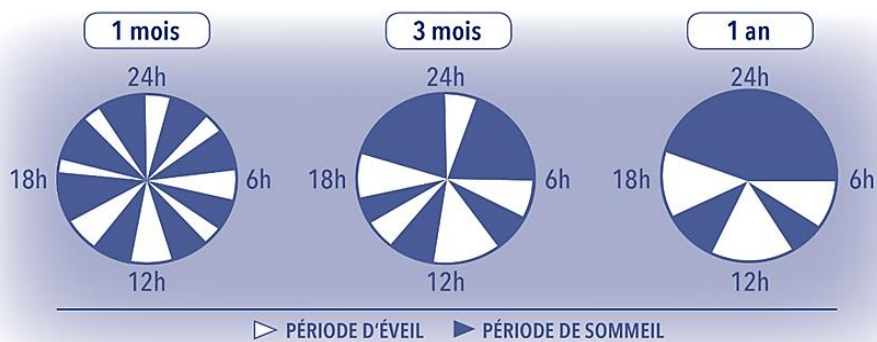


Figure 9 : La durée moyenne de sommeil sur 24h chez le bébé de la naissance à 3 ans (28).

A la naissance et lors des premières semaines de vie, le bébé ne fait pas encore ses nuits car son horloge biologique n'est pas encore réglée sur 24 h. L'interaction avec ses parents et les différents facteurs extérieurs vont l'aider à se caler progressivement sur un rythme jour/nuit. C'est pourquoi, les parents jouent un rôle important dans le sommeil de bébé (29).

I.2.1.2. Chez le nourrisson :

Le sommeil du nourrisson comprend aussi deux stades : le sommeil agité et le sommeil calme (27).

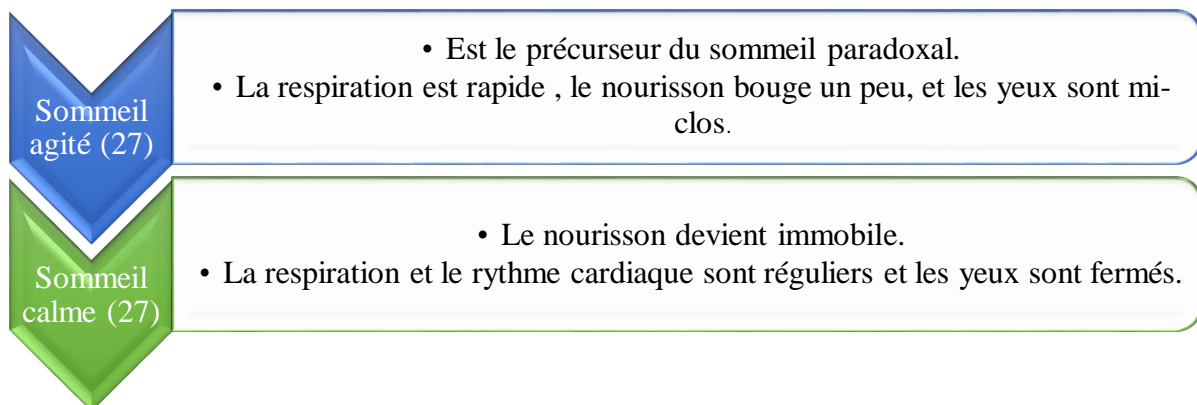


Schéma 1 : présentation des deux stades du sommeil du nourrisson (27).

Selon la « National Sleep Foundation », jusqu'à 3 mois, le bébé a besoin de 14 h à 17 h de sommeil par jour. En effet, Les rythmes circadiens, les fréquences cardiaques et respiratoires, de la température corporelle, du cortisol et de la mélatonine apparaissent après le deuxième mois et jouent un rôle dans l'installation de rythmes veille-sommeil stables. La sécrétion de l'hormone de croissance en première partie de nuit se met en place tandis que le sommeil lent profond s'installe en début de nuit (27) (29).

À 6 mois, les cycles de sommeil sont acquis. Ils durent environ 70 minutes pendant lesquelles se succèdent le sommeil lent léger, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal (27).

Entre 4 et 11 mois, le bébé dort environ de 12 à 15 heures sur 24, alors qu'à partir 12 mois, c'est plutôt de 11 à 14 heures. A ce moment-là le rythme jour-nuit est désormais bien installé et la maturation du sommeil se poursuit (29) (30).

I.2.1.3. Chez l'enfant :

Durant l'enfance, le sommeil va poursuivre son évolution dans sa structure et sa durée. En grandissant, il est aussi important que pour le bébé de le préserver afin de favoriser la croissance et l'apprentissage. Un autre événement important est la disparition des siestes à l'âge de 4 ans (29).

Le sommeil de l'enfant présente de plus en plus de similitudes avec le sommeil de l'adulte. Leur sommeil se compose de trois phases : lent léger, lent profond et paradoxal mais les éveils nocturnes sont encore présents (29).

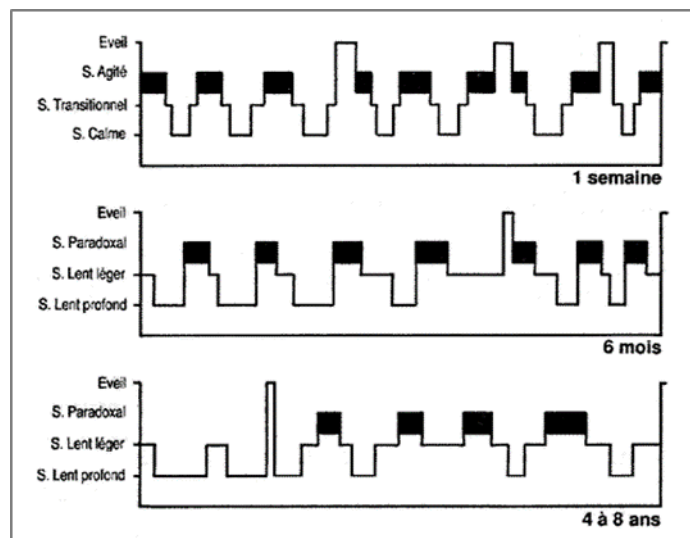


Figure 10 : Déroulement temporel d'une nuit de sommeil (Hypnogramme) (31).

De 2 à 4 ans, le besoin de sommeil est en moyenne de 13 heures. Ce sommeil est réparti en deux temps, celui de la sieste d'environ deux heures et celui de la nuit d'environ 11 heures. Certains enfants arrêtent la sieste dès 4 ans, d'autres en ont besoin jusque vers 6 ans, mais tous ont encore besoin d'un moment de repos entre 11h30 et 15 heures (moment universel de faible vigilance) (27) (31).

À l'âge de 6 ans, il y a une diminution du temps du sommeil paradoxal au bénéfice du temps de sommeil lent profond. Le sommeil paradoxal a beaucoup participé à la maturation du système nerveux durant les premières années (27).

En suivant les recommandations de la « National Sleep Foundation », l'enfant bénéficiera d'un sommeil réparateur qui lui permettra d'être en forme dans la journée et de bonne humeur. Outre ces aspects, il sera plus attentif, plus concentré et aura plus de facilités pour l'apprentissage (26).

I.2.1.4. Chez l'adolescent :

La structure du sommeil se modifie lors du passage de l'enfance à l'adolescence. Le sommeil devient plus léger, le sommeil lent profond diminue en proportion et en durée. Cette diminution est liée à la puberté, époque où de nombreux changements hormonaux surviennent (28).

D'un point de vue hormonal, la sécrétion de la mélatonine survient à une heure plus tardive durant l'adolescence. De plus, les adolescents auraient une sensibilité diminuée à la lumière le matin et une sensibilité accrue en soirée. Aussi, la longueur de la période circadienne de la mélatonine et de la température corporelle centrale serait plus grande chez les adolescents que celle observée chez les adultes, ce qui faciliterait la présence de délais de phase chez les premiers. L'ensemble de ces caractéristiques contribue à maintenir chez les adolescents une préférence pour les couchers et les levers tardifs (32).

I.2.1.5. Chez l'adulte :

Le sommeil de l'adulte varie d'une personne à l'autre en fonction des besoins de son organisme. De manière générale, un adulte a besoin de 8 heures de sommeil par nuit pour être efficace et tenir toute la journée sans somnolence diurne ou fatigue. Mais certains « petits dormeurs » se contentent de 6 heures alors que les « gros dormeurs » ont besoin de 10 heures (29).

Le sommeil change au cours de la vie. A mesure que l'on vieillit, la structure du sommeil se modifie. A partir de 20 ans, le sommeil lent profond commence à diminuer pour laisser la place à un sommeil lent plus léger. C'est pourquoi, avec l'avancée en âge qui s'accompagne avec une plus grande fragilité du sommeil, l'adulte est plus sujet aux troubles du sommeil. Quant au sommeil paradoxal, sa durée se réduit aussi à l'âge adulte (29).

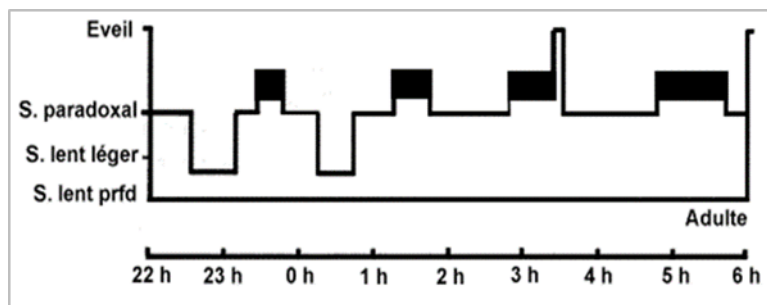


Figure 11 : Hypnogramme d'un sujet adulte (31).

I.2.1.6. Chez le sujet âgé :

En dehors de toute pathologie, le vieillissement naturel s'accompagne de multiples modifications de l'organisme, et le système veille-sommeil n'échappe pas à cette règle. La distinction nette entre les modifications physiologiques et pathologiques du sommeil et de la veille liée à l'âge est délicate. Cette difficulté est liée essentiellement à la grande variabilité individuelle du vieillissement, des conditions de vie, du degré d'activité et à l'association de facteurs confondants telles les pathologies organiques, psychiatriques et iatrogènes associées (33).

La connaissance des modifications physiologiques du sommeil et de l'éveil liées au vieillissement est l'étape fondamentale dans l'analyse et la prise en charge des plaintes de sommeil du sujet âgé ou de ses aidants (33).

Au cours du vieillissement, on constate des altérations morphologiques et neurochimiques des noyaux supra chiasmatiques. En ce qui concerne l'influence des synchroniseurs externes, on distingue ceux qui relèvent de modifications de mode de vie qui sont plutôt réversibles et accessibles à une prévention et ceux qui relèvent d'une diminution de la sensibilité aux synchroniseurs via des déficits neurosensoriels (33).

Cependant, Les caractéristiques principales du sommeil de la personne âgée sont la diminution du temps global du sommeil, surtout la diminution du temps de sommeil lent profond et du sommeil paradoxal au bénéfice du temps de sommeil léger. Cette augmentation du temps de sommeil léger rend plus fragile le sommeil et plus fréquent le réveil (34).

Une autre caractéristique du sommeil de la personne âgée est l'augmentation du temps d'endormissement en début de nuit, mais également lors des éveils plus nombreux au cours de la nuit. Ces évolutions du sommeil donnent parfois l'impression à la personne de ne pas dormir suffisamment ou de mal dormir (34).

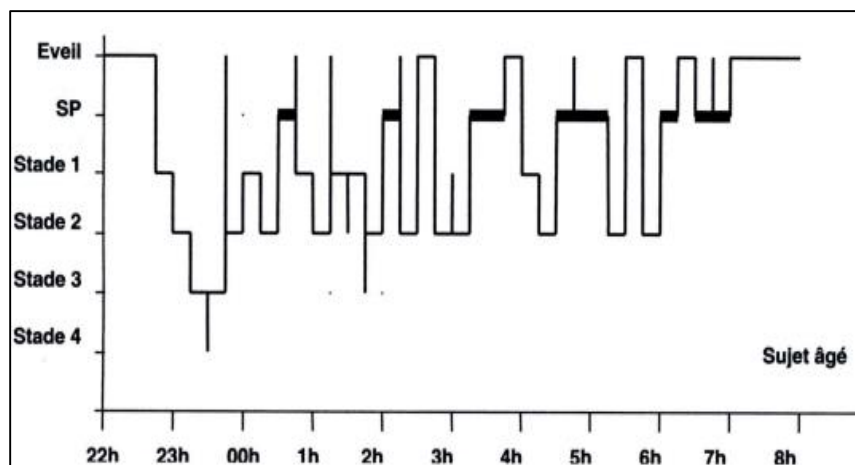


Figure 12 : hypnogramme d'un sujet âgé (33).

I.2.2. Selon le sexe :

Selon les chercheurs du centre de recherche sur le sommeil de l'université de Loughborough en Angleterre, les femmes auraient besoin de plus de sommeil que les hommes à cause de leur cerveau plus complexe (35).

Par ailleurs, une autre étude dirigée par le docteur Diane Boivin, de l'université McGill et de l'institut universitaire en santé mentale Douglas au Canada, démontre que l'horloge biologique (aussi dite l'horloge interne) de la femme possède environ 2 heures d'avance sur celle de l'homme, ce qui pousserait donc cette dernière à s'endormir et à se réveiller plus tôt que lui (36).

Cependant, le docteur Jim Horne, directeur du centre de recherche sur le sommeil de l'université de Loughborough, y voit une explication au fait que le cerveau de l'homme vieillisse plus rapidement que celui de la femme. En effet, charge mentale disant récupération cérébrale, et les femmes y étant, en moyenne plus exposées, c'est donc cette capacité à la récupération via le sommeil (et donc à la stimulation cérébrale en amont) qui donnerait à une femme de 75 ans l'âge d'un homme de 70 ans (36).

D'une part, l'équipe américaine en collaboration avec Claude Gronfier de l'Inserm, relève que L'horloge biologique circadienne des femmes est plus rapide que celle des hommes : la durée du cycle circadien des femmes est, en moyenne, plus court de 6 minutes par rapport à celui des hommes. De plus, les chercheurs ont conclu que les femmes ont 2.5 fois plus de chance que les hommes d'avoir un rythme circadien de moins de 24 heures (37).

Cette variation commence généralement pendant la puberté quand les jeunes femmes commencent leurs cycles menstruels. Les changements dans la production d'hormones à divers moments de la vie peuvent créer des problèmes de sommeil importants (38).

I.2.2.1. Chez la femme :

- Le cycle menstruel : À partir de la puberté, le cycle menstruel mensuel implique des changements majeurs dans la production d'hormones, en particulier d'œstrogènes et de progestérone. Une baisse des niveaux de ces hormones avant le début des règles d'une femme peut provoquer des troubles du sommeil (38).
- La ménopause : La ménopause survient lorsqu'une femme cesse définitivement d'avoir ses règles et implique des changements fondamentaux dans la production d'hormones. Les problèmes de sommeil sont très fréquents pendant la péri ménopause et la ménopause et surviennent en raison de modifications hormonales du rythme circadien (38).
- Au cours de grossesse : La grossesse s'accompagne de nombreux changements anatomiques, physiologiques et psychologiques, qui influent sur la quantité et la qualité du sommeil de la future mère (39).

Au premier trimestre, la progestérone, active les centres de neurotransmetteurs dans le cerveau, agissent comme anxiolytique et entraînent un effet sédatif. Les femmes ont donc besoin de nuits longues. La quantité de sommeil varie de l'ordre de 8 heures en moyenne, et augmente, au premier trimestre pour atteindre environ 9 heures de sommeil par 24 (40) (41).

En effet, la fin de grossesse est souvent la période la plus marquée par les troubles du sommeil, les insomnies sont bien plus fréquentes (40).

Plus de 98 % de femmes présentent des réveils nocturnes avec une diminution du pourcentage du sommeil à ondes lentes, du sommeil paradoxal et une augmentation du sommeil lent léger. Les femmes sont de plus en plus gênées par les troubles du sommeil, et elles sont plus nombreuses à se plaindre d'un sommeil non récupérateur (42) (43).

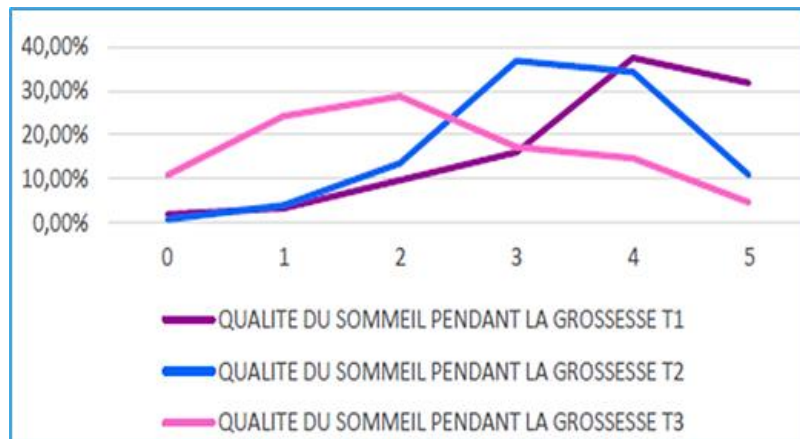


Figure 13 : Qualité du sommeil pendant la grossesse (40).

I.2.2.2. Chez l'homme :

Les changements hormonaux liés à l'âge affectent également les hommes aussi et peuvent avoir un impact sur leur sommeil. Chez les hommes plus âgés, la production d'hormone de croissance diminue tandis que les niveaux de cortisol, une hormone liée au stress, ont tendance à augmenter. Des changements dans les niveaux de ces hormones peuvent se produire en raison d'un mauvais sommeil, mais ils peuvent également contribuer à augmenter les réveils et à réduire la qualité du sommeil (38).

Le vieillissement chez les hommes peut impliquer une diminution des niveaux de testostérone disponible. Certaines études ont montré qu'une baisse du taux de testostérone était associée à un sommeil moins bon et à des problèmes plus graves d'Apnée obstructive du sommeil (AOS), un trouble respiratoire. Les preuves suggèrent qu'il existe une relation complexe impliquant l'obésité, le sommeil et les hormones mâles, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le lien entre la testostérone et le sommeil (37).

I.3. Le rôle de sommeil :

Le sommeil est encore le seul moyen de récupérer nos capacités physiques et psychiques. En cela, il est indispensable à notre bien-être (44).

Et si la recherche sur le sommeil est une science encore jeune, reste que les chercheurs qui se sont penchés sur le sujet ont néanmoins apporté quelques pistes quant au rôle du sommeil sur notre santé (44).

I.3.1. Sommeil et croissance :

L'hormone de croissance GH est sécrétée sous forme de pics sécrétoires tout au long des 24 heures. Un pic majeur survient peu de temps après le début du sommeil au moment du sommeil paradoxal. Ce pic est atténué lorsque le sommeil est altéré et une stimulation pharmacologique permettant d'enrichir le sommeil paradoxal permet d'obtenir une augmentation de la sécrétion de GH (45).

Pendant le sommeil, notre corps sécrète aussi une hormone, la somatropine, plus connue sous le nom d'hormone de croissance, qui est essentielle au développement des os, des articulations et des muscles (46).

Donc Le manque de sommeil peut nuire à la production de l'hormone de croissance humaine, ce qui affecte évidemment la croissance chez l'enfant. Il peut également avoir aussi un impact négatif sur les hormones qui contrôlent l'appétit ou le taux d'insuline. Ces deux facteurs peuvent augmenter le risque d'obésité ainsi que de diabète de type 2 (47).

I.3.2. Sommeil et la maturation cérébrale :

Les études de Howard Roffwarg (1966) neurologue à Jackson, Mississippi, États-Unis, confirment que le sommeil paradoxal jouerait un rôle dans le développement et la maturation du cerveau et la très grande quantité de sommeil paradoxal chez les êtres immatures à la naissance permettrait la mise en place et le développement des circuits nerveux, la maturation du cerveau au cours de la vie fœtale et des tout premiers mois de la vie (48).

Aussi, Le sommeil renforcerait les connexions entre l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche du cerveau des enfants, soutient une petite étude américaine (49).

Enfin selon le Professeur Jouvet : « le sommeil paradoxal servirait à renforcer périodiquement les programmes génétiques inscrits dans notre cerveau, afin de maintenir l'hérédité de nos comportements ». L'observation de l'importance du temps que le nouveau-né passe en sommeil paradoxal a suggéré la proposition selon laquelle cet état faciliterait le développement du cerveau en lui fournissant les stimulations nécessaires à sa maturation par l'intense activité cérébrale qu'il génère (50).

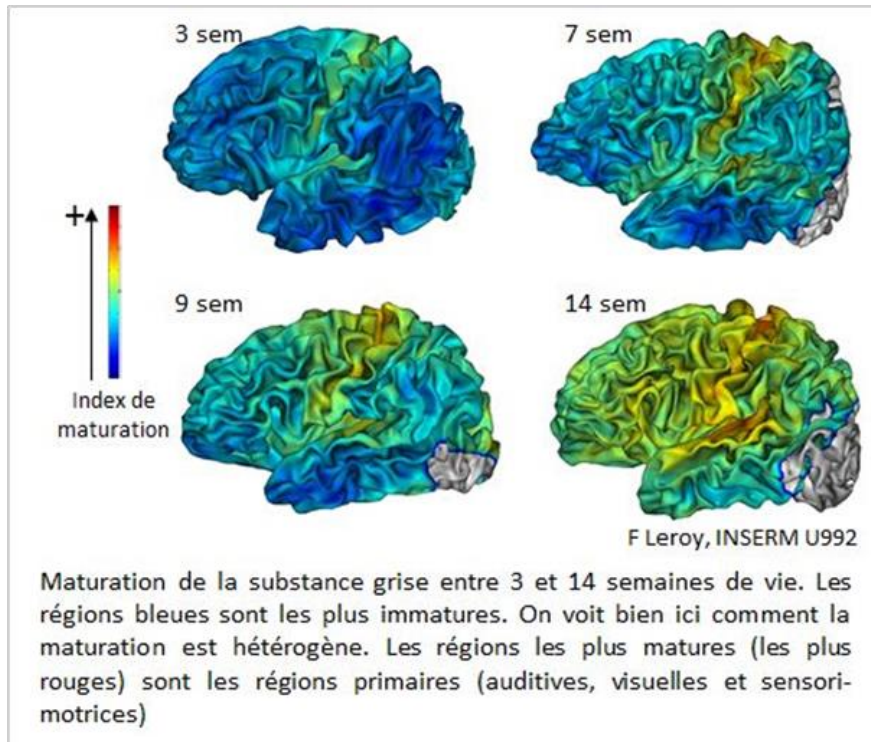


Figure 14 : Développement du cerveau dans les premières semaines (51).

I.3.3. Sommeil et mémorisation :

On connaît depuis longtemps l'importance du sommeil pour les fonctions cognitives, et notamment pour la mémoire. Cependant les mécanismes en jeu commencent à peine à être élucidés (52).

I.3.3.1. Sommeil et mémoire procédurale :

La mémoire procédurale est la mémoire des savoir-faire et des habiletés motrices. Elle permet d'acquérir des automatismes de manière inconsciente, afin d'accomplir des tâches motrices, mais sans avoir à réapprendre les gestes nécessaires à l'action. Elle utilise des réseaux neuronaux sous-corticaux (striatum, noyau caudé) et situés dans le cervelet (53).

La méthode de privation partielle de sommeil a permis de montrer que le sommeil paradoxal était particulièrement impliqué dans la consolidation en mémoire procédurale. D'autres études suggèrent que le sommeil lent profond et le stade 2 participeraient également à la consolidation des apprentissages procéduraux (54).

I.3.3.2. Sommeil et mémoire épisodique :

La mémoire épisodique est une mémoire consciente (explicite) qui permet de se rappeler d'événements passés (souvenirs) et de prévoir ceux à venir. Elle utilise des réseaux de neurones situés dans l'hippocampe et dans la face interne des lobes temporaux (53).

Plusieurs études ont montré que le sommeil lent profond, qui prédomine en première partie de nuit, favorisait la consolidation de ce type d'apprentissage, et que la densité de fuseaux de

sommeil augmente au cours de la nuit post-apprentissage. Par ailleurs, cette augmentation de la densité de fuseaux de sommeil est positivement corrélée aux performances mnésiques obtenues avant le coucher, suggérant l'existence d'un lien avec les capacités générales d'apprentissage, et à l'amélioration des performances après une nuit de sommeil, confirmant leur rôle dans la consolidation mnésique. L'ensemble de ces études indique donc que le sommeil lent (englobant les stades 2, 3 et 4) favorise la consolidation en mémoire épisodique (54).

En conclusion, les données de la littérature démontrent, grâce à des approches expérimentales différentes mais complémentaires, le rôle bénéfique du sommeil dans le processus de consolidation des souvenirs. L'implication des différents stades et surtout de leur succession au cours des cycles est à présent bien documentée (55).


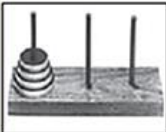
	Enfant	Jeune adulte	Sujet âgé
Caractéristiques du sommeil	Quantité très importante de sommeil lent		Réduction très importante du SLP, des ondes lentes et des fuseaux de sommeil
Mémoire épisodique 	Dépend du sommeil lent (Stades 2, 3 et 4)	<ul style="list-style-type: none"> • SLP (ondes lentes) et S2 (fuseaux de sommeil) • SP pour aspects émotionnels, richesse en détails épisodiques • Importance de l'environnement neurochimique (Ach, Cortisol) 	Troubles de la consolidation liés à la réduction du SLP
Mémoire procédurale 	Pas de lien évident avec le sommeil	<ul style="list-style-type: none"> • SP, S2 (Parfois SLP) • Importance de l'activité cholinergique 	Troubles de la consolidation pourraient être liés à la réduction de l'activité cholinergique et à la diminution des fuseaux de sommeil

Figure 15 : Synthèse des relations entre sommeil et mémoire au fil de la vie (54).

I.3.4. Sommeil et métabolisme énergétique :

Selon la théorie économique, le sommeil permet surtout à l'organisme d'économiser de l'énergie en diminuant la chaleur corporelle : cela expliquerait la baisse, pendant le sommeil lent profond du métabolisme de base, de la consommation en glucose et en dioxygène en particulier au niveau du cerveau, ainsi que de la fréquence cardiaque (50).

D'autre part, le sommeil module la sécrétion sur 24h de deux hormones clé de la régulation de l'appétit : la leptine et la ghréline. Chez l'homme, dans des conditions de prise alimentaire normale les profils de leptine sont caractérisés par une augmentation des concentrations au cours de la journée avec un maximum atteint pendant la période nocturne et un nadir en fin de matinée (56).

La privation de sommeil augmente l'appétit en modulant les hormones qui le régulent (leptine, ghréline, orexine). L'augmentation des apports, combinée à la fatigue et la somnolence diurne, se traduit par une baisse des dépenses énergétiques durant les phases d'éveil (57).

I.3.5. Sommeil et immunité :

L'expérience montre que bien dormir nous aide à lutter contre les agents pathogènes qui attaquent notre organisme. Et aujourd'hui, des chercheurs allemands apportent une explication au phénomène. Selon eux, le sommeil améliore la capacité de certaines cellules de notre système immunitaire à se fixer à leurs cibles (58).

Les chercheurs allemands ont en effet découvert que certaines hormones, comme l'adrénaline, empêchent les cellules T d'activer leurs intégrines après avoir reconnu une cible. Or, les taux d'adrénaline chutent lorsque le corps est endormi. Et des prélèvements sanguins réalisés sur des sujets en manque de sommeil ont montré des niveaux d'activation significativement plus bas que chez des sujets reposés (58).

« Nos résultats montrent comment le sommeil peut potentiellement améliorer l'efficacité de la réponse immunitaire », se félicite Stoyan Dimitrov, de l'université de Tübingen en Allemagne. Et comme le taux de molécules nécessaires à inhiber l'activation des intégrines est aussi observé dans de nombreuses conditions pathologiques telles que le cancer ou simplement le stress, ils pourraient aussi expliquer pourquoi le système immunitaire est inhibé face à certaines maladies (58).

Chapitre II :

Les troubles du sommeil

II.1. Les troubles du sommeil :

II.1.1. Définition :

Un trouble du sommeil est un syndrome caractérisé par une perturbation cliniquement significative du sommeil, de la veille ou du cycle veille-sommeil soit : En raison d'un dysfonctionnement des changements coordonnés dans l'organisation fonctionnelle dynamique veille-sommeil du cerveau, ou d'un autre processus physiologique pendant le sommeil, qui optimise la physiologie, le développement, le comportement et la santé de l'organisme (59).

Ou bien associé à une détresse importante (par ex : plaintes de sommeil, symptômes d'insomnie ou d'hypersomnolence, ou comportements pendant le sommeil) et / ou un handicap important (par ex : altération importante des activités sociales, professionnelles ou des autres domaines importants du fonctionnement) ou à un risque significativement accru de détresse ou d'handicap (59).

II.1.2. La classification internationale des troubles de sommeil :

La classification internationale des troubles du sommeil (ICSD, International Classification of Sleep Disorders) qui fait référence en médecine du sommeil est établie depuis 1990 par l'American Academy of Sleep Medicine. La troisième édition de cette classification (ICSD-3, AASM, 2014) a été publiée en mars 2014 et est disponible en langue française depuis peu (SFRMS, 2015) (60).

Aujourd'hui la classification internationale des troubles du sommeil établi par l'American Academy of Sleep Medicine, a été présentée dans le rapport Giordanella (France 2006). Elle fait référence en matière de troubles du sommeil (61) :

Tableau 2 : Les principales classes des troubles du sommeil selon l'American Academy of Sleep Medicine 2006 (62).

Classe	Quelques troubles
Les insomnies	Insomnie aiguë, chronique...
Les troubles respiratoires du sommeil	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil, Syndrome d'hypoventilation...
Les troubles moteurs du sommeil	Syndrome des mouvements périodiques, Bruxisme nocturne...
Les troubles centraux d'hypersomnolence	Narcolepsie, Syndrome Kleine-Levin...
Les troubles du rythme circadiens	Retard et avance de phase, Jet lag...
Les parasomnies	Somnambulisme, cauchemars...

Toute la classification avec leurs troubles sera détaillée en annexe 1.

II.1.2.1. Les insomnies :

II.1.2.1.1. Définition :

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. C'est une plainte subjective de mauvais sommeil qui se traduit de différentes façons et qui a un retentissement négatif dans la journée. L'insomnie peut retentir au cours de la nuit (50):

- par des difficultés d'endormissement supérieur à 30 minutes.
- par des réveils nocturnes : au moins deux éveils par nuit avec des difficultés pour se rendormir.
- par un réveil trop précoce d'au moins une heure avant l'heure choisie avec l'impossibilité de se rendormir. Il est possible que plusieurs de ces troubles soient présents (50).

Selon l'hypothèse de l'« hyperéveil », les insomniaques auraient une abondance du rythme alpha d'éveil, visualisée à l'électroencéphalogramme, y compris dans les périodes de sommeil. De plus de nombreux insomniaques ne peuvent faire la sieste au cours de la journée. L'hyperéveil est donc un niveau d'éveil incompatible avec l'endormissement ou le maintien du sommeil et expliquerait la perception d'un mauvais sommeil. Selon le type d'insomnie, soit les systèmes de l'éveil sont exacerbés, soit il y a un défaut des systèmes du sommeil (50).

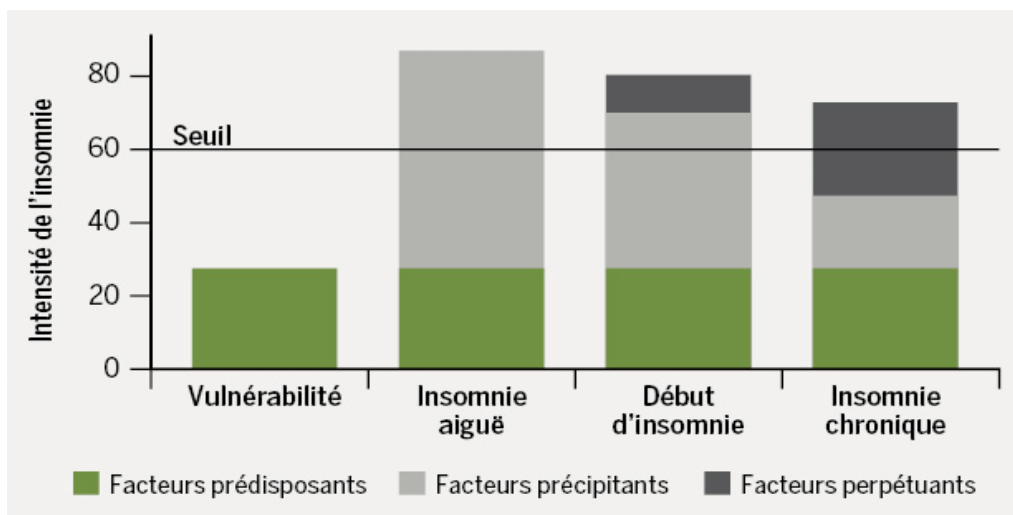


Figure 16 : L'évolution de l'insomnie (63).

II.1.2.1.2. La classification des insomnies :

Il existe deux systèmes principaux de classification internationale pour diagnostiquer l'insomnie. Ce sont le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) et la Classification Internationale des Troubles du sommeil (ICSD-2). La Haute Autorité de Santé (HAS) a rédigé des recommandations concernant la prise en charge de l'insomnie. Elle a retenu la classification ICSD-2 révisée en 2004, « en raison de sa relative simplicité et de son caractère opérationnel » (50).

Tableau 3 : Critères diagnostiques des troubles d'insomnie chez l'adulte selon le DSM-5 (61).

<p>A. La plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – difficulté à initier le sommeil; – difficulté à maintenir le sommeil, caractérisée par des éveils fréquents ou problèmes à se rendormir après un éveil nocturne; – réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir.
<p>B. Les difficultés de sommeil causent une détresse importante ou une perturbation du fonctionnement diurne avec un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – fatigue ou manque d'énergie; – somnolence diurne; – difficultés cognitives (ex. : attention, concentration, mémoire); – perturbation de l'humeur (ex. : irritabilité, dysphorie); – problème occupationnel ou académique; – problème interpersonnel ou social.
<p>C. L'insomnie est présente au moins trois nuits par semaine</p>
<p>D. L'insomnie est présente au moins pour une durée de trois mois</p>
<p>E. Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir</p>
<p>F. L'insomnie n'est pas mieux expliquée ou ne se présente pas exclusivement dans le cadre d'un autre trouble du sommeil, ou un autre trouble médical ou psychiatrique; et n'est pas attribuable aux effets d'une substance ou d'une médication.</p>
<p><i>Source : American Psychiatric Association, DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, Elsevier Masson, 2016.</i></p>

a- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate :

L'insomnie due à une mauvaise hygiène du sommeil est générée par des mauvaises habitudes de vie, incompatibles avec l'installation et le maintien du sommeil. Ces comportements nuisibles sont de deux types. Le premier correspond aux comportements qui empêchent le maintien du sommeil. Il s'agit par exemple d'un temps passé au lit trop important, de trop grandes variations des horaires de sommeil, ou de siestes en journée ou en soirée. Les autres comportements nuisibles sont ceux qui augmentent le niveau d'activation, par exemple la consommation de caféine, de nicotine, d'alcool en excès, ou encore l'activité physique ou intellectuelle intense proche du coucher (64).

b- Insomnies d'ajustement ou aigue :

Il s'agit d'insomnies occasionnelles, transitoires ou de court terme, d'une durée de quelques jours à un mois, liées à des évènements stressants psychologiques ou environnementaux ou à des situations nouvelles équivalant à un stress (Par exemple lors d'une situation stressante au bureau, un divorce, un deuil...). Après une situation ayant entraîné l'insomnie, l'inquiétude

excessive de ne pas retrouver le sommeil va entraîner un comportement inadapté de la personne. Celle-ci va aller se coucher plus-tôt même si elle n'a pas sommeil pour guetter l'apparition de celui-ci, faire des siestes qui vont dérégler le cycle veille-sommeil. Ainsi ces comportements peuvent prolonger l'insomnie et risquer de la rendre chronique (50).

c- Insomnies chroniques :

Elle a une durée supérieure à 1 mois. Elle s'étend souvent sur plusieurs mois ou années. L'international classification of sleep disorders (ICSD), présente ces troubles différemment, avec d'une part l'insomnie psychophysiologique, le trouble de la perception du sommeil et l'insomnie idiopathique correspondant à l'insomnie primaire et d'autre part l'insomnie associée à des maladies psychiatriques, neurologiques et à d'autres maladies. La formulation de l'ICSD nous paraît plus juste dans la mesure où il est souvent hasardeux d'établir une relation de cause à effet entre une maladie donnée et une insomnie (65). L'insomnie chronique peut être :

❖ *Insomnie psycho-physiologique :*

C'est une insomnie objectivement vérifiable par enregistrement polysomnographique qui dérive de deux sources, une tension somatisée et un conditionnement négatif au sommeil. La tension somatisée peut dépendre de l'intériorisation de conflits psychologiques et d'appréhensions exagérées vis-à-vis du sommeil, et le conditionnement négatif au sommeil de l'association d'un état de non-sommeil (provoqué par une situation stressante) et de stimuli situationnels (la chambre ou le lit), temporels (le moment d'aller se coucher) ou comportementaux (les routines du coucher) conduisant normalement au sommeil. Une fois développé, ce type d'insomnie a tendance à s'auto-entretenir, y compris après la disparition de la circonstance initiale ayant présidé à l'établissement du conditionnement (65).

❖ *Insomnie paradoxale, subjective, ou par mauvaise perception du sommeil :*

Il est défini par une plainte de très mauvais sommeil, voire d'absence totale de sommeil, non corroborée par les données polysomnographiques. La plupart des insomniaques ont tendance à surestimer le temps qu'il leur faut pour s'endormir et à sous-estimer leur durée totale de sommeil. Mais dans le trouble de la perception du sommeil, la plainte de mauvais sommeil est clairement disproportionnée par rapport aux données objectives, au point qu'un sujet que l'on réveille en sommeil lent profond peut avoir l'impression subjective de ne pas avoir dormi (65).

Il y a une divergence entre le sommeil subjectif et objectif. Ce type d'insomnie touche environ 5% des insomnies et généralement des adultes jeunes (50).

❖ *Insomnies idiopathiques :*

Il s'agit d'une incapacité à bien dormir qui date de l'enfance, en l'absence de causes organiques ou psychiatriques évidentes, et qui pourrait être due à une anomalie du contrôle neurologique du système veille-sommeil. Cette forme d'insomnie est vrai semblablement très rare (65).

d- Insomnies avec comorbidité :

❖ *Insomnie liée à une pathologie mentale :*

Cette insomnie est liée à des états dépressifs, des troubles bipolaires ou à de l'anxiété. En effet l'insomnie est un symptôme important dans le diagnostic de la dépression, elle se manifeste par des éveils nocturnes fréquents et surtout un réveil précoce avec une diminution du sommeil paradoxal. L'anxiété au contraire va provoquer une difficulté d'endormissement à cause de la cogitation et plusieurs éveils dans la nuit mais sans anomalies du sommeil paradoxal (66).

❖ *Insomnie liée à une pathologie physique :*

Certaines pathologies peuvent être responsables de l'insomnie et avec l'avancée en âge les causes organiques sont de plus en plus fréquentes, notamment les pathologies générant des douleurs (maladies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde), les cardiopathies, les troubles respiratoires, le reflux gastro-oesophagien, l'hyperthyroïdie, les neuropathies dégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) (66).

e- Insomnies médicamenteuses :

Elles sont associées à la prise d'un ou de plusieurs médicaments administrés à dose thérapeutique. L'imputation d'une insomnie à un médicament n'est pas chose aisée. En effet, les principaux médicaments potentiellement responsables d'insomnie ne sont effectivement associés à une insomnie que dans une faible proportion des cas où ils sont prescrits. Parmi ces médicaments, il faut citer les hypnotiques, surtout les benzodiazépines, lorsqu'ils donnent lieu à un phénomène de tolérance ou lorsqu'ils sont arrêtés brutalement (insomnie de rebond) ; les antihypertenseurs (b-bloquants et inhibiteurs calciques) ; les médicaments de l'asthme (théophylline et b-sympathomimétiques) ; des hormones (thyroxine, corticoïdes) ; les antidépresseurs stimulants (inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO] et inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine [ISRS]), les substances stimulantes (amphétamines) (65).

II.1.2.2. Les troubles respiratoires du sommeil :

Le terme « troubles respiratoires du sommeil » (TRS) fait référence à une série d'affections qui se traduisent par une respiration anormale pendant le sommeil. La plus courante est l'apnée du sommeil. Par apnée, on entend une pause temporaire dans la respiration. Cette expression « troubles respiratoires du sommeil », inclut toutes les maladies pulmonaires pouvant rendre la respiration difficile pendant le sommeil, comme l'apnée du sommeil (67) (68).

Selon La Classification internationale des troubles du sommeil qui a été établie par l'American Academy of Sleep Medicine les troubles respiratoires du sommeil sont divisés en : Syndromes d'apnées obstructives du sommeil, syndromes d'apnées centrales du sommeil, syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil (69).

a- Le syndromes d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) :

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie respiratoire du sommeil caractérisée par une obstruction partielle (hypopnée) ou complète (apnée) pendant au moins 10 secondes des voies aériennes supérieures provoquant des chutes répétées du taux d'oxygène. Lorsque l'obstruction est partielle, l'air passe encore mais avec difficultés (on parle d'hypopnée), donnant lieu à des ronflements importants. En cas d'obstruction totale, l'air ne peut plus passer, provoquant une apnée. Le cœur tourne alors à plein régime pour fournir au cerveau l'oxygène dont il est privé. En réaction, ce dernier induit une contraction réflexe des muscles du pharynx afin de libérer les voies respiratoires et permettre à la personne de respirer à nouveau, ce qui a pour effet de provoquer des micro-réveils. S'ils sont rarement ressentis, leurs conséquences sont réelles. Malgré cette obstruction, l'effort respiratoire fourni par les poumons est maintenu (70) (71).

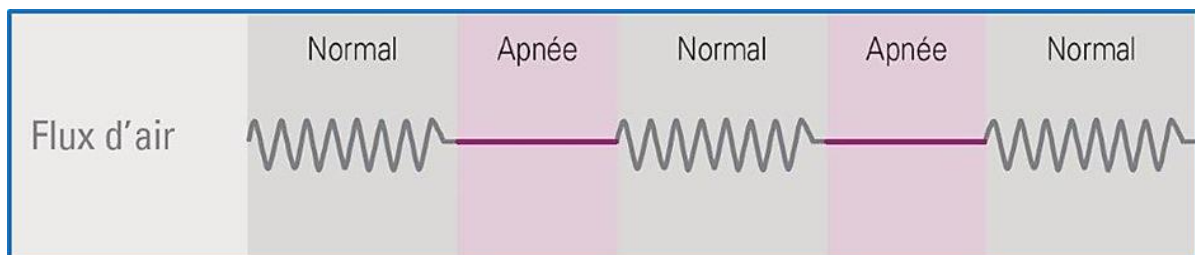


Figure 17 : Les apnées : arrêts du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes (73).

L'obstruction pharyngée peut également être partielle (hypopnée) mais aboutir à la même succession d'événements. La sévérité du SAOS est donc estimée par le nombre d'apnées et hypopnées par heure de sommeil (apnea hypopnea index: AHI). Une apnée se définit par une cessation totale de flux d'air pendant au moins 10 secondes. Une hypopnée est une baisse de plus de 50% du flux d'air pendant au moins dix secondes ou une diminution plus subtile du flux associée à une désaturation en oxygène (> 3%) ou un micro-éveil. La présence de plus de cinq apnées ou hypopnées par heures de sommeil associée à une symptomatologie diurne définit le syndrome d'apnées du sommeil (72).

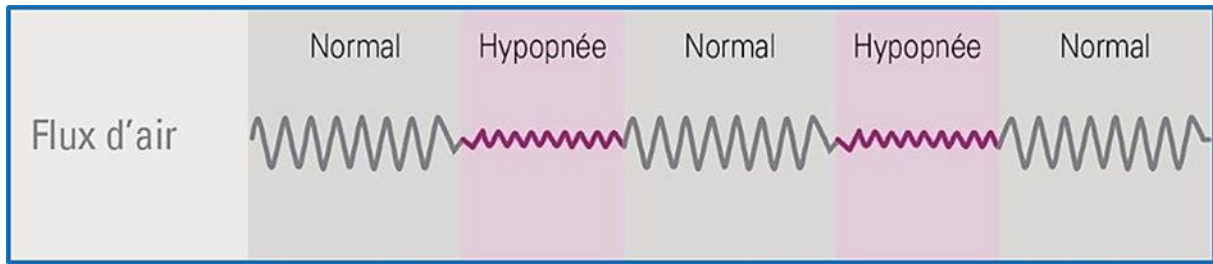


Figure 18 : Les hypopnées : diminution de l'amplitude respiratoire d'au moins 50% pendant plus de 10 secondes (73).

Les conséquences du SAOS sont doubles : d'une part l'absence de sommeil profond provoque une somnolence diurne ; elle augmente les risques d'accidents de la route, de perte d'emploi et de dysfonction sexuelle, des troubles cognitifs et une baisse de la qualité de vie. D'autre part, le stress lié aux « asphyxies » répétées avec hypoxémie et hypercapnie transitoire (et augmentations du tonus sympathique) engendre un risque accru de maladies cardiovasculaires (74) (75).

Des micro-éveils de quelques secondes surviennent généralement après chaque apnée ou hypopnée pour permettre la réouverture des voies aériennes supérieures. Ces petits réveils répétés induisent une déstructuration du sommeil caractérisée par une forte diminution ou même une absence de sommeil profond (Stades III et IV du sommeil non-REM) (72).

b- Le syndrome d'apnées centrales du sommeil :

Le syndrome d'apnées centrales du sommeil (SACS) est une pathologie respiratoire du sommeil caractérisée par un dysfonctionnement de la commande nerveuse qui ne demande plus d'effort respiratoire aux muscles responsables de l'inspiration, le cerveau interrompt l'envoi de signaux aux muscles respiratoires pendant que vous dormez. Les voies respiratoires restent ouvertes mais la respiration cesse (71) (76).

Ce trouble induit ainsi des épisodes d'apnées et/ou hypopnées centrales. Il est fréquent que les patients atteints d'apnées centrales présentent aussi des apnées obstructives (71).

Le mécanisme en cause donc, n'est pas un relâchement des muscles du pharynx mais une dysfonction de la commande respiratoire au niveau cérébral. L'apnée centrale pure est relativement rare, elle est plus volontiers associée à un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (70).

L'apnée centrale du sommeil, qui est une forme beaucoup plus rare d'apnée du sommeil, est provoquée par une altération du contrôle de la respiration dans la région du cerveau appelée tronc cérébral. Normalement, le tronc cérébral est très sensible aux variations des taux sanguins de dioxyde de carbone (un sous-produit des réactions chimiques normales de l'organisme). Quand le taux de dioxyde de carbone est élevé, le tronc cérébral indique aux muscles respiratoires de respirer plus profondément et plus rapidement pour expirer le dioxyde de carbone, et inversement lorsque le taux est faible. Dans l'apnée centrale du sommeil, le tronc cérébral est moins sensible aux variations du taux de dioxyde de carbone. En conséquence, les

personnes qui présentent une apnée centrale du sommeil respirent moins profondément et plus lentement que la normale (77).

c- Le syndrome d'hypoventilation du sommeil :

Ce syndrome se décrit comme un problème respiratoire qui entraîne une augmentation de la pression artérielle en CO₂ et une diminution de la saturation en oxygène durant le sommeil. En gros, la personne n'est pas en mesure de respirer suffisamment profondément pour garder les gaz sanguins dans un équilibre adéquat pour le fonctionnement de notre corps. Plusieurs pathologies peuvent engendrer ce problème comme par exemple : la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sévère, restriction pulmonaire en raison de l'obésité morbide, les déformations de la cage thoracique, les problèmes neuromusculaires (dystrophie musculaire, etc), les dépresseurs du système nerveux (ex : narcotiques) (78).

II.1.2.3. Les troubles moteurs du sommeil :

a- Le syndrome des mouvements périodiques du sommeil :

Les mouvements périodiques des membres pendant le sommeil (MPMS) sont des mouvements lents et involontaires qui surviennent pendant le sommeil de façon répétitive à intervalle de quelques secondes (79).

Il s'agit d'une flexion et d'une extension du gros orteil, du pied et parfois du genou et de la hanche et, le plus souvent bilatéraux, avec environ un mouvement toutes les 20 à 30 secondes. Lorsqu'il y a plus de cinq mouvements par heure de sommeil, c'est considéré comme pathologique. Il peut provoquer des micro-réveils et donc fractionner le sommeil (80) (81).

Les MPMS surviennent en majeure partie durant le stade N2 du sommeil, mais peuvent aussi se présenter de façon occasionnelle dans les stades N1 et N3 et rarement en sommeil paradoxal. Ils sont la plupart du temps unilatéraux, mais des mouvements bilatéraux peuvent se produire également être rencontrés (79).

Les principales causes potentielles proviendraient de la combinaison d'une hypofonction dopaminergique, d'une carence en fer et d'une diminution de l'inhibition du réflexe primitif spinal pendant le sommeil (79).

b- Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) :

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR ou RLS Restless Leg Syndrome), appelé aussi maladie de Willis-Ekbom (82).

En effet, les mouvements périodiques des membres pendant le sommeil (MPMS) sont une activité motrice involontaire et perturbatrice, tandis que le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est des sensations désagréables. Comme leur nom respectif l'indique, les premiers se produisent pendant le sommeil et le second le plus souvent quand on est éveillé, au repos ou en train de s'endormir (83).

Tableau 4 : Les distinctions essentielles entre les MPMS et le SJSR (83).

Mouvements périodiques des membres pendant le sommeil (MPMS)	Syndrome des jambes sans repos (SJSR)
<ul style="list-style-type: none"> • Mouvements involontaires des membres pendant le sommeil, principalement les jambes, sous formes des contractions, des coups de pied, des flexions des pieds vers le haut. • Les mouvements sont répétitifs et surviennent à intervalles récurrents (périodiques). • Les mouvements périodiques ne réveillent pas toujours les dormeurs. • Environ 50% des personnes atteintes présentent également un SJSR. • Se manifeste pendant le sommeil. • Plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> • La sensation d'impasce, d'agitation interne est désagréable, la plupart des gens ont du mal à la décrire. • Les sensations signalées sont notamment : une envie irrésistible de bouger les jambes, des fourmillements, des picotements, une brûlure, des décharges électriques. • Les mouvements volontaires soulagent la démangeaison et les sensations désagréables. • Environ 80% à 90% des personnes atteintes présentes également un MPMS. • Se manifeste au repos en état de veille. • Peut se manifester à tout âge mais surtout chez les personnes âgées.

Bien qu'il s'agisse de phénomènes très différents, les MPMS et le SJSR sont régulièrement confondus, sans doute parce qu'ils se manifestent souvent en même temps et présentent quelques ressemblances : Les deux troubles touchent les membres, généralement les jambes et Ils peuvent apparaître à n'importe quel âge, mais en général après 50 ans. Aussi Le SJSR peut interférer avec l'endormissement et les MPMS peuvent perturber le sommeil, ce qui peut entraîner une privation de sommeil et des symptômes d'insomnie, qui ont des répercussions pendant la journée, comme la somnolence (83).

c- Le bruxisme nocturne :

Le bruxisme est un trouble fonctionnel incontrôlé qui provoque le grincement et/ou le serrement des dents. Il s'agit d'une dysfonction temporo-mandibulaire (DTM). On parle aussi de "parafonction", une activité qui s'exerce arbitrairement, sans but, mais qui se sert des éléments même de la fonction. Il existe deux types de bruxisme (84):

- L'un désigne le grincement intempestif des dents du bas contre celles du haut.
- L'autre le serrement continu des mâchoires, c'est-à-dire le fait de contracter les muscles manducateurs en dehors de l'action de mastication requise au moment des repas par exemple (activité parafonctionnelle).

Le bruxisme n'est pas présent toute la nuit chez les bruxomanes. Les premiers enregistrements polygraphiques ont suggéré une corrélation entre le bruxisme et le sommeil paradoxal. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés par d'autres études notamment celles plus récentes utilisant des enregistrements plus sophistiqués et un nombre de sujets plus important. Au contraire, de nombreux travaux ont montré qu'une grande proportion des phases du bruxisme (80%) est associée avec le stade 2 du sommeil lent, alors que celles observées durant le sommeil paradoxal ne concernent que 20 % environ du bruxisme (85).

II.1.2.4. Les troubles centraux d'hypersomnolence :

L'hypersomnie est caractérisée par un besoin excessif de dormir. Elle peut s'exprimer de différentes façons, et avoir de nombreuses causes différentes. Il existe différents type d'hypersomnie d'origine centrale (86) :

a- La narcolepsie :

La narcolepsie est un trouble de l'éveil sévère, caractérisé essentiellement par des accès brutaux et invincibles de sommeil qui surviennent plusieurs fois au cours de la journée, parfois en pleine activité. La somnolence diurne excessive quotidienne et les accès de sommeil irrépressibles sont les premiers signes de la maladie (87).

La narcolepsie peut s'accompagner d'un relâchement musculaire brutal appelé cataplexie, engendré par une émotion (fou rire par exemple). Ce signe est présent dans environ 70% à 80% des formes de narcolepsie. D'autres symptômes peuvent s'ajouter : des paralysies du sommeil, des hallucinations, un sommeil de mauvaise qualité la nuit, des troubles de l'attention en journée (87).

Elle se caractérise par une dysrégulation de l'apparition et de la commande du sommeil paradoxal (rapid eye movement [REM]). Par conséquent, le sommeil paradoxal apparaît pendant l'éveil et pendant la transition de l'éveil au sommeil. De nombreux symptômes de

narcolepsie en résultent; une paralysie musculaire posturale et de rêves intenses, lesquels caractérisent habituellement le sommeil paradoxal (88).

b- L'hypersomnie idiopathique :

L'hypersomnie idiopathique est une maladie neurologique caractérisée par une somnolence excessive durant la journée. Malgré une durée de sommeil parfois très longue (plus de 10h par jour pour certains), les personnes qui souffrent de cette maladie ont de grandes difficultés à se réveiller le matin (constituant ce que l'on appelle « ivresse du sommeil »). Le réveil peut s'accompagner de confusion, de comportements automatiques, de désorientation spatio-temporelle, de lenteur de la pensée et de la parole. Ces personnes souffrent d'une fatigue extrême et d'une grande difficulté à rester éveillées durant la journée. Les siestes, parfois longues, sont non récupératrices (89).

Il existe en fait deux formes d'hypersomnies idiopathiques (90):

- Hypersomnie idiopathique avec allongement du temps de sommeil (plus de 10 h/jour) et les symptômes décrits plus haut.
- Hypersomnie idiopathique sans allongement du temps de sommeil (moins de 10 h/jour). Dans cette forme-ci, le sommeil de nuit est de quantité normale, mais avec une somnolence diurne excessive.

Elle se distingue de la narcolepsie par l'absence de cataplexie, d'hallucinations hypnagogiques et de paralysie du sommeil (90).

c- Le syndrome de Kleine-Levin :

Le syndrome de Kleine-Levin (SKL) est une maladie neurologique rare caractérisée par des épisodes récurrents comportant une hypersomnie, et des troubles cognitifs et comportementaux (91).

Ce syndrome touche le sujet jeune, le plus souvent de sexe masculin. Il se traduit par des périodes marquées par une somnolence et une torpeur qui durent quelques jours au cours desquels le jeune ne peut rien faire et reste au lit à dormir. La fréquence des accès est de plusieurs fois par an, parfois tous les mois. Dans sa forme complète, il y a une agressivité et une déshinhibition sexuelle qui évoluent aussi par période (92).

Durant un épisode, tous les patients souffrent (93):

- D'hypersomnie avec des périodes de sommeil qui s'étendent de 15 à 21h par jour.
- De troubles cognitifs se traduisant par une apathie, une confusion mentale, un ralentissement moteur et une amnésie.

- D'un détachement de la réalité avec une sensation d'être comme dans un rêve et des sensations altérées.

Tableau 5 : Explication des différentes formes d'hypersomnies (94).

<p>Narcolepsie</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ENDORMISSEMENTS IRRÉPRESSIBLES PENDANT LA JOURNÉE ● CATAPLEXIES (CHUTES DU TONUS MUSCULAIRE) ● HALLUCINATIONS ET PARALYSIES TRANSITOIRES 	<p>Syndrome de Kleine-Levin</p> <ul style="list-style-type: none"> ● EPISODES RÉCURRENTS D'HYPERSOMNIE (15 À 21 H/J) PENDANT PLUSIEURS JOURS OU PLUSIEURS SEMAINE ● TROUBLES COGNITIFS ET COMPORTEMENTAUX 	<p>Hypersomnie idiopathique</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SOMNOLENCE ET HYPOVIGILANCE CONTINUE PENDANT LA JOURNÉE ● SOMMEIL NOCTURNE NORMAL OU DE DURÉE ACCRUE
--	--	--

II.1.2.5. Les troubles du rythme circadien :

Les troubles du rythme circadien sont des troubles du sommeil liés à un mauvais fonctionnement de l'horloge biologique. Ainsi, la personne voit ses rythmes de sommeil et de réveil complètement décalés. Si ce dysfonctionnement est généralement lié à des facteurs internes, il peut aussi être dû à des éléments extérieurs (95).

Ainsi, Les troubles du rythme circadien se produisent lorsque l'horaire sommeil-veille interne (horloge) des personnes n'est pas aligné avec le cycle de lumière (jour) et d'obscurité (nuit) de la terre On distingue plusieurs types de troubles du rythme veille-sommeil (96) :

a- Le retard de phase :

La personne s'endort et se réveille naturellement assez tardivement par rapport à l'horaire conventionnel, l'endormissement et le réveil surviennent plus de deux heures après le cycle normal (3 h du matin et 10 h du matin, par exemple). Un décalage du rythme est présent physiologiquement chez l'adolescent et les jeunes adultes et peut être accentué par l'utilisation des écrans le soir. Cependant, La personne peut avoir une quantité et une qualité de sommeil normales, mais elle a du mal à s'endormir et à se réveiller à des heures compatibles avec les obligations du quotidien (97) (98).

b- L'avance de phase :

La personne s'endort et se réveille plus tôt que la moyenne : vers 19-20h voire moins avec un réveil entre 2 heures et 4 heures du matin. Cette tendance à l'avance de phase est physiologique chez les personnes âgées (97).

Bien qu'on ait rapporté des cas de certaines familles dont plusieurs membres souffrent du désordre d'avance de phase de sommeil. Il s'agit alors d'un trouble héréditaire affectant les gènes de l'horloge circadienne (99).

c- Le rythme irrégulier :

La personne a un sommeil morcelé en au moins trois épisodes courts et irréguliers. A ne pas confondre avec le besoin de sieste qui peut être le signe d'un sommeil non-récupérateur (97).

Le trouble irrégulier de sommeil-sillage concerne des épisodes plus fréquents de sommeil que la normale, habituellement au moins trois de chaque période de 24 heures qui se produisent à différentes heures chaque jour. Ce type de trouble du sommeil est le plus courant dans les personnes âgées qui souffrent de la démence, mais peut couramment être recensé également chez les enfants avec des troubles du développement (100).

d- Le rythme en libre cours :

Aussi appelé syndrome hypertychéméral, Le sommeil se décale chaque jour de plusieurs dizaines de minutes. Le plus souvent, ce trouble est lié à la vie en faible intensité lumineuse ou à la cécité (97).

Chez les personnes qui ne sont pas aveugles, ce trouble apparaît en raison d'un mauvais entraînement du rythme circadien. C'est en choisissant elles-mêmes leur exposition à la lumière artificielle à certains moments et en se protégeant elles-mêmes de l'exposition à la lumière naturelle en d'autres temps que ces personnes engendrent un décalage de leur oscillateur circadien à une heure plus tardive chaque jour, imposant ainsi une alternance veille/sommeil non liée à la période de 24 h (98).

e- Le travail posté :

Ce trouble affecte principalement les personnes qui effectuent un travail de nuit ou ont un horaire variable. Comme leurs heures de travail ne correspondent pas toujours à leur rythme circadien, elles peuvent éprouver une envie irrésistible de dormir au travail et une incapacité à dormir au moment voulu. Et lorsqu'elles dorment, la qualité de leur sommeil est souvent médiocre, entraînant fatigue, épuisement, maux de tête, problèmes de concentration et irritabilité. On estime qu'au moins le quart des travailleurs ayant un horaire atypique souffrent de ce trouble (98).

f- Le jet-lag :

Il est lié au décalage horaire subi lors de voyages long-courriers. Le rythme « fabriqué » par l'horloge interne ne correspond alors plus aux signaux extérieurs jour-nuit ; le décalage horaire se produit lorsqu'une personne traverse plus de trois fuseaux horaires, comme son horloge

interne est encore basée sur le fuseau horaire d'origine, elle peut éprouver une forte envie de dormir pendant la journée et un niveau de vigilance indésirable au moment du coucher. Ainsi, Ce trouble est temporaire : on estime que le corps a besoin d'une journée pour s'adapter à chaque fuseau horaire traversé. Le décalage horaire peut affecter toute personne qui voyage en avion, mais les symptômes peuvent être plus graves et durer plus longtemps lorsqu'une personne voyage en direction de l'est et chez les personnes âgées en général (97) (98).

II.1.2.6. Les parasomnies :

a- Survenant lors du sommeil lent profond :

❖ *Le somnambulisme :*

Le somnambulisme se caractérise par un état d'éveil inconscient, durant le sommeil. Le somnambule peut simplement rester éveillé dans son lit, voire se lever, manger et faire des activités pouvant être plus ou moins dangereuses, pour lui et pour autrui (101).

Une crise peut durer de 10 à 30 minutes pouvant se manifester plusieurs fois par mois. Comme le somnambulisme s'observe durant le sommeil profond, la personne ne se souviendra pas de sa crise durant la nuit. On distingue trois catégories de somnambulisme (102) :

- _ le somnambulisme léger : mouvements dans le lit, déplacement au sein de la maison.
- _ le somnambulisme à risque : mouvements dangereux, fréquence hebdomadaire de crise supérieure à 2 fois.
- _ le somnambulisme terreur : mouvements violents, hurlement, risque de défenestration.

❖ *Les terreurs nocturnes :*

Les terreurs nocturnes apparaissent en général quand l'enfant est âgé entre 18 mois et 4 ans. Elles sont toutefois plus rares après l'âge de 5 ans (103).

Elles se produisent au cours du sommeil lent profond, habituellement de 1 à 2 heures après l'endormissement. Les terreurs nocturnes surviennent plus souvent en début de nuit, car c'est à ce moment que les périodes de sommeil lent profond sont les plus longues. Cependant, les terreurs nocturnes peuvent avoir lieu aussi plus tard dans la nuit, car le sommeil lent profond revient dans les cycles de sommeil de milieu de nuit (103).

Une fois l'épisode terminé, tous ces signes disparaissent et le tout-petit se recouche rapidement, sans difficulté et sans se rendre compte de la présence de ses parents. S'il se réveille totalement, il est souvent perdu et inquiet, particulièrement si ses parents semblent perturbés par ce qui vient de se passer. Le lendemain matin, la plupart des enfants n'ont aucun souvenir de leur terreur nocturne (103).

Pendant une terreur nocturne, l'enfant peut : crier, et même hurler, sembler terrifié, être assis dans son lit, avoir les yeux grand ouverts, mais son regard est vide, avoir un discours qui n'a aucun sens, être agité, désorienté et en sueur, être agressif, ne pas supporter qu'on le touche ni qu'on le tienne (103).

b- Survenant lors du sommeil paradoxal :

❖ *Les cauchemars :*

Les cauchemars sont des rêves désagréables et terrifiants avec une sensation d'oppression et d'angoisse qui déclenche souvent le réveil de la personne. Les éveils sont très brusques avec un souvenir détaillé. Ils se produisent quasi exclusivement en sommeil paradoxal (deuxième partie de nuit), plus particulièrement chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur, troubles anxieux et narcolepsie (104).

Lorsque les épisodes surviennent de façon chronique, plus de trois mois et plus d'une fois par semaine et qu'ils entraînent des perturbations du sommeil, il est important d'être pris en charge par un spécialiste (104).

❖ *La paralysie du sommeil :*

Ce trouble du sommeil est très fréquent puisqu'on estime que beaucoup de personnes le vivront une à deux fois dans leur vie. La paralysie du sommeil est une parasomnie, c'est-à-dire un trouble du sommeil qui survient pendant le sommeil ou à la lisière entre éveil et sommeil (à l'endormissement ou au réveil) (105).

La paralysie du sommeil peut apparaître régulièrement ou de façon isolée. Ce trouble se manifeste lors du sommeil paradoxal, moment où le cerveau est particulièrement actif et où le tonus des muscles squelettiques est à son plus bas niveau (106).

La disparition du tonus musculaire est expliquée par les scientifiques comme un phénomène possible survenant pendant le passage entre deux phases du sommeil à cause d'un chevauchement entre deux phases de sommeil (106).

Habituellement, le corps est paralysé uniquement pendant le sommeil paradoxal (phase de sommeil avec beaucoup de rêves) : un neurotransmetteur, la glycine empêche les muscles de bouger pendant cette phase. La paralysie du sommeil anormale survient lorsque les fonctions motrices du corps restent inhibées au moment du réveil, ou lorsque le mécanisme se déclenche de manière prématurée. La sensation de peur et les éventuelles hallucinations sont provoquées par l'état de conscience intermédiaire du cerveau qui peut comporter des "rêves éveillés" associés effrayants (107).

II.2. Les facteurs déclencheurs des troubles du sommeil :

II.2.1. Les facteurs intrinsèques :

II.2.1.1. La génétique :

La complexité de la régulation circadienne implique, outre de nombreuses influences de l'environnement, un déterminisme génétique prédisposant qui commence à être appréhendé. En effet, des données récentes démontrent le rôle des gènes dans de nombreux aspects physiologiques et physiopathologiques de la rythmicité circadienne. L'expression cyclique de l'activité de ces gènes, en rapport avec un processus d'autorégulation bien conservé entre les espèces, est à l'origine de la genèse de ces rythmes. Les progrès récents de la génétique moléculaire, ainsi que l'élaboration de cartes génomiques détaillées chez l'homme, ont permis d'identifier plusieurs facteurs génétiques impliqués dans les pathologies du rythme circadien du sommeil. A ce jour 8 gènes « circadiens » ont été identifiés chez l'homme (108).

En effet, plusieurs pathologies du sommeil chez l'homme (l'insomnie fatale familiale, la narcolepsie et le syndrome d'avance de phase du sommeil, le somnambulisme et le syndrome de Kleine-Levin) ont pleinement bénéficié de ces avancées avec la découverte de mutations parfois à l'origine de ces affections (108).

En cas d'insomnie, la cause pourrait aussi être tout simplement génétique. Des chercheurs de l'université Monach, en Australie, ont observé que, comparé aux faux jumeaux, les vrais jumeaux ont tendance à respecter les mêmes horaires et la même qualité de sommeil. Cette découverte laisse penser que les gènes seraient en partie responsables des troubles de sommeil (109).

Une équipe de recherche internationale du (Massachusetts General Hospital) et de l'Ecole de médecine de l'Université d'Exeter ont identifié 57 régions génétiques associées à l'insomnie. Jusqu'à présent, les gènes connus potentiellement liés à ce trouble du sommeil n'étaient que quatre. Ces nouveaux résultats confirment donc la piste génétique et pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués. Par ailleurs, certains des gènes identifiés sont connus pour leur lien avec des pathologies des artères coronaires et du syndrome des jambes sans repos (110).

II.2.1.2. Secondaires à certaines pathologies :

Toutes les maladies qui entraînent des douleurs ou un inconfort physique ou psychique peuvent nuire au sommeil (111).

a- L'anxiété et le stress :

Les questionnaires sur les habitudes de sommeil ont démontré que les jeunes anxieux et anxieuses (112) :

- Ne pouvaient dormir seuls et seules (95 % contre 0 %)
- Faisaient plus de cauchemars (62 % contre 38 %)
- Se plaignaient d'un sommeil insatisfaisant (56 % contre 25 %)

Il existe un lien étroit entre le stress et le sommeil , Une journée stressante peut entraîner des troubles mineurs du sommeil, et inversement, un mauvais sommeil peut engendrer du stress. La perturbation du sommeil peut s’expliquer par le mécanisme d’action du stress (113).

L’anxiété est un facteur d’insomnie majeur, puisqu’elle active le corps quand celui-ci devrait se mettre au repos, d’ailleurs Lorsque nous sommes stressés, notre corps va fonctionner de manière à pouvoir lutter contre notre stress. Ainsi, le stress va provoquer la sécrétion d’hormones (adrénaline puis cortisol) qui stimulent l’état d’éveil et favorisent la libération des ressources énergétiques (113) (114).

En conséquence, le stress augmente notre attention, notre vigilance et notre niveau d’énergie. On comprend alors facilement que cela peut entraîner des difficultés d’endormissement et du maintien du sommeil (113).

En effet, après plusieurs nuits de sommeil perturbé, le manque de sommeil peut devenir un facteur de stress supplémentaire et vous amener à redouter le moment d’aller au lit et à appréhender votre sommeil (113).

b- La dépression :

Le sommeil du déprimé est caractérisé par l’augmentation du nombre et de la durée des éveils, l’instabilité du sommeil, la réduction du sommeil lent profond (stades 3 et 4). Le sommeil paradoxal apparaît plus tôt dans la nuit avec une première phase des mouvements oculaires (PMO) plus riche en mouvements oculaires que chez le sujet normal du même âge. La dépression aurait sur le sommeil des effets très proches de ceux du processus normal de vieillissement (115).

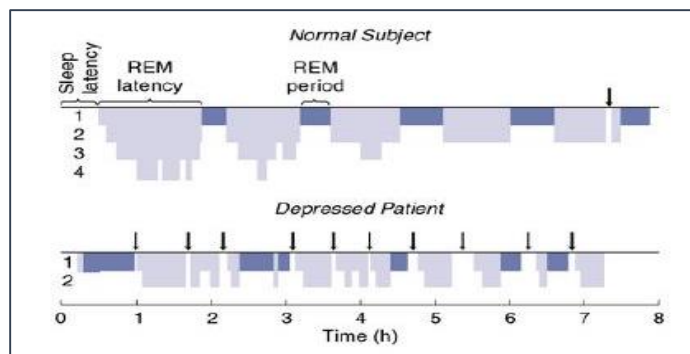


Figure 19: Hypnogramme Normal et au cours d’une dépression sévère (116).

Parmi les nombreuses perturbations de l’architecture du sommeil au cours des épisodes dépressifs majeurs, le raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal (SP) semble le phénomène le plus spécifique. Plusieurs groupes ont d’ailleurs testé l’intérêt de ce paramètre comme marqueur biologique des états dépressifs majeurs (117).

De plus, on sait que chez les dépressifs il existe une désynchronisation interne des différents rythmes biologiques, ainsi qu’une altération du fonctionnement des oscillateurs qui entraîne un émoussement de l’amplitude des rythmes circadiens (118).

c- Les maladies cardiovasculaires :

Une étude faite au niveau de Faculté de médecine de Tunis, service de pneumologie, CHU La Rabta, Service de cardiologie pour l'évaluation du risque du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil chez les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires. Les résultats montrent que le risque du SAHOS augmente chez les patients ronfleurs en surpoids et insuffisants cardiaque ou coronaire (74).

L'apnée obstructive du sommeil chez les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires, est la principale cause médicale de somnolence diurne excessive, elle augmente les risques d'accidents de la route, de perte d'emploi et de dysfonction sexuelle (75).

d- L'asthme et les maladies respiratoires :

Selon le professeur Mihaela Teodorescu, le risque de développer une apnée du sommeil chez les personnes asthmatiques est augmenté de 40 % par rapport aux non asthmatiques (119).

Pour aboutir à cette conclusion, l'équipe de chercheurs de l'Université de médecine du Wisconsin a suivi à partir de 1988 plus de 15.000 employés de l'État. Tous les quatre ans, les sujets, qui ne souffraient pas d'apnée lors de leur entrée dans l'étude, répondaient à un questionnaire de santé et passaient un examen pour constater ou non l'apparition d'un syndrome d'apnée. Au fil des années, les personnes asthmatiques étaient proportionnellement plus nombreuses à souffrir d'apnée du sommeil que les autres. Selon le constat du professeur Mihaela Teodorescu, principal auteur de l'étude, leur risque de développer une apnée du sommeil est augmenté de 40 % par rapport aux personnes non asthmatiques (119).

La même chose pour les maladies respiratoires qui peuvent entraîner une sensation d'étouffement accrue en position allongée (111).

e- Le diabète :

Le diabète peut être une cause d'altération du sommeil. Certaines insomnies sont en effet liées à des troubles de la régulation glycémique (notamment en cas d'hypoglycémies nocturnes, fréquentes chez les diabétiques de type 1). Les changements rapides de niveau de glucose pendant la nuit peuvent provoquer des réveils nocturnes, facteurs d'insomnie (120).

Les conséquences des hypoglycémies peuvent être très sévères, parfois fatales. La nuit est en effet la période la plus vulnérable pour les hypoglycémies car le sommeil atténue la réponse contre régulatrice à l'hypoglycémie (121).

Certaines complications du diabète comme l'envie fréquente d'uriner (polyurie), les douleurs musculo-squelettiques (qui obligent à se lever plusieurs fois dans la nuit) peuvent être aussi la cause d'insomnies. Qui correspond à une atteinte des nerfs : des impatiences dans les membres inférieurs, caractérisées notamment par des douleurs et des fourmillements qui surviennent plutôt la nuit, vont réveiller le patient et ainsi fragmenter son sommeil (120).

Le syndrome des jambes sans repos peut résulter de l'atteinte nerveuse (neuropathie) liée au diabète. La rétinopathie diabétique peut, elle gêne la vision de la lumière et pousser la personne diabétique à une sous-exposition avec un effet sur les rythmes circadiens (120).

En 2006, West et al évaluent la prévalence du SAS par oxymétrie nocturne associé à un questionnaire d'évaluation de la somnolence dans une population que présente diabète de type DT2, L'étude révélait que l'IMC et le diabète étaient des facteurs prédictifs indépendants de SAS (122).

Des études déjà anciennes ont montré une prévalence élevée du SAS chez des patients diabétiques ayant une neuropathie du système nerveux autonome, y compris chez des diabétiques de type 1 non obèse. En effet, la respiration au cours du sommeil est en partie contrôlée par le système nerveux autonome. L'altération de l'équilibre sympathique et parasympathique pourrait entraîner une instabilité des voies aériennes supérieures et favoriser l'apparition d'événements obstructifs (122).

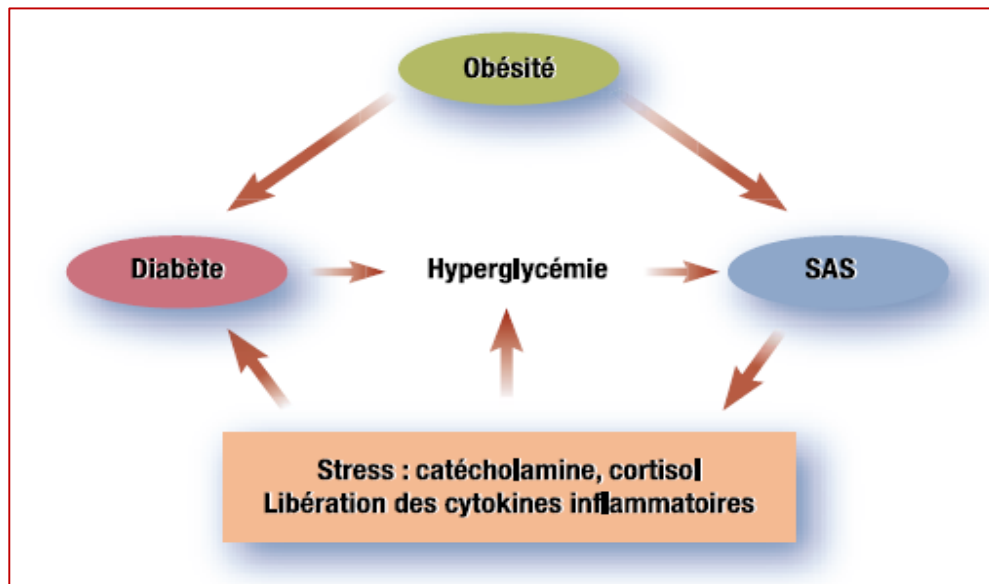


Figure 20 : Relations physiopathologiques entre diabète et SAS (122).

f- La maladie d'Alzheimer :

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent fréquemment une impatience et une agitation nocturne suivies d'un ralentissement psychomoteur et d'une somnolence diurne. Dans cette affection, les troubles du sommeil et du comportement apparaissent plutôt comme la conséquence d'un dysfonctionnement des rythmes biologiques endogènes et de leur décalage de phase avec les synchroniseurs du milieu extérieur (123).

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'altérations sévères de l'architecture et de la continuité du sommeil. Les patients présentent de nombreux éveils et un grand nombre de changements de stade de sommeil au cours de la nuit. En ce qui concerne l'architecture du sommeil, les perturbations majeures correspondent essentiellement aux diminutions des

pourcentages du sommeil lent profond (stades 3 et 4) et du SP accompagnées d'une augmentation du pourcentage des stades 1 et 2 (123).

g- L'épilepsie :

Le risque de faire une crise augmente lorsqu'une personne atteinte d'épilepsie passe de nombreuses heures sans dormir. Il est donc utile de connaître les facteurs susceptibles de nuire au sommeil (124).

Certaines personnes ronflent bruyamment. D'autres s'arrêtent de respirer pendant quelques secondes. Elles peuvent le faire plusieurs fois par nuit. Cette affection a pour nom apnée du sommeil. Des études ont montré que de nombreuses personnes atteintes d'épilepsie présentent également ce syndrome des apnées du sommeil. Dans certains cas, ce sont les médicaments antiépileptiques qu'elles prennent qui en sont la cause. Tant les ronflements bruyants que les interruptions de la respiration font obstacle à un sommeil calme et réparateur, ce qui peut entraîner des crises (124).

Subjectivement, les patients épileptiques se plaignent plus souvent de troubles du sommeil et de somnolence diurne que les sujets contrôlés. Les crises nocturnes peuvent alléger, interrompre, voire perturber considérablement le sommeil jusqu'à la phase post-critique en cas de crises tonico-cloniques généralisées. Dans les épilepsies nocturnes, les données de polysomnographie montrent souvent une augmentation de la fragmentation du sommeil et des stades légers, aux dépens du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. Les épilepsies à prédominance diurne affectent aussi le sommeil nocturne. Les crises frontales nocturnes, par leur haute fréquence, fragmentent considérablement le sommeil lent profond du premier cycle, entraînant son rebond immédiat sur le cycle suivant par effet homéostatique (125).

Dans le syndrome de POCS (syndrome des Pointes ondes continues) qui est une forme rare d'épilepsie de l'enfant. Il débute généralement entre 3 et 7 ans avec une légère prépondérance chez les garçons et guérit au début de l'adolescence, plus de 80% du sommeil lent est occupé par les PO, causant une déstructuration complète de l'architecture du sommeil sans distinction possible entre les stades du sommeil. Dans les épilepsies bénignes génétiques ou idiopathiques, l'organisation globale du sommeil est souvent conservée, mais l'analyse des CAP (Cyclic Alternating Pattern) dévoile une microstructure anormale du sommeil, avec une instabilité augmentée ou parfois anormalement diminuée. Les complexes K deviennent pointus ou "complexes K épileptiques", ils se déplacent en frontal médian et sont encore plus amples et rapides avant les crises (125) (126).

h- Le trouble du spectre autistique (TSA) et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) :

Le trouble du spectre autistique (TSA) est l'un des troubles neurodéveloppementaux (TND), caractérisé par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés. Ces enfants souffrent de problèmes de sommeil avec des symptômes modérés à sévères (endormissement difficile, réveils nocturnes, somnolence diurne) à cause

d'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 (127) (128).

Tableau 6 : Analyse rétrospective réalisée sur une base de données de 477 enfants avec TSA, âgés de 1 à 15 ans (d'après Mayes et al. 2009) (129).

	% DES ENFANTS AVEC TSA
Difficulté à s'endormir	60
Sommeil peu reposant	56
Réveils nocturnes fréquents	50
Réveil précoce	45
Dort moins que la normale	43
Cauchemars	39
Enurésie	36
Somnambulisme ou paroles durant le sommeil	35
Somnolences	21
Dort plus que la normale	14

Même pour la population pédiatrique atteint d'un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) qui présente très souvent des troubles du sommeil de types insomnies chroniques (130).

i- Autres :

Parfois, d'autres problèmes peuvent provoquer des troubles du sommeil, tels que les ronflements, les douleurs, le syndrome des jambes sans repos, les maladies infectieuses, des troubles neurologiques ou de l'arthrose. Il est donc nécessaire de rechercher ces maladies lorsque le sommeil est perturbé (131).

Les maladies endocriniennes comme l'hyperthyroïdie comptent également au nombre de leurs symptômes des troubles du sommeil. Aussi, les allergies et l'inconfort qu'elles occasionnent sont aussi de véritables ennemis du sommeil (111).

C'est pourquoi, en cas d'insomnie sévère, il est important de faire des examens pour rechercher toute pathologie qui pourrait en être à l'origine. Le bénéfice de la prise en charge sera alors double : traiter la pathologie et lutter contre l'insomnie (111).

II.2.2. Les facteurs extrinsèques :

II.2.2.1. Le tabac et l'alcool :

La consommation de tabac chez l'homme induit des modifications de la continuité et de l'architecture du sommeil. Ainsi, une augmentation de la latence d'endormissement et du nombre de réveils nocturnes, et une diminution du temps total de sommeil et de l'efficacité du sommeil ont été rapportées. Du point de vue architectural, les études polysomnographiques retrouvent une diminution du sommeil lent profond au profit du sommeil lent léger. Un effet sur le sommeil paradoxal est aussi observé qui semble biphasique selon la dose absorbée : augmentation à faible dose et diminution à dose plus élevée, avec alors un rebond en cas de sevrage.

Le sevrage tabagique pourrait également perturber la continuité du sommeil, de manière transitoire, mais cela serait surtout subjectif. Toujours est-il qu'en pratique clinique, le manque de nicotine semble bien affecter le sommeil de fin de nuit chez les fumeurs très dépendants qui se réveillent avec l'envie de fumer. La nicotine, alcaloïde du tabac, serait de fait le principal agent pharmacologique impliqué dans les modifications du sommeil, de par son action catécholaminergique, périphérique et centrale (132).

D'autre part, la consommation vespérale d'alcool favorise l'endormissement mais, à dose croissante, elle peut entraîner une fragmentation du sommeil en deuxième partie de nuit et finalement une réduction du temps total de sommeil. L'alcool peut induire de la somnolence diurne, soit par effet sédatif direct, soit du fait d'apnées du sommeil favorisées par une intoxication vespérale. Au cours du sevrage alcoolique chez le patient dépendant, on observe une réduction du temps de sommeil et de sa continuité, avec au niveau architectural une diminution du sommeil lent profond et une augmentation du sommeil paradoxal. Chez le patient antérieurement alcoolo-dépendant, les difficultés d'initiation et de continuité du sommeil ainsi que le sommeil non restaurateur sont fréquents durant les premiers mois d'abstinence et peuvent persister plusieurs années (132)

II.2.2.2. La lumière artificielle et Champs électromagnétiques :

La lumière joue un rôle crucial dans la synchronisation de l'horloge biologique. Située au cœur de cerveau, l'horloge biologique est une petite structure qui, tel un chef d'orchestre, rythme toutes les activités psychiques et physiques en fonction du moment. Encore faut-il que cette lumière apparaisse au bon moment et à la bonne intensité pour jouer son rôle bénéfique. Appliquée à un mauvais moment, la lumière peut, à l'inverse, avoir des conséquences sur la synchronisation et en corollaire sur le sommeil (133).

Cependant, la sécrétion d'hormone de sommeil la mélatonine est bloquée par la lumière naturelle et perturbée par l'exposition à la lumière artificielle, chez les travailleurs nocturnes par exemple, ou même lors d'une exposition aux écrans. C'est la lumière bleue (480 nm) qui est la plus efficace pour agir sur la sécrétion de mélatonine, comme pour entraîner l'horloge circadienne. L'administration de lumière le soir décale la sécrétion de mélatonine sur le matin,

alors que la sécrétion est avancée lorsque la lumière est administrée tôt le matin. L'administration répétée en milieu de nuit conduit à décaler la sécrétion sur le matin (134).

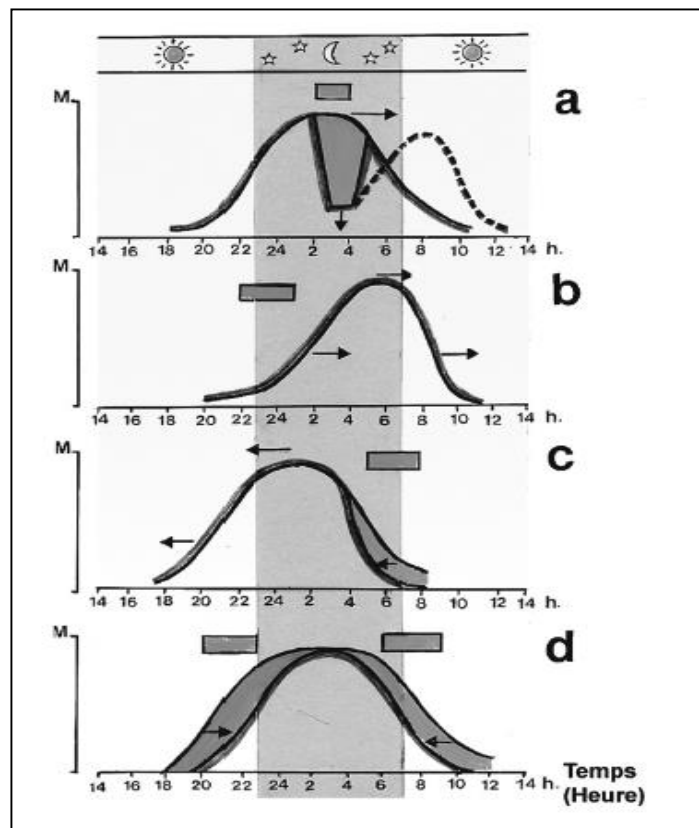


Figure 21 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de mélatonine (133).

Selon cette figure, la lumière est administrée en une seule fois pendant la nuit, la sécrétion est inhibée (a). Après administration répétée dans les mêmes conditions, la sécrétion se décale progressivement sur le matin (retard de phase, a ...). Le profil plasmatique est retardé (b), avancé (c) ou rétréci (d) selon l'heure d'administration de la plage lumineuse (soir, b ; matin, c ; soir + matin, d) (133).

Encore, les smartphones, tablettes et ordinateurs et certaines LED diffusent une lumière bleutée qui inhibe la sécrétion de la mélatonine. L'exposition aux écrans retarde la phase d'endormissement entraînant une augmentation de la vigilance et une réduction de la somnolence. Il est important de dormir dans le noir sans objet électronique ou TV dans la chambre (135).

La même chose pour les champs électromagnétiques, Les troubles du sommeil sont les principaux symptômes décrits par les personnes souffrant d'électro-hypersensibilité (EHS). Les personnes EHS ne supportent pas l'exposition aux ondes électromagnétiques. Elles souffrent de différents symptômes, comme des sensations de brûlure, des maux de tête, des insomnies (136).

D'autre part, Santini a montré en 2002 que le nombre de plaintes de troubles du sommeil chez les riverains d'antennes relais était plus important que chez des personnes plus éloignées de ces antennes (137).

Différentes études ont été menées en laboratoire afin de voir les impacts d'une exposition aux champs électromagnétiques (CEM) sur le sommeil. Une exposition aux électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence EBF sur 18 sujets sains a montré une diminution du temps total de sommeil ainsi qu'une diminution du nombre d'épisodes de NREM (non rapid eye movement) sans toutefois montrer de variation au niveau des concentrations plasmatiques de mélatonine, d'hormone de croissance, de cortisol et d'ACTH (137).

II.2.2.3. L'alimentation :

De nombreuses données cliniques et expérimentales soulignent l'existence d'une relation fonctionnelle entre la nutrition et le sommeil. Un rappel de la physiologie du sommeil permet de définir les différentes phases du sommeil et les mécanismes neurochimiques de l'endormissement et du maintien du sommeil. Ces données permettent décrire les effets d'une modulation chronique ou à court terme des apports alimentaires sur le sommeil. Les relations entre la quantité de sommeil et la nutrition sont complexes. Les points les mieux établis sont qu'une réduction rapide des apports alimentaires réduit la durée du sommeil, de la même façon qu'une augmentation prolongée des apports alimentaires augmente la durée de sommeil. Par ailleurs la nature des nutriments ingérés semble exercer une influence sur l'induction du sommeil ou la vigilance. Un repas riche en hydrate de carbone peut faciliter l'endormissement, surtout si le sujet est en dette de sommeil, un apport protéique permettrait de mieux respecter la vigilance (138).

Ainsi, les aliments sucrés favorisent l'endormissement, l'augmentation du taux de glucose dans le sang pourrait être à l'origine de cet effet bénéfique. Mais les glucides agissent surtout en facilitant la production de la sérotonine indispensable à la sécrétion de la mélatonine, hormone qui facilite le sommeil. Cependant, le sucre a un effet positif sur la sérotonine uniquement s'il est consommé en période de repos. Consommés pendant l'exercice physique, les glucides freinent la synthèse de la sérotonine et donc l'endormissement (139).

Manger du sucre ne suffit pas pour produire de la sérotonine, il nous faut aussi ingérer du tryptophane, un acide aminé que le corps ne sait pas fabriquer. Le tryptophane est présent dans presque toutes les protéines alimentaires et permet la fabrication de la sérotonine dans le cerveau. La sérotonine nous aide à réguler notre humeur et nous prépare au sommeil (139).

Donc si l'horloge biologique permet de réguler les prises alimentaires, les habitudes alimentaires peuvent rétro-agir sur notre horloge (139).

II.2.2.4. L'endroit et la position d'endormissement :

La chambre est l'endroit dédié au sommeil. Qui dit sommeil de qualité, dit chambre et environnement agréables. Elle doit donc être vouée uniquement au sommeil et pensée pour cela. La chambre est une pièce où nous devons impérativement nous sentir bien. C'est la pièce qui doit être la plus reposante possible pour en retirer un maximum des bienfaits du sommeil, il faut aussi rafraîchir la chambre, en visant une température entre 16 et 18 (140).

La chambre idéale n'est pas seulement une pièce à l'abri des nuisances sonores, de la pollution lumineuse et des excès thermiques. Ce lieu où l'on dort doit d'être également reposant et harmonieux. Pas de coinbureau sur lequel s'amoncellent les paperasses administratives, pas d'image bavarde ni de couleur criarde sur les murs, pas de piles de "trucs" à recoller, repasser ou réparer, encore moins de désordre envahissant. Chaque objet est à sa place. L'ordre et la douceur règnent dans la chambre, cet espace serein dédié au seul sommeil (133).

D'autre part, les positions dans lesquelles nous dormons ont également un impact non négligeable sur la qualité de notre sommeil, certaines favorisent l'apnée du sommeil ou des maux de dos, d'autres sont bonnes pour la circulation sanguine, la respiration ou les articulations (141). Voici quelques exemples :

- Dormir sur le dos avec les bras le long du corps est bon pour la santé. En effet, cette position est bonne pour le dos et pour la nuque. Mais attention, les individus ayant tendance à ronfler devraient éviter cette position qui ne fait que favoriser les ronflements (141).
- Dormir sur le ventre induit une rotation des vertèbres ce qui peut entraîner des douleurs cervicales, au niveau des épaules mais peut également engendrer des maux de tête. En outre, elle peut entraîner des douleurs au niveau des mâchoires et des grincements de dents. Il s'agit donc d'une position à éviter (141).
- Dormir sur le côté ne favorise pas une très bonne circulation sanguine et exerce une pression importante sur l'un des côtés du corps qui peut s'accompagner de douleurs à l'épaule et à la hanche. Pour cela, il convient de ne pas toujours dormir dans la même position. Ainsi, il semblerait que dormir régulièrement du même côté favoriserait les calculs rénaux (141).

II.2.2.5. Le bruit :

Il est maintenant admis que le bruit auquel nous sommes exposés dans notre vie quotidienne est à l'origine de plaintes de mauvais sommeil (142).

La mise en évidence de la perturbation du sommeil implique la survenue de modifications des valeurs habituelles des indicateurs physiologiques sous l'effet du bruit et le retour à la normale de ceux-ci en l'absence de ce dernier. Aux modifications de ces indicateurs propres au sommeil, on peut également associer les modifications des variables physiologiques végétatives mesurées (142).

En effet, le temps total de sommeil peut être diminué par un allongement de l'endormissement, par des éveils nocturnes prolongés, ou encore par un éveil prématuré non suivi d'un nouvel endormissement. Les éveils « intrasommeil » apparaissent dans tous les stades de sommeil avec des seuils variables, mais, pour un stade donné, ces seuils d'éveil diminuent au fur et à mesure que le temps cumulé de sommeil augmente. De ce fait, lors des heures matinales, les bruits ambiants peuvent plus facilement réveiller un dormeur et l'empêcher de retrouver le sommeil. Ce réveil prématuré peut être à l'origine d'une forte réduction du temps de sommeil total (142).

Sous l'effet du bruit, il peut survenir des changements immédiats dans la structure interne du sommeil et notamment des changements de stades, qui se font toujours dans le sens d'un allègement de celui-ci. Ces modifications ne sont pas consciemment perçues par le dormeur et il faut utiliser des enregistrements polygraphiques pour pouvoir les mettre en évidence (142).

Ces changements de stades (souvent accompagnés de mouvements corporels) se font au détriment des stades de sommeil les plus profonds et au bénéfice des stades de sommeil les plus légers. La quantité de sommeil à ondes lentes peut être sensiblement réduite chez le jeune dormeur soumis à des bruits au cours de son sommeil. Il a également été montré que la rythmicité interne du sommeil paradoxal peut être notablement perturbée lors d'une exposition nocturne au bruit (142).

II.2.2.6. Les Substances actives :

a- Substances non médicamenteuses :

❖ *La caféine :*

La source la plus courante de caféine est le café traditionnel, auquel il faut ajouter certains sodas bien connus et les boissons dites « énergisantes ». Malgré la banalité de la consommation de caféine, l'existence des phénomènes de tolérance et de dépendance vis-à-vis d'elle sont démontrés chez l'homme; ceux-ci semblent pouvoir se développer pour des doses quotidiennes relativement faibles et après seulement quelques semaines (132).

Les effets immédiats de la caféine sur le sommeil chez l'homme croissent en fonction de la dose absorbée, il s'agit d'une augmentation de la latence d'endormissement, d'une diminution du temps total et de l'efficacité du sommeil (par augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes) et d'une diminution de la proportion de sommeil lent profond. Au long cours, la consommation de caféine est associée à une réduction de la durée moyenne du sommeil nocturne. Ces effets de la caféine sont majoritairement dus à son action antagoniste sur les récepteurs cérébraux de l'adénosine (132).

Une étude montre que l'administration de la caféine révèle une augmentation de la latence de sommeil (LS), une diminution du temps total de sommeil (TTS) et de l'efficacité de sommeil (ES) ainsi qu'une diminution du (SLP), et ce principalement au début de la nuit. La caféine diminue non seulement le temps passé en SLP mais elle augmente aussi le temps passé dans les stades 1 et 2 de sommeil non-REM (143).

Après 4 à 5 jours de consommation quotidienne, une tolérance aux effets stimulants de la caféine peut apparaître. Une dépendance et un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal de la consommation. Une somnolence, irritabilité, asthénie, céphalées et parfois rhinorrhée peuvent persister pendant les 18 à 24 heures suivant la dernière prise. Chez un grand nombre de sujets une dose de caféine au-delà de 1000 mg en prise unique peut provoquer des signes d'intoxication aiguë avec une insomnie majeure (144).

❖ ***Le thé :***

Tous les thés sont issus de la même plante ; le théier (*camellia sinensis*). Ensuite, c'est la méthode de fabrication qui les différencie. Le thé noir est fermenté, tandis que le thé vert est juste séché et le thé blanc se compose de la récolte des bourgeons du début de saison séchés. Selon le type de théiers et le thé, on ne trouvera pas la même teneur en théine (145).

La théine contenue dans le thé a des propriétés excitantes au même titre que la caféine (c'est la même molécule). Même si ses effets sont moins puissants que le café : moins rapides et moins durables, le thé stimule également le système nerveux et pourra être source d'insomnie et vous empêcher de dormir (145).

b- Substances médicamenteuses :

❖ ***Les médicaments induisant le sommeil :***

Les hypnotiques, appelés couramment somnifères, sont des médicaments qui facilitent le sommeil. Ils aident à s'endormir et peuvent également contribuer au maintien du sommeil. Ces médicaments peuvent être utiles à court terme pour récupérer mais pas plus de 3 semaines, Ils agissent en ralentissant l'activité du cerveau. Mentionnons qu'après 1 mois d'utilisation, ils perdent souvent beaucoup de leur efficacité (146) (147).

En effet, comme le confirme le docteur Sylvie Royant-Parola dans son livre : « Les hypnotiques se fixent sur les récepteurs des cellules nerveuses et peuvent ainsi provoquer une accoutumance. L'arrêt est donc difficile d'autant que beaucoup de patients essaient de cesser brutalement leur prise. Cela provoque un rebond des insomnies ». L'arrêt de la prise de somnifère peut donc être à l'origine d'insomnie, ce qui provoque un cercle vicieux chez le patient (148).

En effet, comme l'affirme le Médecin Françoise Goldenberg : « les benzodiazépines modifient l'architecture du sommeil qui devient beaucoup moins riche en ondes lentes, témoignant d'un sommeil lent profond qui tend à diminuer ». Ainsi, une diminution de cette phase de sommeil impact notre organisme, elle ne sera pas suffisamment reposée pour affronter la journée, ce qui pourra entraîner des chutes liées à la fatigue et à l'inattention. En parallèle, il faut généralement traiter les raisons de l'insomnie (stress, anxiété...) au risque de voir ce syndrome perdurer après l'arrêt des somnifères (148).

❖ ***Les psychostimulants :***

Les psychostimulants se caractérisent par leur effet énergisant. Ils conduisent à une stimulation et à une excitation psychique, physique. On distingue ainsi les stimulants mineurs comme la théine, caféine, vitamine C., et les stimulants majeurs qui comprennent essentiellement la cocaïne et les amphétamines et leurs dérivés (149).

Le grand risque d'une consommation sur le long terme est de voir se développer une dépendance. Celle-ci peut déjà apparaître quand les amphétamines ne sont consommées qu'en certaines occasions et à faibles doses. L'arrêt de la consommation des amphétamines entraîne

un syndrome de sevrage par l'apparition de la dépression, l'anxiété et plus grand besoin de sommeil (150).

Aussi, La vitamine C qui est considérée comme un psychostimulant naturel et mineur semble aussi avoir les mêmes conséquences néfastes sur le sommeil que les psychostimulants majeurs. Une étude montre que les étudiants qui le consomment dans le but de rechercher à stimuler leur attention pour rester éveillés et pouvoir mieux étudier. Malheureusement ce bénéfice est de court terme et empire au contraire la somnolence diurne sur le long terme (151).

II.3. La désynchronisation de l'horloge biologique : impacts sur la santé publique :

L'horloge interne est synchronisée par des facteurs de l'environnement dont les principaux chez l'homme sont l'alternance lumière-obscurité, l'alternance veille-sommeil et la vie sociale.

Les causes de désynchronisation de l'horloge sont liées à une inadéquation des relations entre l'horloge et les synchroniseurs, à un défaut d'entraînement de l'horloge, ou à un dysfonctionnement propre de l'horloge. Ces causes, nombreuses et de nature variée, sont retrouvées dans des situations aussi différentes que le travail posté et le travail de nuit, importante question de santé publique, les vols transméridiens sur plus de trois fuseaux horaires, les états dépressifs et d'autres maladies psychiatriques, la cécité, certains médicaments ou des drogues comme l'alcool. La mélatonine et l'exposition à la lumière, deux agents fondamentaux du contrôle de l'horloge, sont utilisés pour remettre l'horloge à l'heure (19).

Cette désynchronisation se manifeste par des symptômes non spécifiques généralement : (fatigue, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, troubles de l'appétit, diminution des performances cognitives ou physiques et de la vigilance ..). Aussi, le nombre croissant d'enfants et adolescents qui dorment moins que l'énorme, en raison de l'utilisation abusive tard le soir de médias électroniques. Cette dette de sommeil entraîne fatigue, troubles comportementaux, mauvais résultats scolaires (152) (153).

Dans le cadre de la santé au travail, l'exposition professionnelle au travail de nuit, fixe ou posté, entraînant des perturbations de l'horloge biologique et des rythmes circadiens, a été associée à un risque accru d'incidence de cancer du sein chez les femmes. Néanmoins, la qualité méthodologique des études épidémiologiques a fait parfois défaut et le débat scientifique reste toujours d'actualité concernant cette association statistique, sa grandeur, les conséquences en termes de morbidité-mortalité, les recommandations pratiques de surveillance médicale et les préconisations pour la prévention des risques professionnels. La plausibilité biologique de ce risque et les voies physiopathologiques ont été de mieux en mieux élucidées, sans permettre néanmoins une complète compréhension de tous les mécanismes impliqués. Ainsi, ce travail vise à éclairer cette discussion (154).

Chapitre III :

La mélatonine

III.1. L’Historique :

La glande pinéale (Glandula Pinealis) l’organe responsable de sécrétion de mélatonine (MLT), est déjà mentionné par Galien de Pergame et autres éminences grecques au IIe siècle. Au XVIe siècle, le philosophe et scientifique français Descartes, désigna la glande pinéale comme le siège de notre âme (155).

La mélatonine ne fut quant à elle découverte qu’en 1958 par le dermatologue Aaron Lerner pour faire ensuite l’objet d’études intensives dans les années 80. Lerner réussit à isoler un composant dans une glande pinéale bovine qui eut un effet blanchissant incroyable sur la peau des amphibiens, auquel il donna le nom de mélatonine (155).

Ce fut également Lerner qui commença à étudier les effets de l’hormone sur le sommeil. Après une auto-expérimentation Lerner ne nota aucun effet secondaire autre que la somnolence (155).

Dans les années 60, on pensait que l’alternance lumière/obscurité était importante pour les mammifères. Il faut attendre 1981 et la découverte d’Alfred Lewy pour se rendre compte que la lumière forte pendant la nuit altère le niveau de mélatonine endogène chez les hommes. Cette découverte fut capitale pour la chronobiologie et la recherche sur la mélatonine (155).

Au début des années 90, une attention de plus en plus forte fut accordée à cette hormone avec un certain nombre d’études démontrant les effets de la mélatonine sur différents processus physiologiques (155).

III.2. L’Origine (aliments contenant de la mélatonine) :

On a détecté des quantités notables de mélatonine dans un certain nombre d’aliments : tomates, cerises, olives, orge, riz, noix, raisin. Cependant, pour un même végétal, les concentrations en mélatonine diffèrent non seulement selon les espèces mais également selon les variétés (156).

Étant donné que c’est l’acide aminé le tryptophane se transformant en sérotonine qui se trouve à l’origine de la mélatonine, la consommation d’aliments riches en tryptophanes tels que le persil, les dattes, les graines de courge, le fromage, la morue, le parmesan, le lait et le soja. Il en est de même pour les aliments contenant la sérotonine comme les bananes, le lait, la prune, le riz, la noix, le maïs et les flocons d’avoine (157).

Tableau 7 : Teneur en mélatonine de quelques aliments (156)

Aliment	Teneur en mélatonine
Tomate	3 à 114 ng/g
Noix	3 à 4 ng/g
Céréales (riz, orge)	300 à 1000 pg/g
Fraises	1 à 11 ng/g
Huile d'olive	53 à 119 mg/ml
Vin	50 à 230 pg/ml
Bière	52 à 170 pg/ml

Les cerises sont l'une des principales sources naturelles de mélatonine. Elles possèdent des vertus sédatives, comme le démontre une étude américaine. Aussi, l'ananas est un fruit rempli de tryptophane, qui va ainsi aider à la sécrétion de mélatonine. Il se consomme frais ou en jus, avant d'aller se coucher (158).

De même, il existe d'autres aliments qui facilitent sa production comme les mangues, le boudin noir, les amandes ou les lentilles et les flocons d'avoine (159).

Néanmoins, l'ingestion de végétaux entraîne un apport trop faible et donc une augmentation non significative des concentrations sanguines. De plus la structure chimique de la mélatonine est assez simple d'où le fait que les chercheurs et les industriels privilégient la synthèse chimique plutôt que l'extraction végétale ou animale pour la suite (160).

III.3. La Biosynthèse et structure chimique :

La mélatonine est sécrétée par l'épiphyse et en moindre quantité par d'autres tissus comme la rétine, le tractus digestif, et la moelle osseuse (plaquette et lymphocytes). L'épiphyse ou glande pinéale, du fait de sa forme en « pignon de pin » est une petite glande endocrine, située dans l'épithalamus du diencephale. L'épiphyse se compose de deux types de cellules au sein de son parenchyme : les cellules gliales et les pinéaloctes. Ce sont ces derniers qui contiennent la sérotonine qui est transformée en mélatonine (130).

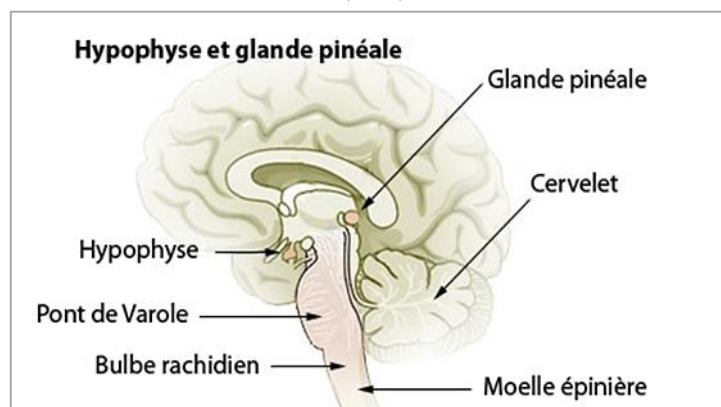


Figure 22 : Localisation de la glande pinéale sur une coupe sagittale du cerveau humain (130).

En tant qu'hormone du rythme biologique, la synthèse de la mélatonine s'effectue en deux temps. Le jour, un acide aminé, le tryptophane, est transformé en sérotonine, un neurotransmetteur important qui va en partie être stocké dans l'épiphyse. La nuit, cette sérotonine est sécrétée, et des enzymes vont contribuer à sa transformation en mélatonine. Un pic est émis vers 5 h 00 du matin (161).

La biosynthèse de la mélatonine se compose de différentes étapes. Dans un premier temps, le tryptophane est converti en 5-Hydroxytryptophane grâce à l'action d'une tryptophane-hydroxylase. Puis ce 5-Hydroxytryptophane va subir une décarboxylation par l'action de la L-aromatique amino-acide-décarboxylase ce qui entraînera la production de la sérotonine (5-Hydroxytryptamine) (160).

Pour aboutir à la production de mélatonine, la sérotonine va subir deux réactions enzymatiques impliquant deux enzymes clés : tout d'abord il y a une N-acétylation par la N-

acétyltransférase (NAT ou 5-HT Nacétylase) ce qui donnera la N-acétylsérotinine. La NAT est une enzyme clé permettant de contrôler la vitesse de synthèse de l'hormone. Ensuite il y a un transfert d'un groupement méthyle de la S-adénosylméthionine sur le groupe 5-hydroxy de la N-acétylsérotinine par l'action d'une hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) (160).

Cette synthèse d'hormone est très importante car la glande pinéale, glande endocrinienne, ne contient pas de grande quantité de mélatonine libérable. Il n'y a pas de phénomène de stockage. La libération de l'hormone est directement liée à la Synthèse (162).

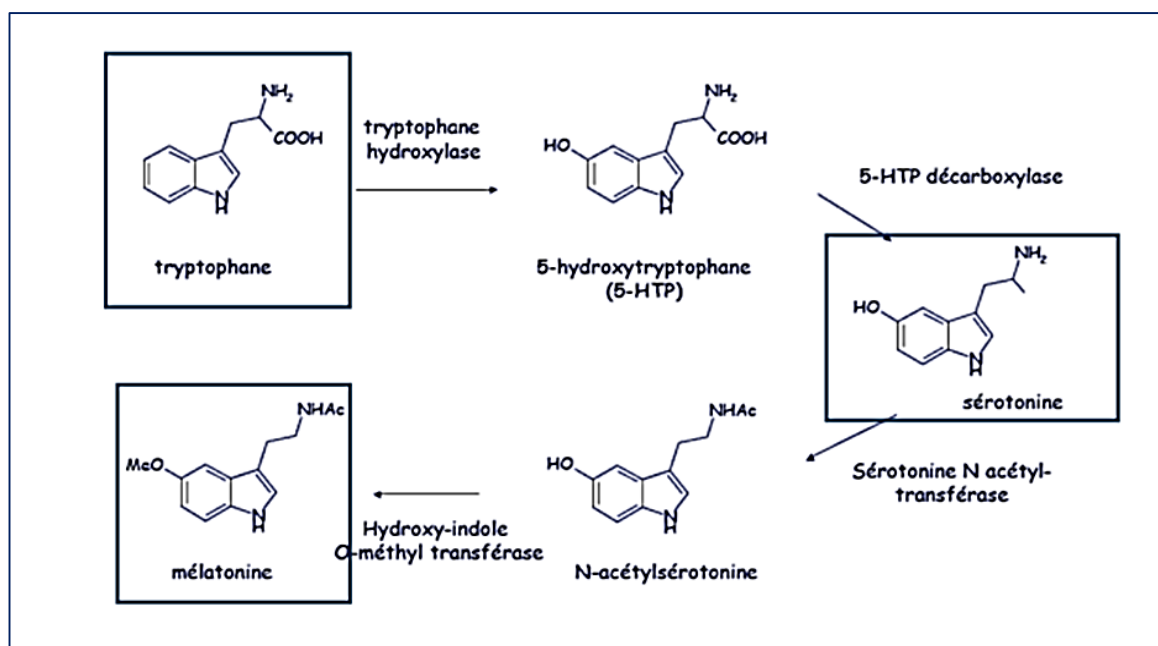


Figure 23 : biosynthèse de la mélatonine (163).

III.4. La pharmacocinétique :

L'aspect des profils plasmatiques de mélatonine suggère un renouvellement très rapide dans l'organisme, conséquence d'une demi-vie très courte et d'un effet de premier passage hépatique important, la sécrétion de mélatonine présente un rythme nyctéméral dont le pic est positionné préférentiellement pendant la nuit (164).

Les concentrations sanguines augmentent rapidement en début de nuit et atteignent un maximum vers 03 :00-4 :00 heures du matin. Pour s'annuler vers 7--8 heures du matin. Le profil sanguin peut être considéré comme le résultat d'une perfusion à débit variable sur laquelle se surajoutent des épisodes de sécrétion (164).

Ces données physiologiques et cinétiques ont conduit à la mise au point de préparations à libération contrôlée, qui ne permettent pas cependant d'éviter l'effet de premier passage hépatique puisqu'il s'agit de formes orales. Ces préparations génèrent un pic sanguin plus faible avec des concentrations significatives sur une durée prolongée. Leur utilisation doit être privilégiée lorsque la sécrétion endogène est diminuée (165).

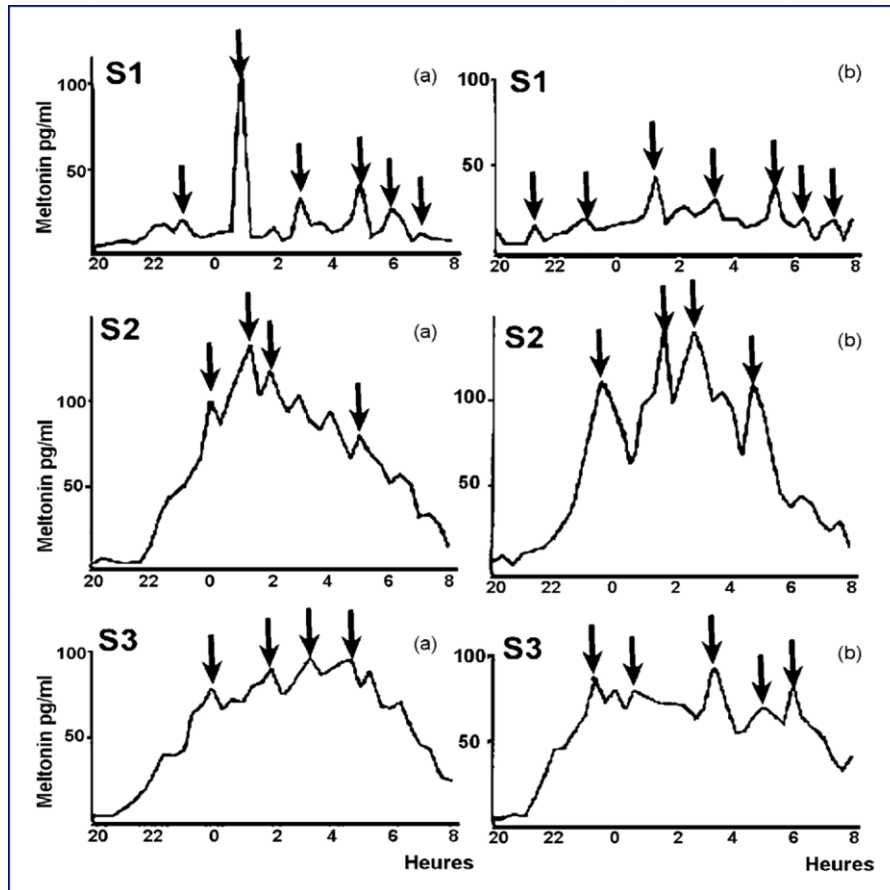


Figure 24 : Comparaison entre le profil plasmatique de mélatonine de deux individus (165).

Dans cette figure, Le profil plasmatique de mélatonine est très hétérogène d'un individu à un autre (S1, S2, S3), mais très reproductible chez un même individu (S1a, b, S2a, b, S3a, b). Les flèches indiquent les pics significatifs (165).

La biodisponibilité relative est de 33 % en cas d'administration orale de mélatonine exogène, aussi l'administration d'un flash intraveineux, la distribution et l'élimination sont très rapides avec des demi-vies de distribution et métabolique de 2 et 20 min (164).

III.5. La pharmacodynamie :

Au plan physiologique, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, atteint son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil (166).

L'action de la mélatonine s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les membranes cellulaires qui seront plus ou moins stimulés en fonction de l'exposition des individus à la lumière. Son action est permise grâce à différents mécanismes dont la présence de récepteurs spécifiques, par l'interaction de la mélatonine avec des protéines intracellulaires, telle que la calmoduline ou les protéines associées à la tubuline. De plus, la mélatonine présente des effets antioxydants directs et indirects impliqués dans des mécanismes biochimiques généraux (130).

III.6. La distribution :

La mélatonine sanguine est principalement liée à l'albumine (70 %) et à un degré moindre à l'orosomucoïde. Après libération à partir de la glande pinéale, elle atteint différents compartiments liquidiens (salive, urine, liquide céphalorachidien, lait. . .) et la plupart des tissus où des récepteurs spécifiques sont présents. Sa présence dans d'autres liquides biologiques (liquide folliculaire ovarien, sperme, liquide amniotique. . .) est le résultat d'une synthèse extra pinéale, comme par exemple par le placenta. Conséquence de sa solubilité préférentielle dans les lipides qui est voisine de celle de l'estradiol, elle passe facilement à travers les membranes cellulaires (164).

Cependant, la mélatonine est très soluble en milieu aqueux en présence de faibles concentrations de solvant organique, ce qui lui confère un caractère amphiphile. Elle exerce une activité cérébrale après passage de la barrière hématoencéphalique (164).

III.7. Le Métabolisme / catabolisme :

Le métabolisme principal de la mélatonine se situe en effet au niveau de foie par hydroxylation en position 6, augmentant ainsi l'hydrophilie de la molécule afin de faciliter son élimination. La 6-hydroxymélatonine est ensuite éliminée par les reins après sulfo et glucuronoconjugaison. Le foie élimine plus de 90% de la mélatonine circulante (167).

Une deuxième voie métabolique se situe au niveau du cerveau et conduit à la N-acétyl-5-méthoxykynurénamine par des processus oxydatifs provoquant l'ouverture de cycle indolique. La N-acétyl-N-formyl-5-méthoxykynurénamine (167).

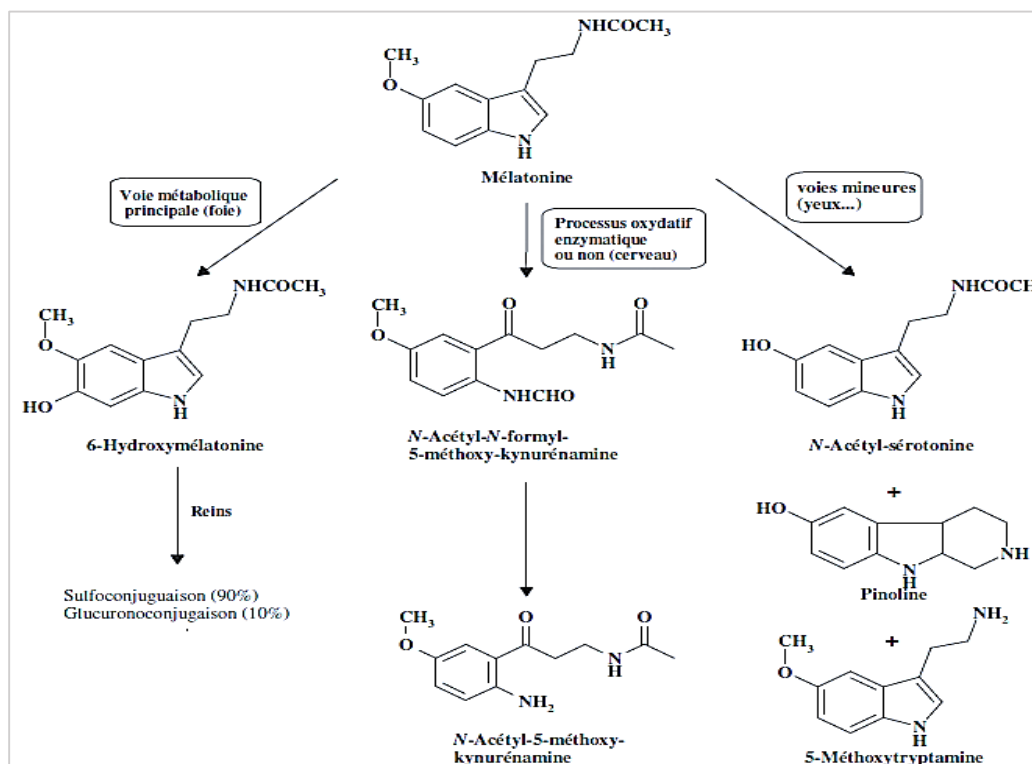


Figure 25 : Les différents voies métaboliques de la mélatonine (130).

Il existe d'autres voies mineurs de métabolisation qui aboutissent à la formation d'autres molécules tels que les métabolites tricycliques comme la pinoline (167).

Une étude récente portant sur 11 cytochromes 450 humains recombinants montre que les cytochromes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 sont responsables de l'hydroxylation de mélatonine et que cette réaction est NADPH dépendante (167).

III.8. Les variations de la sécrétion de mélatonine :

En général, la sécrétion du neurotransmetteur débute entre 19h30 et 21h30 et s'accélère ensuite très rapidement. La fatigue nous gagne alors brusquement. Dans un corps sain, le taux de mélatonine grimpe durant la nuit. De manière générale, il atteint son pic entre 1 heure et 3 heures du matin, avec de légères variations en fonction des saisons (168).

La production de mélatonine redescend le lendemain matin, avec le retour de la lumière. Nous nous réveillons alors peu à peu. Le taux de mélatonine dans le sang, qui chute aux premières heures de la journée, retombe quasiment à 0 vers 9 heures. Il reste généralement à ce faible niveau tout au long de la journée. L'hiver, sous l'effet du manque de lumière, il peut toutefois légèrement augmenter pendant la journée (168).

III.8.1. Régulation de sécrétion par lumière (axe rétino_hypothalamo_hypophysaire) :

La production de la mélatonine est sous l'étroit contrôle de l'alternance lumière/obscurité qui s'exerce par l'intermédiaire du tractus rétino-hypothalamique. Elle est synthétisée et sécrétée pendant la période d'obscurité. Elle est bloquée par la lumière du jour (160).

Pour comprendre le rôle clé de la lumière, il faut s'intéresser à celui de la mélanopsine qui joue un rôle clé dans la régulation de la sécrétion. Il s'agit d'un pigment contenu dans les cellules ganglionnaires situées à la face interne de la rétine et qui sont responsables de la transmission du message lumineux. La mélanopsine possède un spectre d'absorption de la lumière maximum autour de 480 nm (lumière bleue). Cette longueur d'onde est justement la plus efficace pour bloquer la sécrétion de la mélatonine (160).

Cependant, L'action de la lumière agit donc de façon différente sur la sécrétion de la mélatonine en fonction de l'heure d'exposition. Ainsi, si l'exposition a lieu lors du pic de sécrétion nocturne, cela va entraîner une inhibition totale de la sécrétion de mélatonine et ce pendant toute la durée d'exposition. A l'inverse, si l'exposition a lieu le matin, cela aura pour conséquence une avance de phase, c'est-à-dire que le pic de sécrétion de la mélatonine sera avancé dans le temps. Autre cas possible, si l'exposition a lieu en fin d'après-midi, dans ce cas il y aura un retard de phase signifiant donc que le pic sera retardé par rapport à sa localisation temporelle habituelle. Enfin, s'il y a une absence totale de lumière (lors de l'obscurité), il n'y a plus de synchronisation entre le rythme circadien de mélatonine et l'environnement, il y a donc un déphasage avec le cycle extérieur lumière-obscurité c'est ce que l'on appelle aussi le phénomène de libre-cours (130).

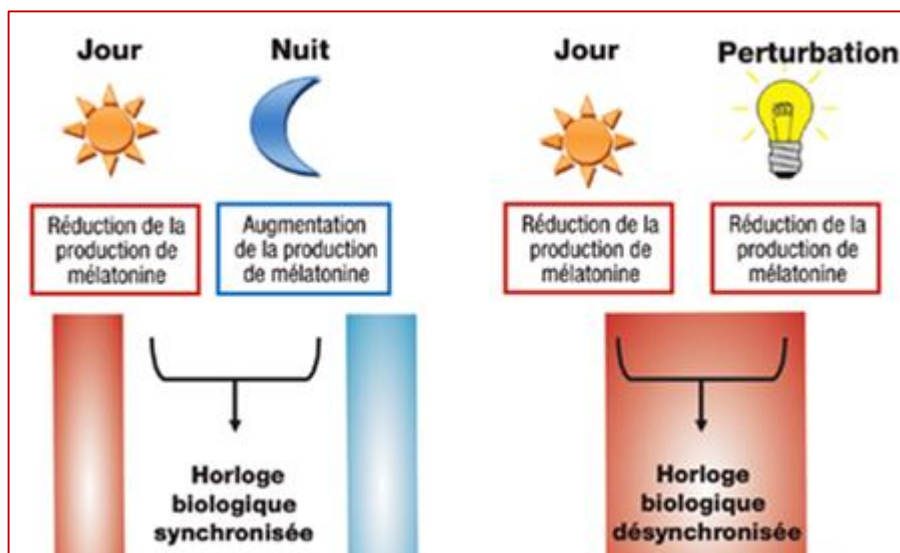


Figure 26 : Influence de la lumière sur la régulation d’horloge biologique, adapté de Balnacio et al 2015 (169).

D’un point de vue physiologique, Les neurones du SNC de l’hypothalamus sont soustraits à l’effet inhibiteur de la lumière, ils libèrent de la norépinephrine (NE) qui va constituer un message neuronal. Ce dernier va induire l’élévation nocturne de la concentration de mélatonine (160).

En effet, la NE va induire de nombreuses stimulations qui vont aboutir à terme à l’élévation de la mélatonine. La NE va dans un premier temps stimuler les récepteurs β_1 -adrénergiques présents dans les pinéaloctes ainsi que les récepteurs α -adrénergiques (mais de façon moins importante). Puis elle va induire la stimulation de l’adénylate cyclase (AC) via des protéines GS (protéines liées aux nucléotides guanines) ce qui entrainera une augmentation intracellulaire d’AMP cyclique suivie d’une libération rapide de mélatonine par l’activation de la NAT. Cette dernière est une réelle enzyme clé de la production de mélatonine puisque qu’elle présente un rythme d’amplitude très grande avec une activité nocturne 50 à 100 fois plus élevée que celle présente le jour. Contrairement à l’Hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) qui catalyse la dernière étape de la synthèse et qui est très faiblement rythmique (160).

III.8.2. Régulation de sécrétion par variations physiologique :

III.8.2.1. Selon l’âge :

La sécrétion de mélatonine apparaît vers 3 mois au moment où le bébé commence à faire ses nuits, à saisir le rythme veille-sommeil. Cette production est mature vers 1 an, elle atteint un pic maximal vers l’âge de 5-10 ans, elle diminue ensuite considérablement pour rester stable pendant la puberté et la vie adulte, puis diminue plus rapidement à partir de 50 ans pour devenir très faible chez les personnes âgées de plus de 70 ans. Certaines personnes en secrètent pas ou peu mais n’ont toutefois pas de problème de santé majeur (163) (170).

Ceci s’explique par le fait que la glande pinéale va sécréter de moins en moins de mélatonine avec l’âge. De plus, le sujet âgé présente une diminution d’élasticité des rythmes circadiens, il

aura alors plus de mal à s'adapter à des changements d'horaires et à récupérer qu'un sujet jeune (163).

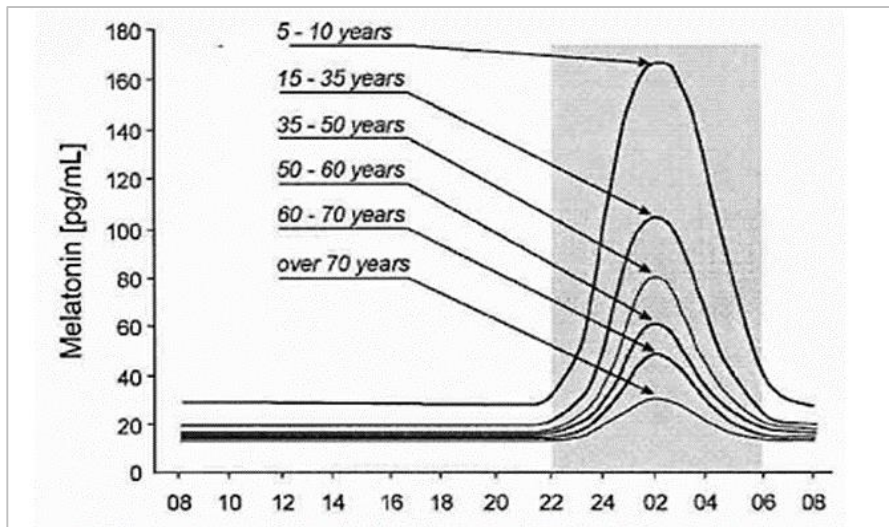


Figure 27 : Taux plasmatique de la mélatonine au cours de la vie (163).

III.8.2.2. Selon le sexe :

Le sexe de la personne intervient également. En effet que l'on soit en présence d'un homme ou d'une femme, la date à laquelle ils seront puberts entraînera des modifications de la sécrétion de MLT. De même la sécrétion de cette dernière pourra varier au cours d'une journée selon le sexe. Les facteurs principaux intervenant seront le stade pubertaire du développement et pour la femme, le cycle menstruel (162).

D'autres études montrent une tendance chez les femmes à sécréter davantage de mélatonine avec des pics plus précoces que chez l'homme. Toutefois, cette différence est remise en cause par la différence de métabolisme en lien avec le poids et la taille de l'individu. En ajustant ces paramètres, on ne retrouve plus de différence significative entre les sexes (130).

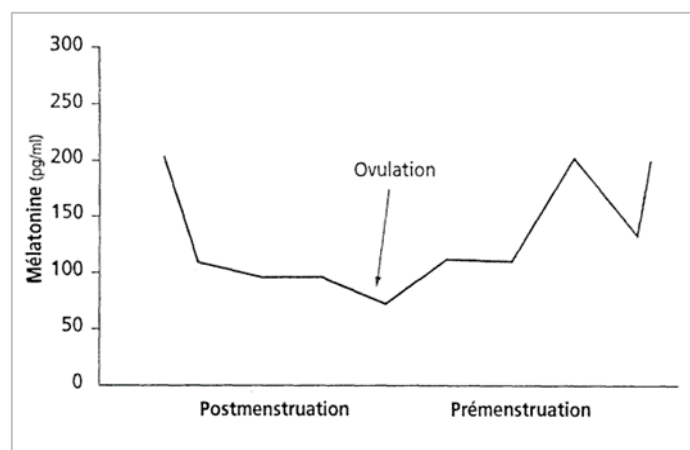


Figure 28 : Taux de mélatonine selon le cycle menstruel (162).

III.9. Le mécanisme d'action :

III.9.1. Les récepteurs mélatoninergiques :

III.9.1.1. Découverte et nomenclature :

La mélatonine exerce principalement son effet via des récepteurs couplés à des protéines G membranaires (RCPG). Les premiers sites de liaison à la mélatonine ont été mis en évidence au début des années 1980 grâce à la synthèse d'un radioligand, la 2-[125I]-iodo-mélatonine, toujours utilisée à ce jour-là. Ce ligand a permis de mettre en évidence deux catégories de sites de liaisons appelés ML1 et ML2 qui présentaient respectivement une haute et une faible affinité pour la 2-iodo-mélatonine (128) (171).

En 1994, Reppert a cloné le premier récepteur de la mélatonine (nommé plus tard Mel1C) en utilisant une stratégie de clonage d'expression de l'ADN complémentaire (ADNc) codant pour ce récepteur (128).

Ce récepteur est composé d'une séquence de 420 acides aminés, organisée en 7 domaines transmembranaires). Par homologie de séquence avec ce récepteur, 3 sous types furent identifiés et clonés chez les vertébrés, les sous-types Mel1A et Mel1B présents chez les mammifères, dont l'Homme, et le sous-type Mel1C initialement cloné chez les oiseaux (128).

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, Mel1A a été renommé en MT1 et Mel1B en MT2 qui sont de haute affinité au MLT. Le récepteur ML2 est devenu MT3 à basse affinité au MLT (167) (128).

L'abréviation utilisée pour la mélatonine sera « MLT ». C'est désormais cette nouvelle nomenclature officielle qui doit être utilisée (171).

Au final, chez l'homme il existe donc trois types de récepteurs membranaires (MT1, MT2 et MT3) et deux types de récepteurs nucléaires (ROR et RZR) (130).

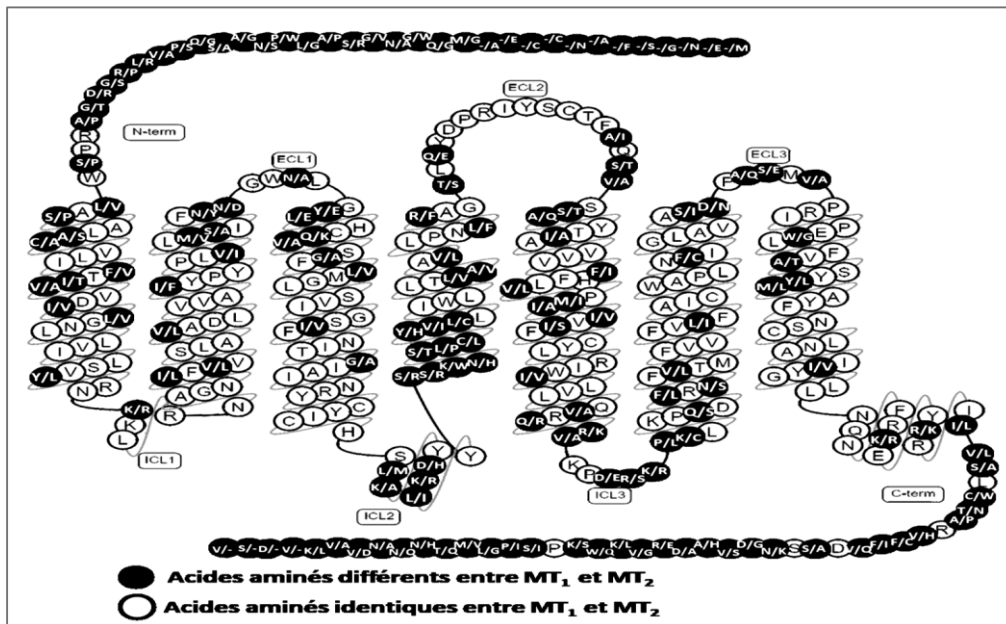


Figure 29 : Superposition des récepteurs MT1 et MT2 et leur séquence en acides aminés (172).

III.9.1.2. Structure des récepteurs :

Bien qu'il existe des sous-types, leur structure globale reste en grande partie similaire puisqu'elle se compose d'une extrémité N-terminale extracellulaire, une extrémité C-terminale intracellulaire, 7 domaines TM ainsi que certains acides, ce qui démontre d'ailleurs leur appartenance à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs) (130).

En s'intéressant au récepteurs humains, La région codante des récepteurs MT1 et MT2 est composée de deux exons séparés par un intron d'environ 10 kB. L'exon 1 code pour la partie N-terminale et jusqu'à la première boucle intracellulaire du récepteur. L'exon 2 lui code pour le reste de la protéine. Les récepteurs MT1 et MT2 présentent une forte identité de séquence en acides animés : 55% pour l'ensemble de la séquence et 70% pour uniquement les domaines transmembranaires Les récepteurs possèdent environ 300acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 40 kDa (173).

Néanmoins les trois sous-types de récepteurs sont codés par des gènes différents puisque ceux MT1 sont sur les chromosomes 4 et ceux MT2 sur les chromosomes 11 (130).

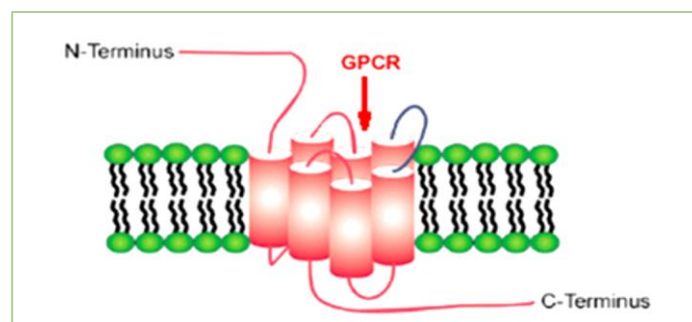


Figure 30 : Représentation schématique d'un récepteur couplé aux protéines G (130).

III.9.1.3. Localisation des récepteurs :

Les récepteurs de la mélatonine se situent à de nombreux endroits (167) :

a- Au niveau de tissus périphériques :

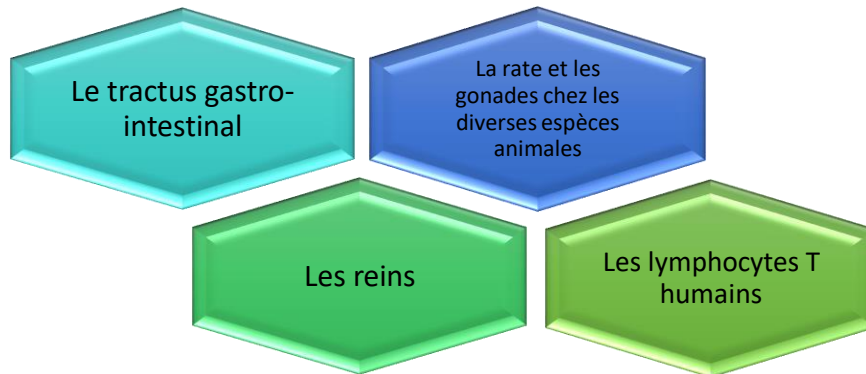


Schéma 2 : La localisation des récepteurs mélatoninergiques au niveau périphérique (167).

b- Au niveau Central :

Chez toutes les espèces, La Pars tuberalis est la région la plus riche en récepteurs mélatoninergiques membranaires. Les autres régions également riches en récepteurs viennent en seconde position (167).

Cette localisation multiple permet d'expliquer le rôle joué par la mélatonine sur les systèmes immunologique, gastro-intestinal, cardio-vasculaire et sur le métabolisme glucidique (130). Voici les principales localisations au niveau central :

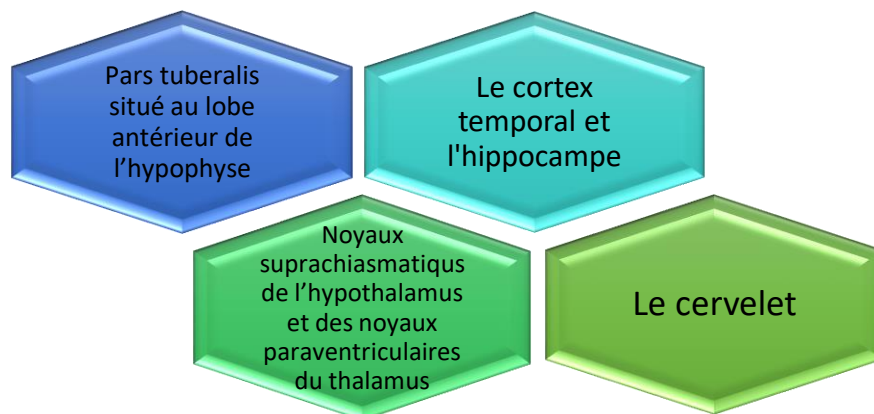


Schéma 3 : La localisation des récepteurs mélatoninergiques au niveau central (167).

III.9.1.4. Signalisation des récepteurs :

La mélatonine active différentes cascades moléculaires en fonction du contexte cellulaire. La voie de signalisation principalement décrite pour les récepteurs MT est la voie dite « AMPc ». D'autres voies de signalisation secondaires sont également décrites (173).

a- Signalisation du récepteur MT1 :

Par l'activation du récepteur MT1, la MLT provoque de multiples réponses cellulaires grâce à l'activation des protéines G sensibles (*Gai2* et *Gai3*) ou insensibles au toxine pertussique PTX (*Gaq/11*) (172).

Lors de la liaison de la mélatonine sur son récepteur de type 1, une protéine *Gi* s'active pour inhiber l'activité de l'adénylate cyclase (AC) et ainsi diminuer la production d'AMPc à partir de l'ATP. L'activité de la protéine kinase A (PKA) et la phosphorylation de la protéine CREB (cAMP-response element-binding) sont par conséquent inhibées. En parallèle de la voie AMPc, les récepteurs MT1 peuvent directement activer la voie de la phospholipase C (PLC), ou indirectement via la sous-unité $\beta\gamma$ de la protéine G (173).

D'autre part, la MLT augmente la quantité de calcium intracellulaire par l'activation des protéines G insensibles au PTX, mais inhibe l'entrée de calcium dans la cellule grâce à l'activation des protéines G sensibles au PTX. Des effets qui peuvent sembler contradictoires mais qui suggèrent une régulation contextuelle des fonctions de la MLT (172).

b- Signalisation du récepteur MT2 :

Tout comme les MT1, les récepteurs MT2 sont couplés au métabolisme des phosphoinositides (PIP2 transformé en IP3 sous l'action de la PLC) conduisant à l'activation de la PKC et donc à l'augmentation du calcium IC. Ils inhibent aussi l'accumulation de GMPc (guanosine mono-phosphate cyclique) (130).

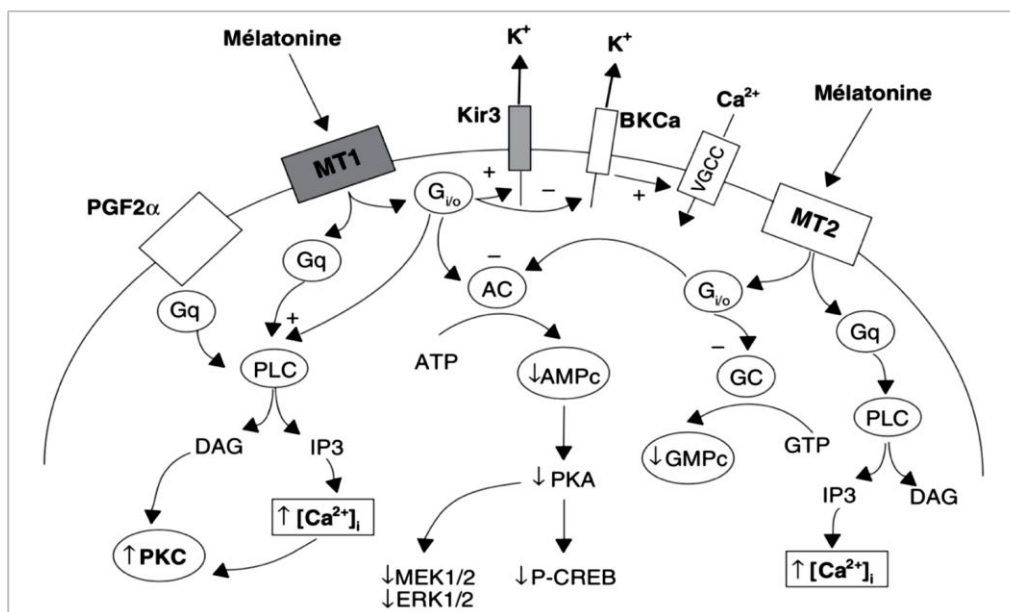


Figure 31 : Représentation des voies de signalisation couplées aux MT1 et MT2 (130).

c- Signalisation du récepteur MT3 :

Le site de liaison mélatoninergique MT3 n'a pas encore été purifié et cloné. Il présente des caractéristiques différentes de celles des récepteurs MT1 et MT2. Le site MT3 n'est pas couplé à une protéine G, et sa voie de transduction passerait par une augmentation de la dégradation des phosphoinositides. Contrairement aux récepteurs MT1 et MT2 (130).

III.9.1.5. Régulation des récepteurs :

La régulation de la densité des récepteurs de la MLT est assez originale puisqu'elle présente un cycle nycthéral, tout comme la MLT elle-même. La densité de ces récepteurs sera maximale lors de la transition jour/nuit. De plus, il est important de savoir que la mélatonine module l'expression de ses propres récepteurs (130).

Des études réalisées sur des rats ont permis de mettre en évidence que le signal nocturne lié à la sécrétion de mélatonine dépend plutôt de sa durée que de sa quantité. Cela a aussi permis de démontrer que l'heure à laquelle la densité des récepteurs de la mélatonine est maximale se situe avant la transition jour/nuit or il s'agit aussi de la période critique de la journée pour l'administration de la mélatonine et de son activité pharmacologique (130).

Les mécanismes régulateurs de l'expression des récepteurs mélatoninergiques impliqueraient divers paramètres tels que la concentration en MLT, le stade de développement, le rythme circadien ou encore les stéroïdes (160).

Une autre étude montre que l'âge influe aussi la densité des récepteurs puisqu'on observe une baisse du nombre de récepteurs dans l'hypothalamus du rat âgé, et également une diminution de leur nombre dans ses artères, alors qu'il reste constant tout au long de sa vie dans les NSC (128).

III.9.1.6. Implication physiologique des récepteurs mélatoninergiques :

Même si les récepteurs à la mélatonine sont bien connus, la fonction propre du récepteur MT1 versus celle du récepteur MT2 n'est pas bien établie. Chez l'homme, les ARNm codant pour les récepteurs MT1 et MT2 et les récepteurs eux-mêmes sont exprimés dans les artères périphériques et cérébrales (173).

Les récepteurs MT1 sont présents dans les NSC, la pars tuberalis de l'hypophyse, le noyau paraventriculaire du thalamus, le cortex cérébelleux, l'hippocampe et le cortex (171).

Des études montrent que la région de l'artère caudale, est importante pour le mécanisme de thermorégulation, l'activation du récepteur MT1 induit une vasoconstriction alors que celle du récepteur MT2 entraîne une vasodilatation. Et dans la pars tuberalis, en agissant par les récepteurs MT1, la mélatonine est un important régulateur de l'expression rythmique des gènes horloges (173).

Les récepteurs MT2 sont exprimés principalement dans la rétine, et plus faiblement dans l'hippocampe. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs est de moduler la libération calcium dépendante de la dopamine au niveau de la rétine, ils pourraient ainsi intervenir dans l'activité de synchronisation de la mélatonine sur les noyaux suprachiasmatiques, horloge interne de l'organisme (167).

Ils pourraient aussi médier l'activité de synchronisation de la mélatonine sur le NSC, horloge interne de l'organisme (171).

III.10. Rôles de la mélatonine endogène :

III.10.1. Un effet synchroniseur :

La sécrétion de mélatonine se positionne en fonction de l'alternance jour/nuit tout en montrant une relative inertie à l'égard de celle-ci. L'idée générale est que la mélatonine constitue un synchroniseur endogène capable de stabiliser les rythmes circadiens, de les renforcer ou de maintenir leur relation de phase (174).

Les principales fonctions physiologiques et les mécanismes biochimiques du corps comprennent une composante circadienne et les récepteurs de la mélatonine sont largement distribués dans tout le corps. Les phénomènes physiologiques qui présentent une variation nyctémérale, sont principalement influencés par la mélatonine (174).

De plus, Il existe une relation entre le rythme veille/sommeil et la durée de la sécrétion de mélatonine ou sa position. Les longs dormeurs présentent un allongement de la durée de sécrétion de mélatonine et leur température nocturne reste abaissée plus longtemps. Plusieurs études montrent que, lorsque la sécrétion de mélatonine est décalée vers le matin sous l'effet d'un éclairage nocturne intense et répété, le sommeil diurne de récupération présente une architecture plus physiologique s'il est synchrone de la sécrétion de mélatonine. Dans le même temps, la vigilance nocturne est améliorée (174).

Les arguments avancés à propos de l'effet sur les rythmes de cortisol et veille sommeil sont plus indirects. Ainsi, les rythmes de cortisol et de mélatonine conservent une étroite relation de phase dans les conditions de libre-cours ou après décalage horaire. De plus, un effet modulateur direct de la mélatonine sur la sécrétion de cortisol est à considérer (174).

Ces données confortent l'idée que la mélatonine constitue un message hormonal princeps contrôlé par l'horloge centrale et un donneur de temps interne pour le réseau complexe des horloges circadiennes présentes dans la quasi-totalité des tissus cibles. Fournit un argument indirect selon lequel l'effet de la mélatonine sur le cycle activité-repos est indirectement médié via son effet sur la phase du cycle veille-sommeil (164) (174).

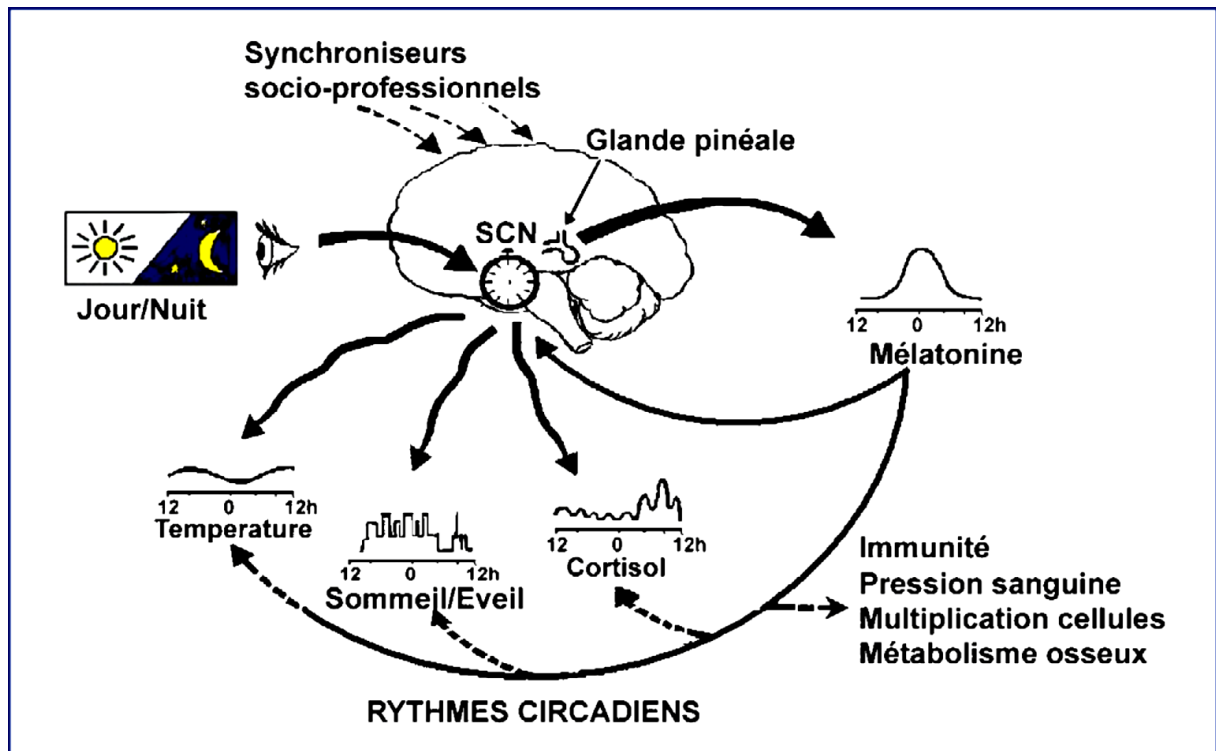


Figure 32 : La mélatonine : synchroniseur interne (165).

III.10.2. Un effet chronobiotique :

La mélatonine endogène, dont la synthèse rythmique dépend de l'horloge, a donc un effet de rétrocontrôle sur le fonctionnement même de cette horloge. Le rôle exact de ce rétrocontrôle n'est pas encore connu, mais il est évident que les perturbations du rythme de mélatonine observées dans certaines conditions (durant le processus de vieillissement) ne peuvent pas être sans conséquence sur cette horloge (175).

Actuellement, les recherches sur cet axe sont nombreuses. Il est important de noter que la présence d'un récepteur de la mélatonine dans les NSC implique que la mélatonine exogène ou tout agoniste sélectif des récepteurs mélatoninergiques aient la capacité d'agir sur le fonctionnement même de l'horloge (175).

Les propriétés chronobiotiques de la mélatonine sont donc importantes à considérer, car non seulement elles pourraient expliquer de nombreux résultats obtenus chez l'homme (sur le rythme du sommeil, de l'humeur, de la température corporelle, du cortisol, etc.), mais surtout en considérant les divers agonistes disponibles car elles sont riches de perspectives thérapeutiques (175).

III.10.3. Un effet hypnotique :

Le positionnement nocturne de la sécrétion de mélatonine a conduit à considérer très tôt cette hormone comme un hypnotique naturel ou une substance capable de moduler l'architecture du sommeil (165).

Une relation entre les pics ou les creux du profil plasmatique de mélatonine et les différents stades de sommeil n'a pu être clairement démontrée. Par ailleurs, le caractère épisodique ou pulsatile de la sécrétion reste discuté (165).

Qu'il s'agisse de la mélatonine endogène ou exogène, il serait pour le moment plus juste de surnommer la mélatonine comme « l'hormone de la nuit » plutôt que « l'hormone du sommeil » puisqu'elle facilite avant tout l'adaptation de l'organisme à l'environnement en apportant l'information de nuit en fonction du rapport lumière/obscurité, et qu'elle possède un réel effet modulateur sur le sommeil dans les conditions physiologiques. L'effet hypnotique proprement dit est significatif mais reste minime. Toutefois, il ne faut pas oublier que l'Homme est initialement programmé pour être actif le jour et se reposer la nuit (130).

III.10.4. Un effet anti oxydant :

La MLT joue un rôle important de protection contre les radicaux libres, protégeant de nombreuses molécules critiques des effets délétères du stress oxydatif. Ajoutons que dans certaines conditions, la MLT protège contre les dommages occasionnés par les oxydants cellulaires. C'est notamment le cas pour les ischémies (AVC, crise cardiaque), les radiations ionisantes ou la toxicité des médicaments, parmi d'autres (176).

III.10.5. Un effet anticancéreux :

Des études cliniques ont également révélé un effet neuroprotecteur de la MLT qui réduisait les effets indésirables de la chimiothérapie adjuvante sur la fonction cognitive. Il a été démontré que la MLT surmonte la résistance des cellules souches du gliome malin (cancer de cerveau). Elle est capable non seulement d'avoir un impact direct sur les cellules cancéreuses en modifiant les mécanismes de réparation de l'ADN et en améliorant les voies de mort cellulaire, mais aussi de les sensibiliser à des thérapies anticancéreuses spécifiques grâce à des mécanismes comprenant la modulation de l'expression des cibles médicamenteuses (177).

10.6. Un effet régulateur de température corporelle :

L'horloge circadienne génère le rythme de la température centrale corporelle qui présente son maximum en fin de journée, puis il y aura une diminution progressive qui favorisera l'installation du sommeil. Il y aura des valeurs plus basses entre 2-6 heures du matin ce qui contribuera au maintien de l'endormissement. La mélatonine possède ici un rôle une nouvelle fois important puisqu'elle va renforcer l'amplitude du creux nocturne par un effet vasodilatateur périphérique qui va favoriser la perte thermique notamment au niveau des membres inférieurs

et ayant pour conséquence une perte de la température centrale. Ceci va ainsi renforcer le sommeil nocturne (160).

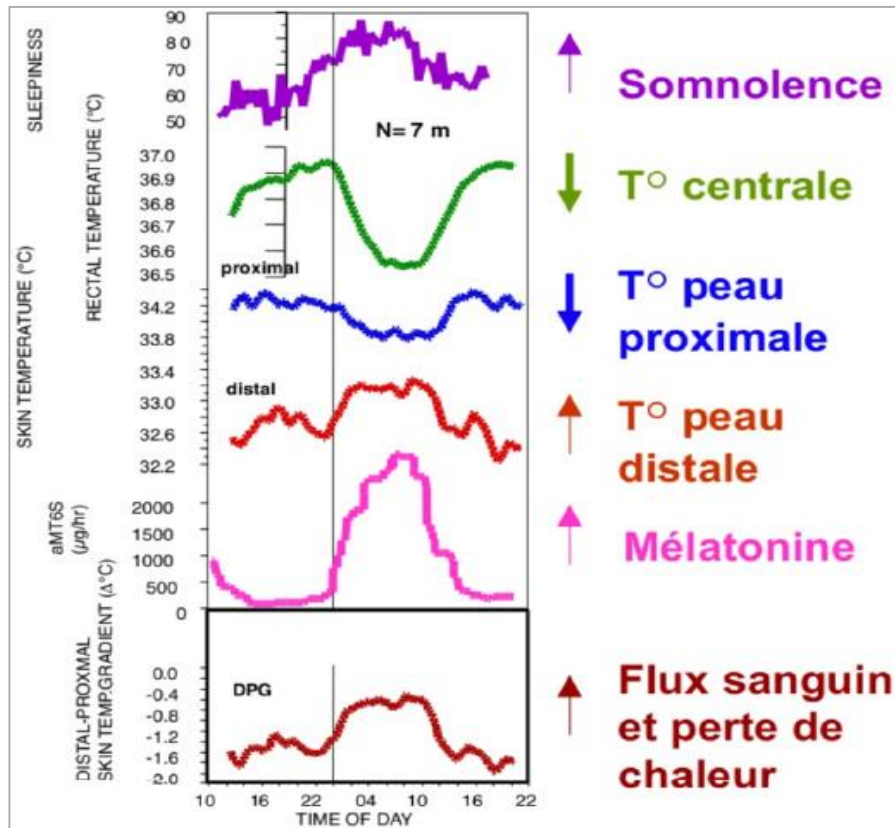


Figure 33 : Les liens entre la température corporelle et la mélatonine (160).

III.10.7. Un effet immunomodulateur :

Il a été observé que la mélatonine est une action immunomodulatrice. L'immunité naturelle serait renforcée par un accroissement de l'activité des lymphocytes tueurs (natural killer), de la production d'interleukine 2, du rapport lymphocyte T helper / lymphocytes T suppresseur et de la sécrétion des lymphocytes. Les expériences de Farez et Ses confirment que la MLT fait basculer le système immunitaire dans un mode anti inflammatoire qui diminue les attaques extérieures (162) (178).

III.10.8. Un effet sur la reproduction :

La plus forte concentration de récepteurs à la mélatonine se trouve dans la parstuberialis de l'hypophyse. Cette localisation permet d'expliquer le rôle de la mélatonine dans la reproduction. En effet, elle va freiner la synthèse de la LH qui, par rétrocontrôle, va inactiver la synthèse de la neuro-hormone hypothalamique GnRH. Cette dernière va alors exercer un frein sur la fabrication des hormones sexuelles et donc sur l'activité sexuelle. De plus, la MLT entraîne la production de prolactine. Cette dernière permet le contrôle de nombreuses fonctions saisonnières dont la reproduction (160).

III.10.9. Un effet sur le système cardiovasculaire :

La mélatonine a également un rôle dans le contrôle des rythmes circadiens de pression artérielle et de fréquence cardiaque puisqu'il a été démontré que dans des conditions de lumière continue, il y a disparition du rythme de la pression artérielle chez le rat, C'est pour cela au cours de vieillissement quand la quantité de MLT diminue, le risque d'être atteint de maladies cardiovasculaires est augmenté (hypertension, IC, maladies des artères coronaires...) (160) (179).

Chapitre IV :

La mélatonine dans la
prise en charge des
troubles du sommeil

IV.1. Historique :

IV.1.1. De la prise en charge des troubles de sommeil :

Il reste que le sommeil et ses troubles ont toujours intrigué les hommes et les médecins. Dans l'Antiquité, Hippocrate attribuait les insomnies à la mélancolie, c'est-à-dire à un excès de « bile noire ». Pour le philosophe grec Aristote, le sommeil venait après les repas, car la nourriture dégagait une chaleur dans les veines et provoquait la somnolence. Par contre, un excès de chaleur empêchait de dormir, croyait-on jusqu'à la Renaissance. L'insomnie se calmait donc à l'époque par des bains ou des lotions froides, ou encore des plantes aux vertus sédatives, comme la valériane, la mélisse ou la camomille (180).

Le roi des somnifères, l'opium a ainsi donné un coup de pouce aux insomniaques pendant des millénaires. Les Sumériens s'en servaient déjà il y a 5000 ans, Dans la mythologie grecque, Hypnos, le dieu du sommeil, tenait dans la main une fleur de pavot, de son nom latin *Papaver somniferum*, dont est issu l'opium. Il suffisait à Hypnos de toucher les mortels avec sa fleur pour leur procurer « un repos paisible et des rêves aimables » (180).

Mais c'est surtout à partir de 1660 que l'opium a envahi l'Europe, sous forme de laudanum, un mélange d'opium, d'alcool et de safran parfumé à la cannelle ou au clou de girofle, élaboré par le médecin britannique Thomas Sydenham. Cette teinture connut un succès foudroyant. Jusqu'au XIXe siècle, on le buvait comme du petit lait pour calmer les douleurs, traiter les troubles de sommeil et toutes sortes de maux (180).



Figure 34 : La plante de *Papaver Somniferum* (181).

« Mais les gens pauvres, qui ne pouvaient se procurer de laudanum, avaient quant à elles recours à l'alcool et à toutes sortes de boissons fermentées pour dormir », précise Roger Ekirch, historien du sommeil et professeur à l'université Virginia Tech, aux États-Unis (180).

Aussi la morphine et l'héroïne qui sont des analgésiques. Et tout comme les analgésiques modernes, ce sont également des sédatifs qui peuvent mettre une personne dans un état d'euphorie somnolent. Il est intéressant de noter que la morphine tire son nom du dieu grec des rêves, Morphée. Il y a cependant un inconvénient à utiliser ces sédatifs, en particulier pour ceux qui ne les ont jamais pris auparavant. Si une personne n'a jamais essayé de consommer de la morphine ou de l'héroïne auparavant, le résultat est une réduction du sommeil lent ou du sommeil profond. En revanche, pour ceux qui dépendent des opiacés, les effets sont à court terme et ils ont un sommeil paradoxal plus court (182).

Vers la fin du 19^{ème} siècle les pilules du sommeil ont vu le jour, grâce à l'essor de la chimie, prenant ainsi le relais de l'opium. En 1888, les usines allemandes Bayer mettent au point le sulfonal, efficace contre l'insomnie. En 1903, la commercialisation du barbital (ou Véronal), un barbiturique, signe le début de la médicalisation officielle de l'insomnie et troubles de sommeil. Les barbituriques sont les somnifères les plus populaires pendant cette période surtout la méthaqualone et glutéthimide. Ces deux étaient les premiers somnifères puissants (180) (182).

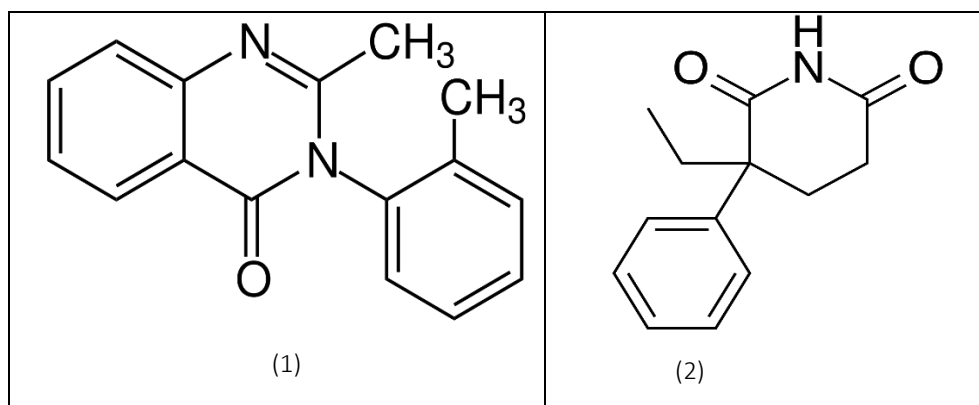


Figure 35 : La structure chimique de : 1_ méthaqualone 2_ glutéthimide (183).

Soixante ans plus tard, plus de 450 tonnes de barbituriques se vendaient chaque année aux États-Unis, soit l'équivalent de 24 doses de 100 mg par habitant, mais du fait de leur inefficacité à long terme et de leur forte toxicité, ont été supplantés dans les années 1950 par les benzodiazépines, qui règnent aujourd'hui sur notre sommeil. Agissant sur les neurones, ces médicaments renforcent l'action du GABA, un neurotransmetteur aux effets tranquillisants (180).

Léo Sternbach découvre les benzodiazépines BZDs. Il a découvert un composé cristallin avec propriétés sédatives, anticonvulsivantes et relaxantes musculaires. C'était en 1960 quand il est sorti sur le marché en tant que tranquillisant aux benzodiazépines Librium. Dix ans plus tard, dans les années 1970, les BZDs étaient les médicaments les plus populaires et les plus prescrits au monde (182).

La première benzodiazépine spécialement conçue comme somnifère était Flurazepam. Il est sorti en 1970 et était le somnifère le plus prescrit à l'époque. L'attrait de la benzodiazépine vient du fait qu'elle n'est pas aussi toxique que le glutéthimide et la méthaqualone. Les benzos sont

également plus attrayants que les barbituriques car ils ne réduisent pas le sommeil paradoxal. Au fil des années, l'utilisation des BZDs a diminué en raison de la prise de conscience qu'ils peuvent également entraîner une dépendance (182).

Les somnifères ont parcouru un long chemin depuis les herbes que nos ancêtres utilisaient. Nous avons maintenant des médicaments plus efficaces que ceux utilisés il y a 40 ans. Les somnifères modernes n'ont pas non plus les effets secondaires graves et parfois mortels des somnifères plus anciens (182).

IV.1.2. De développement de la mélatonine exogène :

Après la découverte de mélatonine en 1958, La phase d'extraction et d'isolement de l'hormone à partir de milliers d'épiphyes de bovins débuta. Ces nombreuses épiphyes allaient être soumises à un long processus de purification. Elles furent alors lyophilisées, débarrassées manuellement de tous les tissus superflus, pulvérisées, dégraissées et réhydratées dans une centrifugeuse. L'extrait obtenu va ensuite être centrifugé, concentré, filtré, mélangé à un solvant, évaporé et mis en solution dans de l'alcool éthylique. Or pour obtenir environ cent milligrammes d'extrait sec, il aura été nécessaire d'utiliser deux mille cinq cents épiphyes (162).

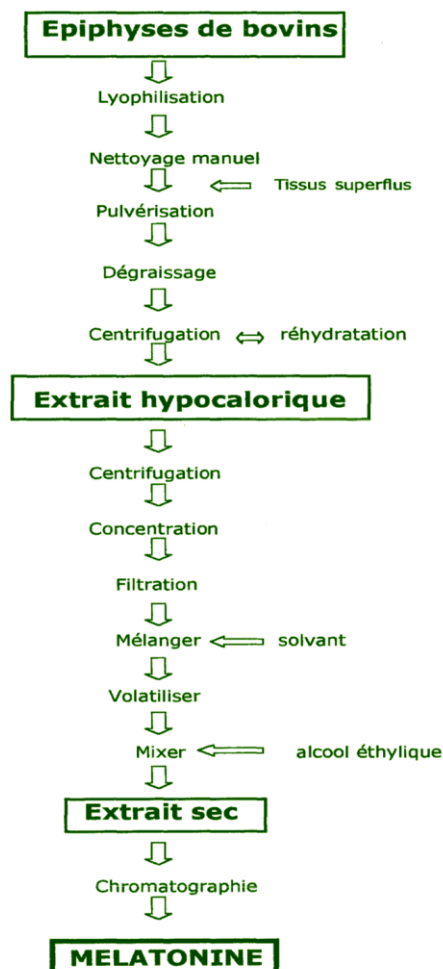


Figure 36 : Extraction de mélatonine selon RIETER 1995 (162).

Aaron Lerner décida d'abandonner ce processus d'extraction et de passer à la synthèse de la molécule. Il pensait que cette molécule devait dériver du méthoxy de la sérotonine. Il se donna quatre semaines pour imaginer alors la structure moléculaire de l'extrait par simple déduction logique à partir de tous les indices dont il disposait (162).

Il pensa avoir découvert la formule chimique, c'est alors avec Jim Case qu'il entama l'étude de la comparaison de cette substance avec celle précédemment extraite. Il s'avéra qu'elles étaient identiques. Il lui donna pour dénomination officielle : la N-acétyl-5-méthoxysérotinine et la MELATONINE. « Méla » car elle éclaircit les cellules qui produisent le pigment de la mélanine, et « tonine » car elle est issue de la sérotonine (162).

Ce n'est qu'en 1970 qu'un chercheur mexicain, Ferdinando Anton Tay, décida d'étudier les effets de l'hormone sur l'homme, en injectant à des sujets humains un produit de synthèse. Il recruta 11 volontaires équipés de divers appareils destinés à mesurer l'activité électrique de leur cerveau, il leur injecta une dose de 75 milligrammes de mélatonine et observa qu'en quelques minutes l'activité cérébrale commençait à faiblir : signe de tranquillité. Peu après, la plupart d'entre eux étaient profondément endormis (162).

Quand le Professeur Anton Tay les réveilla 45 minutes plus tard, ils déclarèrent avoir fait des rêves particulièrement impressionnants et éprouver une sensation de « bien-être et de relative allégresse ». Cette étude ainsi que de nombreuses autres similaires, permettent de supposer que la mélatonine aurait donc des effets inverses de ceux de l'adrénaline (162).

IV.2. L'interaction de la mélatonine exogène avec le système mélatoninergique endogène :

Si la glande pinéale présente les caractéristiques d'une glande endocrine, la sécrétion de mélatonine n'est pas soumise à un rétrocontrôle hormonal négatif classique, mais à un mécanisme original : selon l'heure d'administration de l'hormone exogène, le profil de sécrétion est avancé ou retardé. L'effet est médié par l'horloge circadienne (SNC), où les récepteurs à la mélatonine sont présents et dont l'activité électrique et métabolique est modifiée par cette substance. De plus la mélatonine interagit avec les gènes-horloges au niveau de cette structure (160).

Outre la phase de la sécrétion de mélatonine, celle de l'ensemble des rythmes circadiens contrôlés par les SNC est modifiée par l'administration de mélatonine. Quand celle-ci est administrée dans l'après-midi (début et fin), une avance de la sécrétion est observée, l'effet maximum étant obtenu quand la prise de mélatonine se situe 4 à 5 h avant le début de la sécrétion endogène. Un retard de sécrétion est observé avec l'administration matinale. Le changement d'effet sur la phase se situe vers 12 h (160).

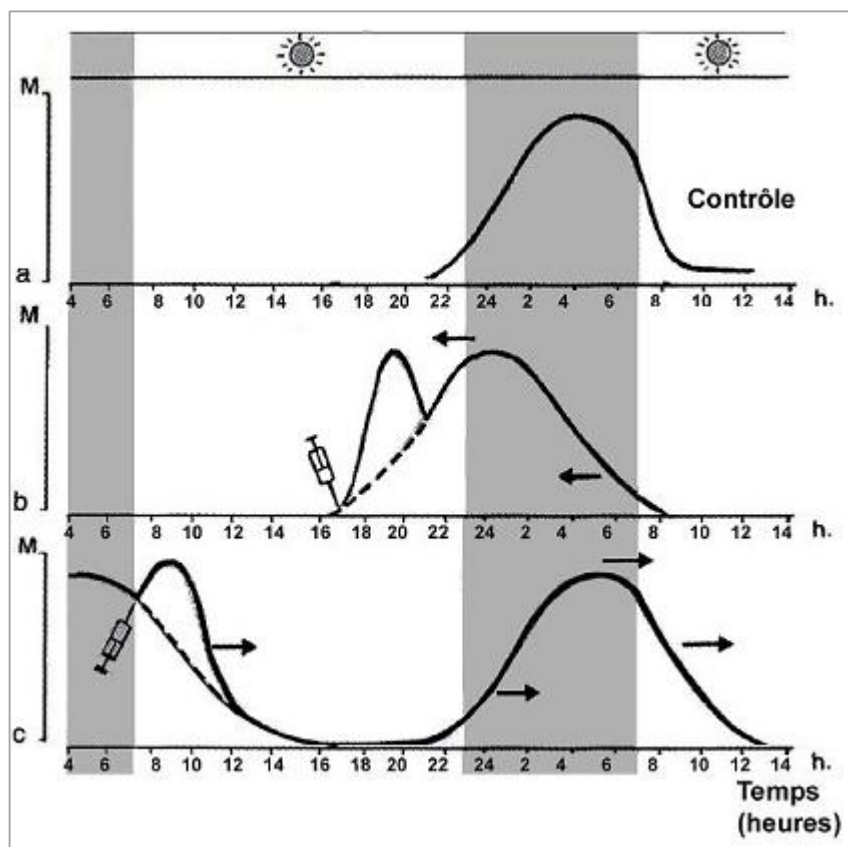


Figure 37 : L'effet de l'administration de la mélatonine sur l'horloge centrale (160).

L'intensité de la réponse varie aussi selon la dose utilisée et le nombre de jours de traitement. La réponse observée est relativement modeste après un jour d'administration, voisine d'environ une heure, et les résultats expérimentaux sont en général rapportés après plusieurs jours d'administration. La dose de mélatonine administrée doit être aussi faible que possible si l'objectif est de privilégier l'effet circadien et d'éviter l'effet soporifique ou hypnotique surajouté (160).

IV.3. Les spécialités pharmaceutiques à base de mélatonine :

A l'heure où les spécialités à base de mélatonine se multiplient et occupent de plus en plus de place dans les pharmacies, il serait intéressant de connaître les intérêts de telles ou telles associations avec la mélatonine afin de pouvoir s'orienter, conseiller et répondre au mieux à la demande de nos patients. C'est ce que nous allons donc faire dans cette partie (160).

Il existe plusieurs formes galéniques contenant de la mélatonine : comprimés, gélules, sprays, patchs, implants. Il y a tout d'abord les compléments alimentaires, qui sont normalement dosés entre 0,5 et 1,9 mg 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 (128) (184) :

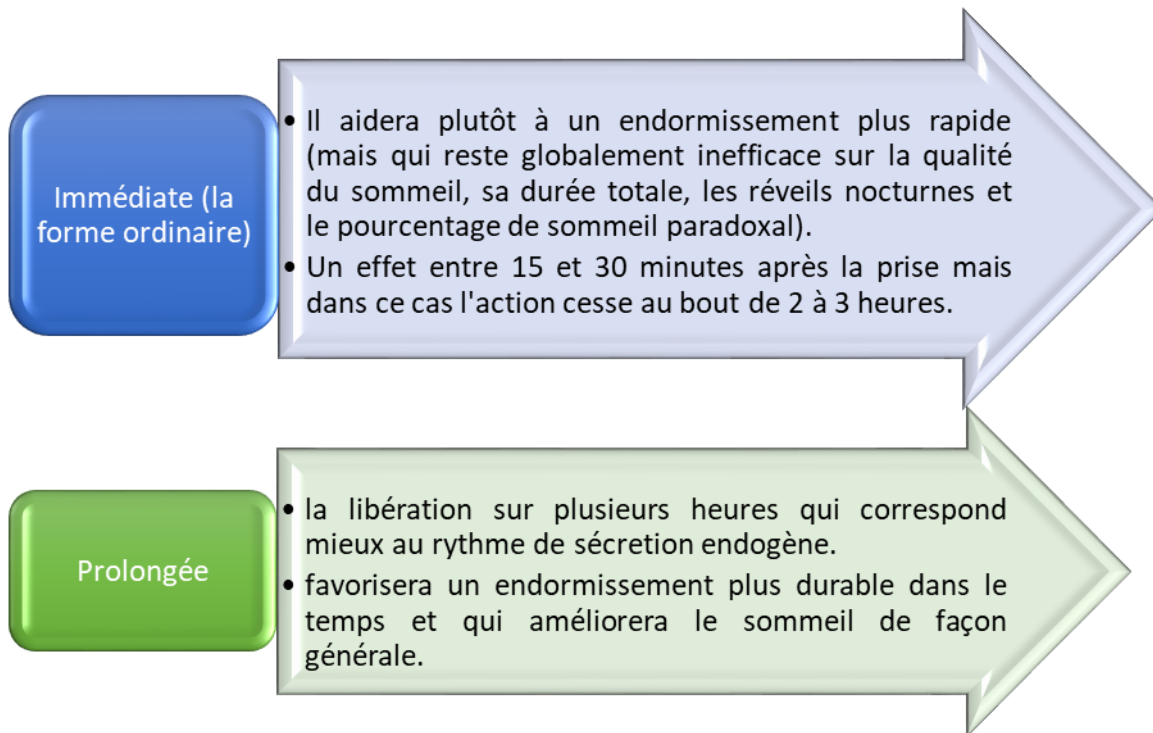


Schéma 4 : présentation des deux formes de libération de la mélatonine (128) (184).

On ne parle pas des types de libération sans faire un rappel sur le Système de délivrance des médicaments (SDM) à vitesse de libération contrôlée (185) :

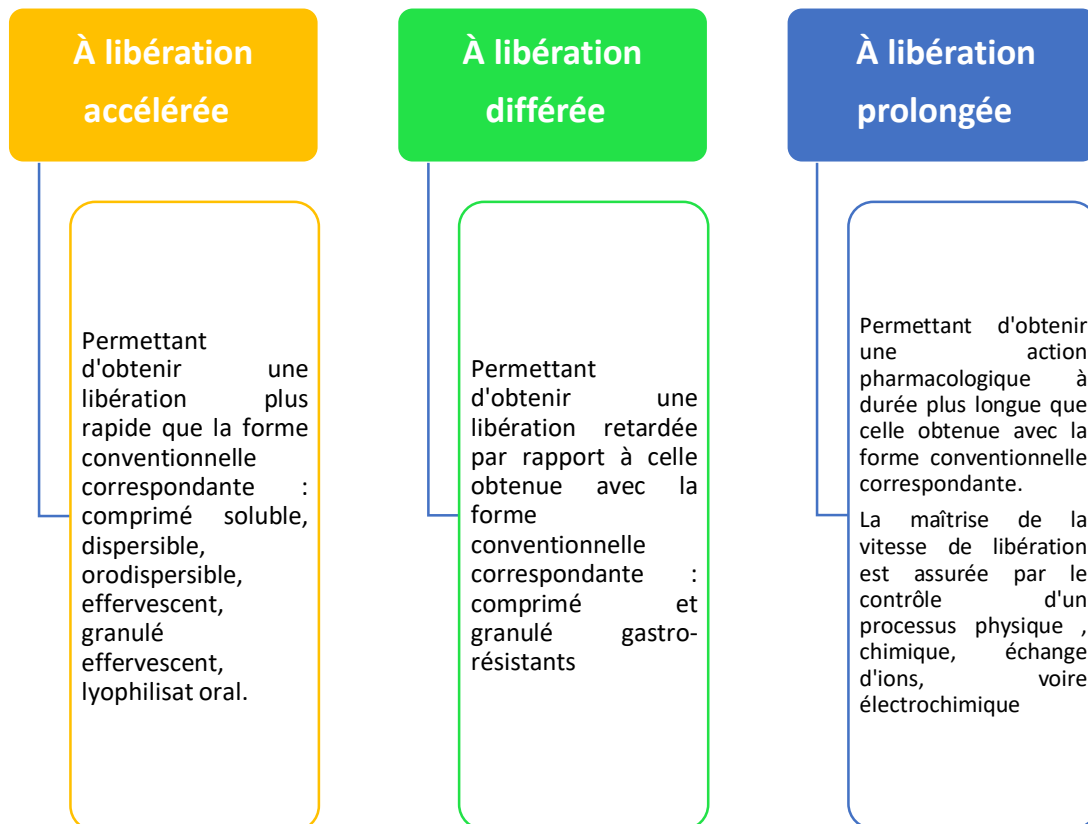


Schéma 5 : le Système de délivrance des médicaments (SDM) à vitesse de libération contrôlée (185).

La libération prolongée peut être (185) :

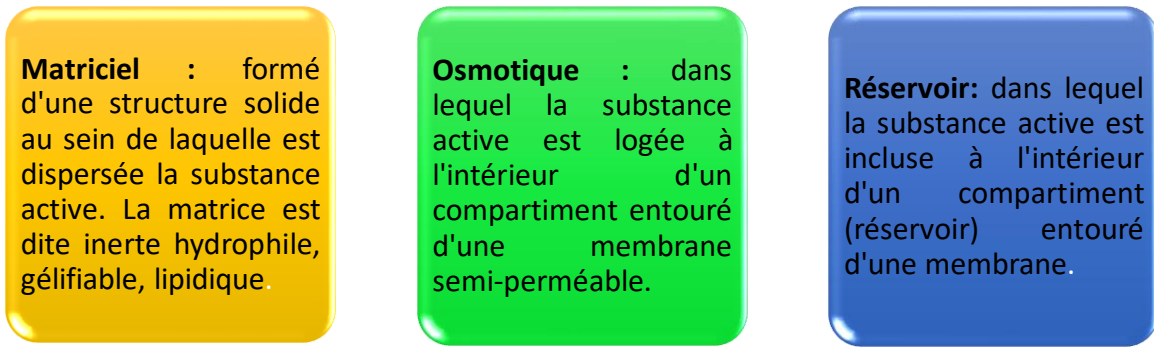


Schéma 6 : Types de libération prolongée (185).

IV.3.1. Statut réglementaire et allégations :

IV.3.1.1. En Algérie :

Les médicaments et les compléments alimentaires ne suivent pas les mêmes réglementations : Les compléments alimentaires (denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal) sont fondamentalement différents des médicaments, ils ne sont pas soumis aux règles d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Leur fabrication est contrôlée, mais pas leur efficacité ni leur toxicité (186).

Les médicaments au sens de la présente loi (loi N° 18-11 du 2 juillet 2018) est : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions physiologiques » (186).

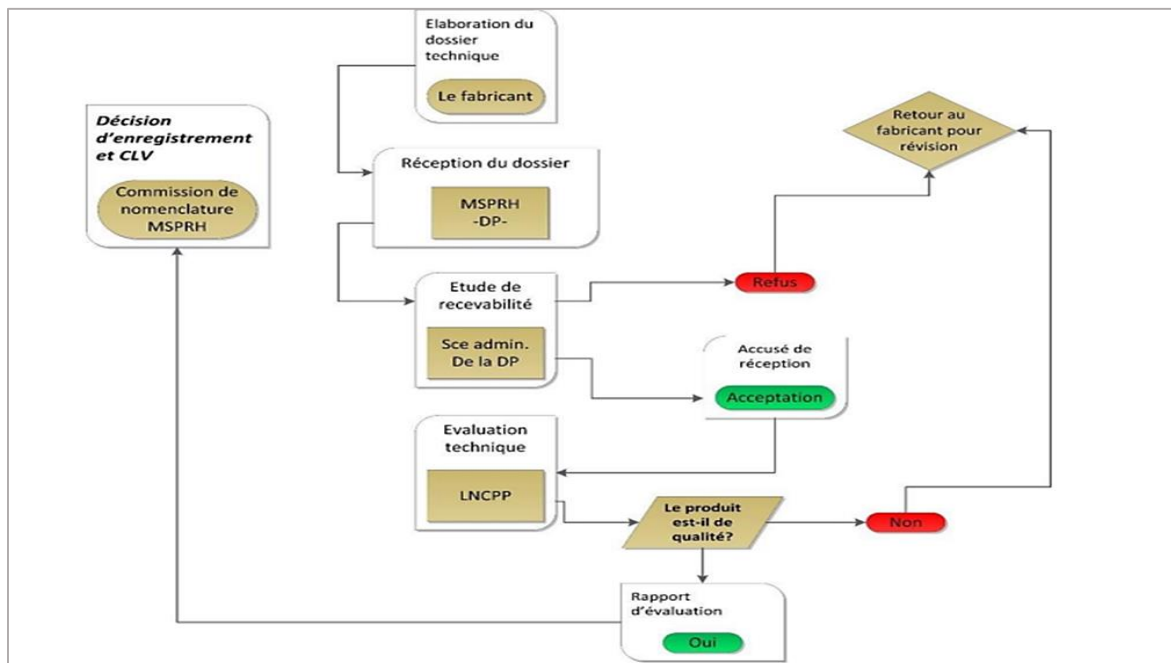


Figure 38 : Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie (187).

Concernant la mélatonine, elle est commercialisée actuellement au niveau des officines sous formes des compléments alimentaires a différents dosages allant jusqu'à 3 mg.

IV.3.1.2. A l'étranger :

Selon les pays, la dose de mélatonine 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 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 (128).

En Belgique, les spécialités ayant plus de 0,3 mg de mélatonine par prise journalière sont considérés comme médicaments par fonction « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique, ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical » (160).

En Allemagne, si une spécialité contient plus de 0,28 mg de mélatonine par prise journalière elle est considérée comme un médicament par fonction (160).

En France, la mélatonine est inscrite depuis 2011 sur la liste II des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. En 2007, une spécialité pharmaceutique Circadin® a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs pays européens (188).






La mélatonine peut également faire l'objet de préparations magistrales, sans limite de dose ni de restriction d'âge (188).


IV.3.2. Les médicaments :**IV.3.2.1. Représentations des médicaments disponibles dans le marché mondial :**

La commercialisation de produits contenant de la MLT pose, outre le problème de son origine animale, celui des limites entre produit à visée nutritionnelle et médicament ainsi son statut légal diffère-t-il selon les pays (189).

Par rapport au compléments alimentaires, le nombre des médicaments à base de mélatonine est très limité, vu la complexité des procédures de développement d'un médicament, voici les principaux médicaments disponibles :

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des médicaments à base de mélatonine dans le monde (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196).

Médicament	Forme galénique	Dosage en MLT	Prix	Disponibilité dans les pays	Conditionnement
CIRCADIN® (190) (191)	Comprimés à libération prolongée	2 mg	Variable, 28 € en France	Presque la totalité des pays européens (France, UK, Espagne, Belgique, Allemagne.)	
SLENYTO® (192) (193)	Comprimés à libération prolongée	1 mg 5 mg	39 € 99 €	Dans quelques pays européens (France, Uk...)	 
NOXAREM®	Comprimés	3 mg	17 €	Belgique France Italie Portugal Finlande	
NOXAREM FORTE® (194) (195).		5 mg	25 €		

MELOSET® (196).	Comprimés	3 mg	0.6 €	L'Inde	
----------------------------------	-----------	------	-------	--------	---

Le CIRCADIN® est le médicament le plus commercialisé dans le monde, il a obtenu une AMM en 2007 et ayant donc le statut de médicament contenant de la mélatonine. Il est inscrit sur la liste II et est donc uniquement sur ordonnance. Il s'agit d'une formulation à libération prolongée contenant 2 mg de mélatonine de synthèse, qui va mimer les effets de la mélatonine endogène. Concernant son efficacité, selon de nombreuses études, les bénéfices sont significatifs puisque les patients ressentent une meilleure qualité du sommeil, une diminution de la latence d'endormissement, une augmentation de la vigilance au réveil et l'amélioration de leurs qualités de vie (160).

IV.3.2.2. Comparaison entre le marché mondial et le marché algérien :

Tout comme la Belgique et la France, l'Algérie se lance dans la production pharmaceutique des médicaments à base de mélatonine. En effet, BIOCARE Laboratoires, une filiale du Groupe BIOCARE spécialisée dans la fabrication des produits pharmaceutiques (forme sèche), sise à l'est du pays dans la région d'El TAREF, s'engage récemment dans la fabrication d'un comprimé d'une stabilité de 24 mois, Domine® à 1mg de mélatonine. Ce nouveau produit a été enregistré le 13 mars 2022 sous une décision d'enregistrement N° 293/16 C 174 /22 (197).

Domine® n'est pas encore mis sur le marché, et afin d'en faire bénéficier les assurés et les ayant-droits ; une procédure de remboursement de Domine® est entamée. Il faut noter également que tout remboursement de médicament est tributaire de la décision du comité médical de remboursement du médicament 'CRM' et ce, conformément à l'arrêté interministériel du 16 août 2003 (portant création et fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement du CRM), ce même comité est aussi chargé de fixer les conditions particulières de remboursement « CRP » et les tarifs de référence des médicaments « CPATR » (198).

Ce même laboratoire compte élargir cette gamme de médicaments, un nouveau dosage est prévu, il s'agit d'un comprimé à libération prolongée à 2 mg de mélatonine. En perspective de fabriquer d'autres dosages 5 et 10 mg.

IV.3.3. Les compléments alimentaires :

Les compléments alimentaires (CA) ne sont ni des médicaments ni même des aliments puisqu'ils se définissent de la façon suivante « CA : les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous formes de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes

analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité» (160).

IV.3.3.1. Vision globale sur la disponibilité des compléments alimentaires à base de médicaments dans le marché mondial :

Les compléments alimentaires contenant de la mélatonine sont de plus en plus nombreux sur le marché depuis quelques années. Entre autres, on constate l'engouement pour un retour aux médecines douces et naturelles, notamment en matière de sommeil (199).

La MLT est plutôt commercialisée légalement en CA sous différentes formes et sous de nombreuses marques, de plus étant donné que la mélatonine est une molécule naturelle elle ne nécessite pas d'AMM et n'est soumise à aucun contrôle de la part de la Food and Drugs Administration FDA, il n'y a donc aucune garantie sur sa pureté et son dosage au sein des produits commercialisés (189).

En 2012, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre (200) :

- Soulager les effets subjectifs du décalage horaire, à condition de délivrer 0,5 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher, le jour du départ et les jours suivant l'arrivée à destination.
- Réduire le temps nécessaire à l'endormissement, à condition de délivrer 1 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher.

D'autre part, les agences sanitaires de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis ont été sollicitées par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), pour apporter des éléments d'éclairage issus de leur surveillance et expertise éventuelles sur la sécurité des compléments alimentaires contenant de la mélatonine (188).

En France, des préparations magistrales à base de mélatonine chez des pharmaciens d'officine, sans limite de dose ni de restriction d'âge se font, preuve de non-respect de la réglementation (201).




Figure 39 : Exemples de compléments alimentaires à base de mélatonine dans le monde (130).

IV.3.3.2. Représentations des compléments alimentaires disponibles sur le marché algérien :

Ce tableau en bas présente les CA à base de MLT disponibles en Algérie par ordre alphabétique :

Tableau 9 : Les compléments alimentaires à base de mélatonine en Algérie (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207).

Complément alimentaire	Laboratoire	Forme Galénique	Substances actives	Dosage en mélatonine	Prix	Conditionnement
DORBIEN® (202)	EVEZIA PHARMA	Boite de 15 comprimés	Mélatonine à LP	2 mg	500 DA	

DORMINE® (203)	BIONUS (BIOCARE)	Boite de 60 comprimés	Mélatonine à LI	1 mg	700 DA	
DORMINE PRO® (203)	BIONUS (BIOCARE)	Boite de 30 comprimés	Mélatonine à LP	2 mg	1140 DA	
DORMIVIT XT®	XETION	Boite de 15 comprimés Boite de 30 comprimés	Mélatonine à LP	3 mg	400 DA 990 DA	 
EASYNIGHT® (204)	DENSMORE	Boite de 10 comprimés	Mélatonine à LP Magnésium Zinc Vitamine B6	1.8 mg	770 DA	
MELADOR-M®	INALPHARM	Boite de 30 comprimés sublinguaux	Mélatonine à LP	1.95 mg	875 DA	
MÉLAFORT-É®	VITARMONYL	Boite de 30 gélules	Mélatonine à LI Passiflore Valériane Houblon	1 mg	1495 DZ	

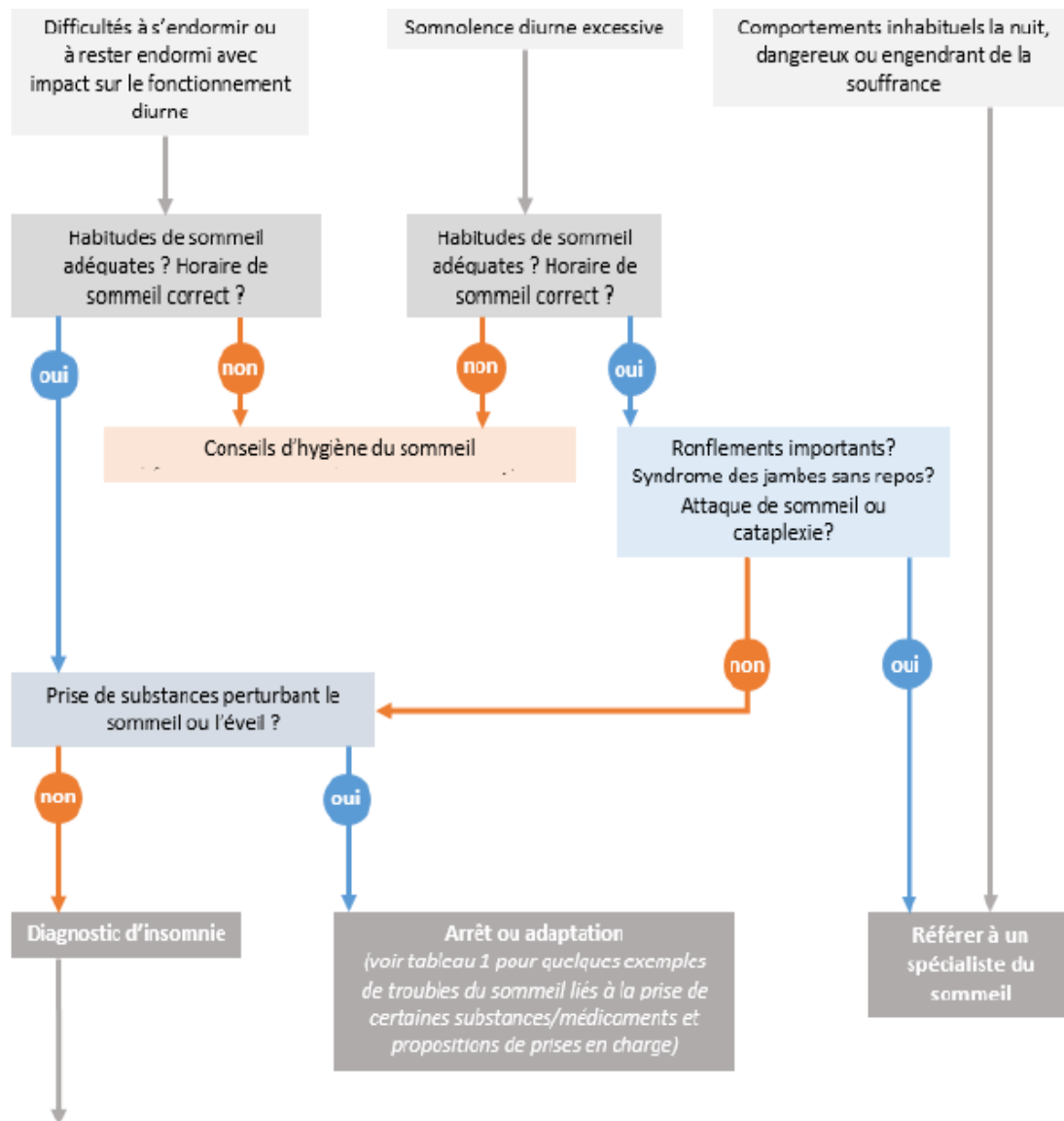
MELARELA-X®	EVOLAB	Boite de 30 gélules	Mélatonine à LP Passiflore Valériane Mélisse	2 mg	715 DA	
MÉLATONINE®	BIOPHYTONUTIAL	Boite de 40 gélules	Mélatonine à LP	2 mg	1850 DA	
MÉLATONINE® (205)	BIOMAX	Boite de 30 capsules	Mélatonine à LI Passiflore Valériane Houblon	3 mg	680 DA	
MELATONINE® (206)	NUTRIBIO	Boite de 30 gélules	Mélatonine à LI Passiflore Valériane Houblon Mélisse	1 mg	900 DA	

<p>MÉLATONINE BIO® (207)</p>	<p>NUTRISANTÉ</p>	<p>Boite de 15 gélules</p>	<p>Mélatonine à LI Luzerne Chlorella</p>	<p>1 mg</p>	<p>950 DA</p>	
<p>NUITD'OR®</p>	<p>JANISME-D</p>	<p>Boite de 20 comprimés</p>	<p>Mélatonine à LP</p>	<p>2 mg</p>	<p>500 DA</p>	
<p>SANTÉFIT MELATONINE®</p>	<p>PHARMEDEST</p>	<p>Boite de 20 comprimés orodispersibles</p>	<p>Mélatonine à LP</p>	<p>2 mg</p>	<p>780 DA</p>	
<p>SERENOX SOMMEIL®</p>	<p>ALPHACARE</p>	<p>Boite de 24 comprimés</p>	<p>Mélatonine à LP Valériane Mélisse Pavot de Californie</p>	<p>1.7 mg</p>	<p>680 DA</p>	
<p>SERYDORM®</p>	<p>YSANA</p>	<p>Boite de 20 capsules</p>	<p>Mélatonine à LP Valériane Passiflore Gaba</p>	<p>1.95 mg</p>	<p>1500 DA</p>	

<p>SOMMEIL 3 EN 1®</p>	<p>JUVAMIN -E</p>	<p>Boite de 30 gélules</p>	<p>Mélatonine à LI Passiflore Camomille Mélisse</p>	<p>1 mg</p>	<p>1100 DA</p>	
<p>SOMNUIT®</p>	<p>MERINAL</p>	<p>Boite de 20 gélules</p>	<p>Mélatonine à LI Passiflore Valériane Mélisse Magnésium</p>	<p>0.5 mg</p>	<p>750 DA</p>	
<p>SOMNUM® (208)</p>	<p>GREEN HEALTH NUTRITIO -N</p>	<p>Boite de 30 gélules</p>	<p>Mélatonine à LP Passiflore</p>	<p>2 mg</p>	<p>800 DA</p>	

IV.4. Le rôle de mélatonine exogène dans la prise en charge des troubles du sommeil :

Toutes les données mettent en relief l'intérêt potentiel de la modulation des voies de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil. Cette hypothèse a conduit au développement de la mélatonine, en tant que telle, comme un médicament possible des troubles du sommeil. Elle a également conduit à développer aussi des agonistes des récepteurs de la mélatonine (209).



Algorithme de prise en charge proposé :

1. Thérapie cognitivo-comportementale spécifique pour l'insomnie (TCCi)
2. Valériane
3. Mélatonine (non remboursée)
4. Trazodone à faible dose (25-100 mg) ou, si dépression associée, mirtazapine ou agomélatine ou doses antidépessives de trazodone
5. Antihistaminiques sédatifs à courte demi-vie (p.ex. diphénhydramine ou doxylamine, mais non remboursés)
6. Benzodiazépines et analogues à relativement courte demi-vie (<6h) pour une durée la plus courte possible (≤ 4 semaines)

Recommandations générales :

- Regrouper la prise des médicaments comportant un effet sédatif le soir (si plusieurs prises par jour, mettre la plus grande dose le soir)
- Privilégier les molécules à demi-vie relativement courte afin d'éviter les effets résiduels le lendemain
- Arrêter les hypnotiques de manière graduelles, la TCCi durant la période de sevrage améliorerait le succès de la prise en charge²

Figure 40 : Algorithme de prise en charge des troubles du sommeil (210).

IV.4.1. La mélatonine dans la prise en charge de l'insomnie :

D'abord la prise en charge d'insomnie peut dans la plupart des cas déjà être posé après une anamnèse approfondie et un examen corporel. Une anamnèse du sommeil précise peut permettre d'investiguer le comportement du sommeil dans le même temps. Des examens de laboratoire devraient être réalisés afin d'exclure les causes relevant de la médecine interne les plus fréquemment responsables de troubles du sommeil. Des examens supplémentaires, tels que la polysomnographie, ne sont indiqués qu'en cas de suspicion de troubles du rythme veille-sommeil associés ou d'insomnie chronique indéterminée réfractaire au traitement (211).

IV.4.1.1. Dans l'insomnie aigüe :

a- Chez l'enfant et l'adolescent :

Généralement 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 (128).

Dans une étude, des enfants d'âge scolaire ont pris une dose de 5 mg de mélatonine ou un placebo identique à 19 h pendant quatre semaines. La mélatonine améliorait l'endormissement et la durée du sommeil. La latence de sommeil passait de 60 minutes ou plus à une trentaine de minutes. Les mesures de l'état de santé et du sommeil étaient beaucoup plus positives dans le groupe prenant de la mélatonine que dans celui prenant un placebo. Quelques patients ont déclaré avoir froid, être étourdis ou manquer d'appétit en début de traitement, mais tous ces effets au potentiel indésirable avaient disparu au bout de trois jours de traitement. Les améliorations aux paramètres de sommeil grâce à la mélatonine étaient similaires à celles constatées dans une étude menée par les mêmes auteurs antérieurement (212).

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 (128).

La plupart des articles publiés sur l'utilisation de mélatonine chez les enfants et les adolescents en santé portaient sur des études de courte durée. Dans une étude sur une utilisation moyenne de 3 ans, les auteurs n'ont remarqué aucun problème lié à la qualité du sommeil, au développement pubertaire et aux indices de santé mentale (212).

b- Chez l'adulte :

La prise en charge d'une insomnie commence par un interrogatoire du patient, 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 (128).

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 (213) (214).

Si le patient présente une gêne et un impact diurne important, il sera alors possible de prescrire un sédatif léger (mélatonine) ou un hypnotique. S'il y'a une prescription d'hypnotique, 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 (128).

A ce moment-là, 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 (128).

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 aiguë légère à modérée, a conclu à une amélioration de la latence d'endormissement, de la qualité du sommeil et de la somnolence diurne. Cependant aucun des sujets de l'étude n'a montré de syndrome de sevrage à l'issue de celle-ci ce qui est encourageant (128).

c- Chez la personne âgée :

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. Le second réflexe sera d'essayer d'influer sur les synchroniseurs extérieurs afin d'améliorer la qualité du sommeil de la personne âgée (128).

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 (128).

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 début de sécrétion de mélatonine endogène (DLMO) (128).

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 (128).

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 aiguë 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 (215).

IV.4.1.2. Dans l'insomnie chronique :

a- Chez l'enfant et l'adolescent :

D'abord 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. Actuellement elle sera réservée uniquement au traitement de l'insomnie chronique (128).

À la dose d'1 mg 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 administrés 5 heures avant le DLMO ou 5 mg administrés 2 à 4 heures avant celui-ci devraient donner de bons résultats (128).

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 (216).

D'après une étude de l'université de Washington de 2008, la mélatonine est considérée comme le traitement le plus sécuritaire et efficace pour l'usage pédiatrique (130).

En effet, il existe un cadre où la mélatonine pourra être très intéressante chez l'enfant concernant l'insomnie chronique, il s'agit des insomnies liées à des pathologies comme le trouble du spectre autistique (TSA) qui est l'un des troubles neurodéveloppementaux (TND), caractérisé par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés. Ces enfants souffrent de problèmes de sommeil avec des symptômes modérés à sévères (endormissement difficile, réveils nocturnes, somnolence diurne) à cause d'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 (128) (186).

D'autre part, Une étude faite en 2007 a évalué l'effet de la mélatonine sur 105 enfants de 6 à 12 ans ayant un TDAH. Le sommeil survenait 44 minutes plus tôt chez le groupe sous Mélatonine et la durée totale du sommeil était aussi augmentée. Enfin, une étude de cohorte faite en 2009 menée pendant en moyenne 3,7 ans sur des enfants avec TDAH n'a pas relevé de problème d'innocuité sur cette population. Dans ce cas-là La Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) recommande l'utilisation de la mélatonine LI de 1 à 3mg, 1 heure avant le coucher pour cette population (130).

Cependant, chez l'adolescent l'insomnie chronique peut être due par une mauvaise habitude ou encore accompagnée de comorbidités psychiatriques (anxiété, dépression). 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 (128).

Le traitement par la MLT 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 thérapie comportementale et cognitive (TCC) appropriée et un renforcement des synchroniseurs externes avec un suivi régulier pendant 3 à 6 mois (128).

Les TCC représentent une approche clinique particulière qui est une application de la psychologie scientifique à la psychothérapie. Elles mettent l'accent sur la méthode expérimentale pour comprendre et modifier les comportements ainsi que les pensées et émotions qui y sont associées (217).

b- Chez l'adulte :

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 (213).

La TCC est considérée comme le traitement de première intention de l'insomnie chez l'adulte, mais la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de traitement pharmacologique présente d'énormes avantages par rapport à l'un ou l'autre traitement seul (218).

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 (128).

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 (128).

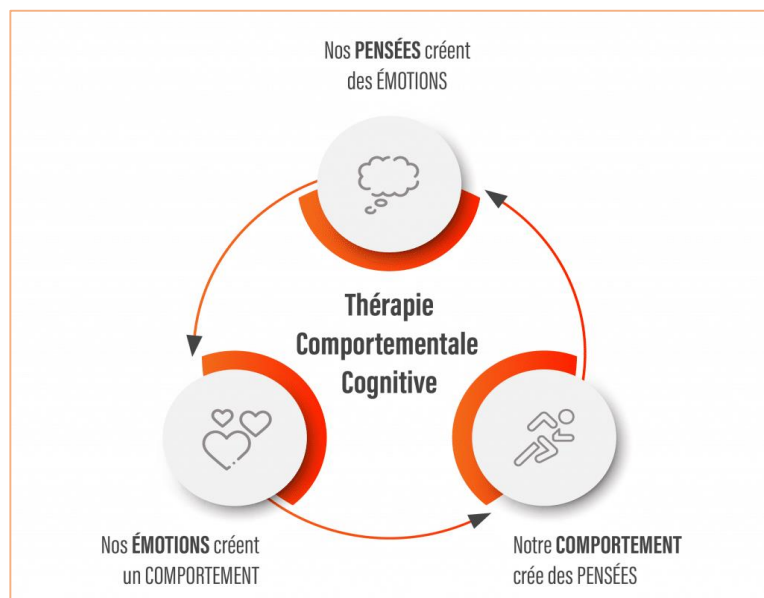


Figure 41 : Le cycle de base de la TCC (217).

Comme déjà mentionné l'anxiété provoque fréquemment une insomnie d'endormissement, tandis que la dépression est plus fréquemment associée à une insomnie de maintien du sommeil et à un réveil précoce, la mélatonine à libération prolongée (2,5-10 mg) en tant que traitement

d'appoint à la fluoxétine s'est avérée améliorer de manière significative les troubles de l'humeur et l'insomnie chronique comorbide associée (218).

Même Chez les patients atteints de schizophrénie et d'insomnie chronique comorbide, la mélatonine à libération immédiate dosée à 3 mg diminue la latence d'endormissement, réduit le nombre d'éveils nocturnes et augmente la durée du sommeil de manière significative (218).

Par conséquent, les données disponibles suggèrent que la mélatonine peut améliorer la qualité du sommeil chez les patients souffrant d'insomnie chronique comorbide, ainsi que fournir des avantages supplémentaires pour la maladie sous-jacente (218).

c- Chez la personne âgée :

Globalement, la prise en charge de l'insomnie chronique chez la personne âgée sera la même que chez l'adulte. 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 (128).

D'abord, les patients souffrant d'insomnie chronique adoptent souvent des comportements qui entretiennent les troubles (regarder la télévision ou lire au lit, inquiétude concernant l'endormissement par exemple). Le contrôle des stimuli vise à éliminer ces comportements et à renforcer l'association entre lit-chambre à coucher et sommeil (219).

L'insomnie peut être comorbide et sa prise en charge comprend le traitement d'une éventuelle pathologie sous-jacente. Il est à noter que les causes médicamenteuses doivent être toujours recherchées à l'interrogatoire en raison de la polymédication quasi constante chez la personne âgée et de prescriptions inappropriées. De plus, avec l'avance en âge, la sensibilité aux effets sur le sommeil des molécules prescrites augmente (219) (220).

L'utilisation des BZDs et apparentés autant qu'hypnotiques chez la personne âgée est une 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 la mélatonine à LP 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas pendant 13 semaines si nécessaire 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 (128).

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 (128).

Pour les patients atteints de la maladie de Parkinson qui présentent fréquemment des troubles du comportement en sommeil paradoxal, même plusieurs années avant l'apparition des symptômes moteurs typiques de la maladie. La mélatonine peut être bénéfique chez ces

patients, en rétablissant la muscatonie pendant le sommeil paradoxal. Son profil de toxicité est de loin supérieur à celui du clonazépam, la première ligne de traitement dans ces cas (218).

D'autre part, malgré la petite taille des échantillons et les résultats non concluants des études publiées à ce jour, les preuves disponibles suggèrent que la mélatonine améliore non seulement la qualité du sommeil, mais apporte également des avantages supplémentaires, améliorant les comorbidités associées à l'insomnie chronique, telles que l'hypertension artérielle nocturne, le diabète sucré ou syndrome métabolique (218).

Enfin, il est noté que la mélatonine pourrait avoir des effets de piègeur de radicaux libres, ce qui pourrait rendre son emploi intéressant chez le sujet âgé dans différents types de pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, l'athérosclérose ou la cataracte par exemple (219).

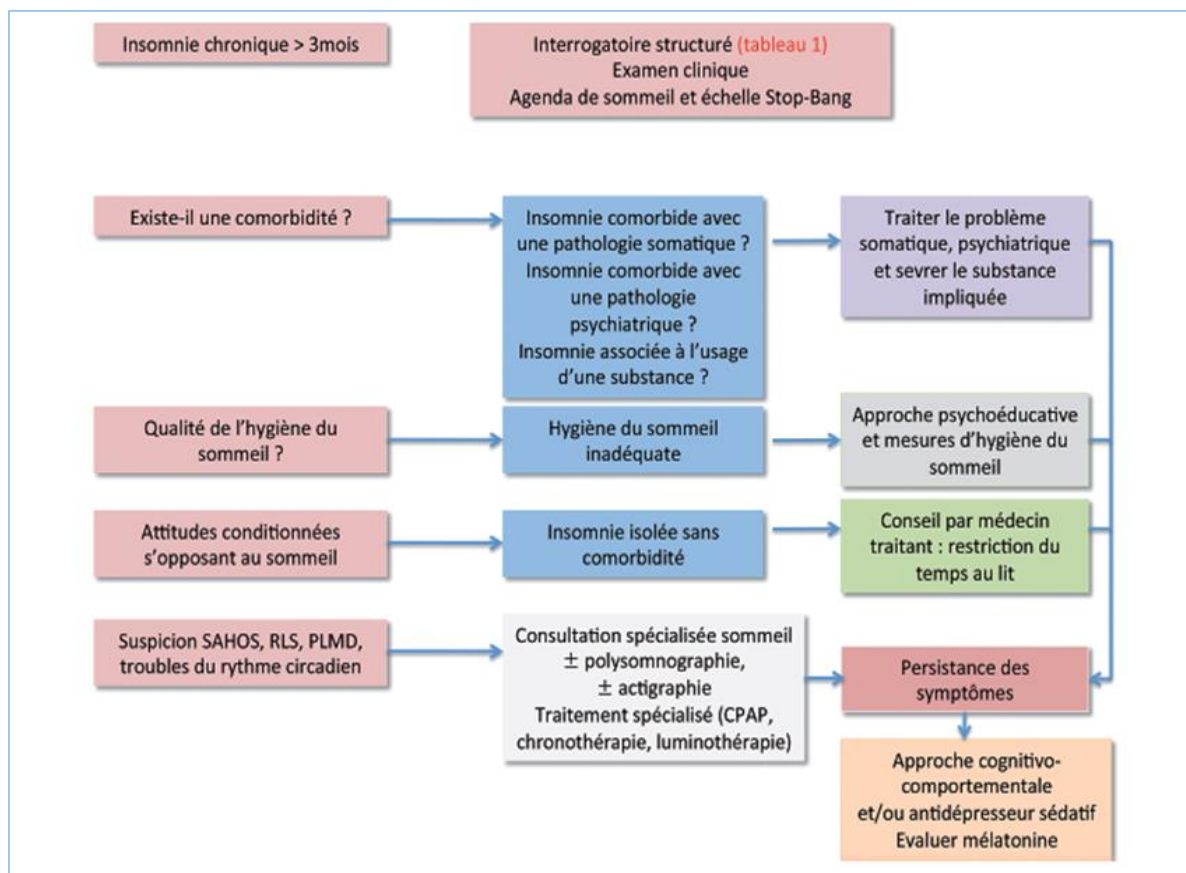


Figure 42 : Diagramme décisionnel de l'insomnie chronique du sujet âgé (221).

IV.4.2. La mélatonine dans la prise en charge des troubles du rythme circadien :

La dernière version de la Classification internationale des troubles du sommeil s'est enrichi de nouveaux items dans le groupe des troubles du rythme veille-sommeil, montrant ainsi l'intérêt croissant des cliniciens dans la prise en compte de la dimension circadienne dans la pathologie du sommeil. Les différents syndromes sont pour la plupart justiciables d'un traitement à la mélatonine, associé le cas échéant à la photothérapie (165).

IV.4.2.1. Dans le syndrome de retard de phase :

Il ne s'agit pas d'une insomnie vraie mais d'une impossibilité à s'endormir à une heure conventionnelle. Le rythme veille-sommeil est synchronisé sur 24 heures. Cependant, sa relation temporelle (ou phase) est anormale par rapport aux horaires usuels mais reste stable d'un jour à l'autre. Ce syndrome concerne essentiellement des adolescents. Une fois installé, en général pas avant 02 h 00 du matin, le sommeil est normal en qualité et en quantité si l'heure du réveil spontané est respectée. L'administration de mélatonine permet de choisir une heure d'endormissement plus compatible avec la vie sociale « normale » (165).

Une étude faite par Kayumov et Al en 2001 montre l'efficacité de la mélatonine sur des patients atteints de syndrome de retard de phase sans modifier l'architecture du sommeil. Cependant, aucun effet indésirable n'a été noté au cours des 4 semaines de traitement (222).

Selon la conférence de consensus de 2017 sur la mélatonine, publiée par la SFRMS, conseille de débiter par 1mg de mélatonine, 6 heures avant le coucher dans le but d'utiliser les propriétés chronobiologiques de l'hormone. En effet, la dose de mélatonine préconisée est de quelques milligrammes (2 à 3 mg par exemple) d'une préparation à libération immédiate, absorbée environ cinq heures avant l'endormissement habituel. L'heure d'administration peut être progressivement modifiée à mesure que l'endormissement survient plus tôt. Un effet significatif et stable doit être obtenu au bout d'une quinzaine de jours. Une durée d'administration limitée à quatre semaines maximum chez le garçon est souhaitable, car un effet toxique à long terme ne peut être exclu, en particulier sur la spermatogenèse. Le bénéfice disparaît à l'arrêt du traitement si une hygiène du sommeil suffisamment stricte n'est pas maintenue (130) (165).

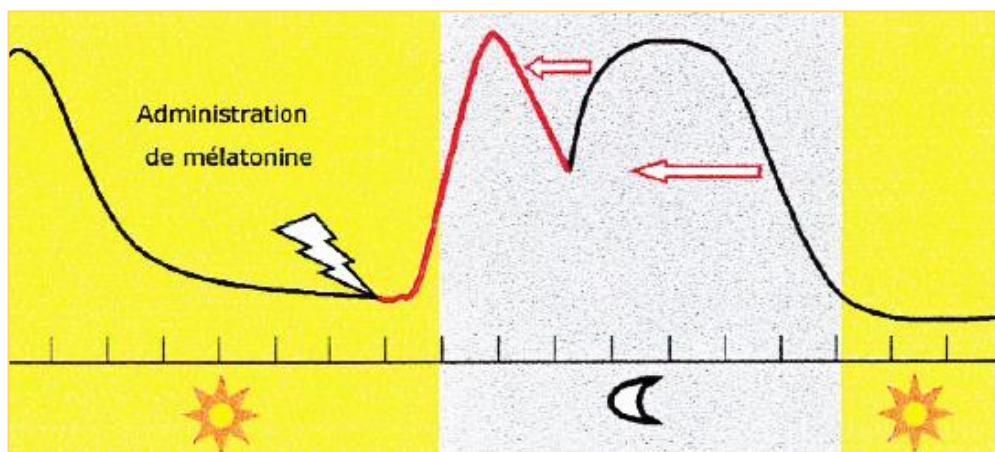


Figure 43 : l'effet d'administration de la mélatonine en fin d'après-midi (162).

Dans tous les cas, selon des études récentes faites par Pozal et al en 2018, le degré de recommandation de la mélatonine chez les adultes, les enfants et les adolescents atteints du syndrome de retard de phase du sommeil reste faible en raison du niveau de preuve faible à modéré actuellement disponible (218).

IV.4.2.2. Dans le syndrome d'avance de phase :

C'est l'image en miroir du syndrome de retard de phase. Ce syndrome est moins fréquent. L'endormissement se présente très tôt en soirée, vers 17 – 18 heures. Le réveil est prématuré, entre 2 et 5 heures du matin, le syndrome d'avance de phase du sommeil est plus volontiers retrouvé chez les personnes âgées, et sa fréquence augmente avec l'âge (198).

En théorie, l'administration matinale de mélatonine, supposée provoquer un retard de phase, constitue une approche thérapeutique légitime. À ce jour, aucun résultat n'est validé dans la littérature (222).

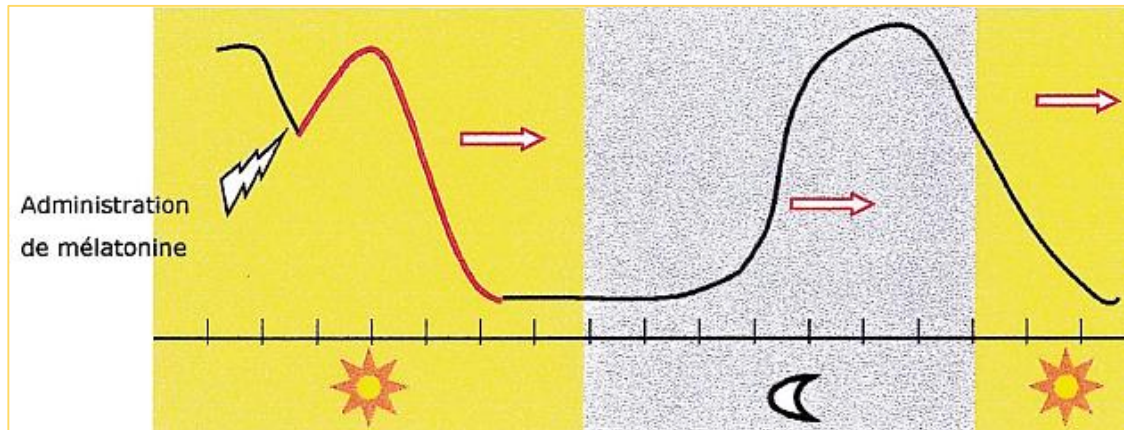


Figure 44 : Les conséquences d'administration de la mélatonine le matin (162).

IV.4.2.3. Dans le rythme irrégulier :

C'est l'un des troubles les plus rares parmi les troubles du rythme circadien. Il existe une désorganisation totale des cycles veille-sommeil par rapport au rythme nyctéméral (199).

Le rythme veille-sommeil irrégulier se rencontre en général dans les populations âgées vivant en institution. Le sommeil de ces personnes est morcelé en 3 ou plus épisodes de sommeil. En réalité, ces morceaux de sommeil sont considérés comme des siestes, au nombre de 3 à 4 par jour, et sans période principale de sommeil. Cette structure de sommeil s'associe aux bébés aussi, qui font plusieurs siestes par jour (199).

Le nombre d'heures de sommeil gagné sur 24 heures est généralement égal à celui des personnes ayant une structure de sommeil normale. Mais le sommeil des personnes souffrant de ce trouble contient moins de phases de sommeil profond, qui sont nécessaires au processus naturel de régénération du corps (199).

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 (199).

L'American Academy of Sleep Medicine ne recommande pas la mélatonine comme traitement chez les personnes âgées atteintes de rythme veille-sommeil irrégulier, sur la base d'une seule étude de 25 patients ayant reçu 6 mg de mélatonine à libération prolongée au coucher, qui n'ont signalé aucune augmentation de la durée totale du sommeil. Les experts ont

également suggéré que la mélatonine peut avoir plus de risques que d'avantages dans ce groupe de patients car elle peut affecter l'humeur et l'activité diurne (218).

Chez l'adulte, 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 (128).

Chez les enfants et les adolescents. Les lignes directrices examinent une étude dans laquelle les patients ont reçu 2 à 10 mg de mélatonine 1 heure avant d'aller au lit. Le grade de recommandation pour le traitement est faible et le niveau de preuve est modéré (218).

IV.4.2.4. Dans le syndrome hypernécthémal ou en cours libre :

Ce syndrome est caractérisé par des périodes d'insomnie et de somnolence diurne alternant avec des périodes asymptomatiques, expliqué par un décalage progressif du rythme circadien endogène par rapport au cycle jour/nuit de 24 heures (223).

Bien qu'il représente une affection extrêmement rare chez le sujet voyant, il concerne près de la moitié des sujets non-voyants. Le plus souvent les patients présentent un décalage progressif de leur heure d'endormissement jusqu'à atteindre une inversion complète de leur rythme nycthémal (223).

L'entraînement de l'horloge sur un rythme de 24 heures, qui contribue à supprimer la somnolence et les siestes diurnes, peut être obtenu avec une dose de mélatonine faible, de l'ordre de 0,5 mg (165).

En effet, uniquement trois études contrôlées randomisées faites en 2021 ont été relevées avec pour l'une l'utilisation de la MLT LI à 10 mg, pour la seconde de la MLT LP à 2 mg (Circadin®) et enfin la dernière étude se porte sur un agoniste des récepteurs de la mélatonine (Tasimelteon®) à 20 mg. Les deux premières études montrent une efficacité sur la synchronisation des rythmes circadiens avec une amélioration conjointe de la qualité du sommeil et de la vigilance diurne. À noter que les posologies utilisées sont largement supérieures aux doses prescrites dans le syndrome de retard de phase avec également une durée de traitement plus longue. L'étude évalue la MLT LP à la dose de 2 mg conclue à une amélioration de la symptomatologie subjective (223).

La MLT est recommandée pour stabiliser l'horloge biologique et améliorer la qualité du sommeil et de la vigilance dans le syndrome hyper nycthémal. En l'absence d'étude de relation dose-effet ni d'étude comparant les différentes formes pharmaceutiques, le comité d'expert recommande de débiter le traitement par de la MLT LI à 3 mg et de majorer progressivement si besoin jusqu'à 10 mg afin d'éviter un effet « spill-over ». Un suivi mensuel est préconisé pour un ajustement thérapeutique. Dans les pays où il est disponible, le Tasimelteon® pourra être utilisé. Avant l'instauration de la MLT LI il est préconisé d'objectiver au préalable la phase circadienne et d'initier le traitement lorsque le rythme endogène du patient est en phase avec le rythme veille sommeil souhaité. Enfin il est fortement conseillé de consulter un centre expert pour la mise en place du traitement (223).

IV.4.2.5. Dans le travail posté :

Les travailleurs de soir ou de nuit doivent combattre le sommeil nocturne et dormir le jour. Ils sont alors comme dans un état chronique de décalage horaire. Chez ces travailleurs nocturnes, les profils de mélatonine sont hétérogènes, avec pour certaines personnes une tendance à décaler spontanément leur sécrétion vers la période de repos matinal. L'administration de lumière favorise ce décalage, conduisant à une amélioration des performances nocturnes et du sommeil de récupération diurne. Cette approche par la luminothérapie est à privilégier plutôt que l'administration de mélatonine pendant les temps de récupération (199).

Le Professeur SACK montre que la sécrétion de mélatonine se retrouve le jour pendant le sommeil chez les travailleurs de nuit après quelques nuits de travail. L'administration de mélatonine, à l'heure à laquelle on estime que s'établira le début de la sécrétion après inversion des horaires, accélère l'adaptation du système circadien. Les résultats sont encore partiels. Néanmoins, l'usage préventif de la mélatonine devrait avoir des développements positifs pour le bien-être et l'efficacité des travailleurs de nuit (162).

IV.4.2.6. Dans le syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou syndrome jet-lag :

Le « jet lag » est un état physiologique définie comme résultant d'un voyage rapide transmériidional et considérée comme désynchroniseur du rythme circadien. Dans les jours qui suivent un décalage de plusieurs fuseaux horaires (supérieur ou égale à trois heures), le « jet lag », une perturbation de la qualité de l'éveil et des difficultés de sommeil sont fréquemment notées (162).

Dans la mesure où la mélatonine intervient dans le contrôle de l'horloge interne, il semble raisonnable de penser qu'elle puisse aider à vaincre les symptômes du jet lag. D'après une revue de 2002 incluant dix essais cliniques, les doses de mélatonine comprises entre 0,5 et 5 mg par jour présentent une efficacité comparable contre le jet lag. Toutefois, le sommeil est plus rapide et meilleur avec 5 mg. Les doses de mélatonine supérieures à 5 mg n'apportent pas de bienfaits supplémentaires (224).

Mais récemment dans le journal américain *Prevention* estimait dans une édition de 2019 que la quantité maximum de mélatonine en cas de jet lag était de 3 mg. Une dose supérieure à 3 mg pourrait avoir l'effet inverse et dérégler le rythme circadien (225).

Une vingtaine d'années se sont écoulées depuis que Jo Arendt a décrit le premier protocole permettant d'atténuer par l'administration de mélatonine les effets défavorables du décalage horaire sur l'organisme humain. Depuis lors, une douzaine d'études contrôlées en double insu versus placebo ont été publiées. La majorité de ces études rapportent l'efficacité de la mélatonine. L'effet placebo peut être important jusqu'à 30% (165).

Dans la prévention du jet-lag, on pourra définir des règles simples de prise de mélatonine en fonction du sens du vol :

- Pour un voyage vers l'Est : la resynchronisation s'effectue par une avance de phase. La première prise de 2 à 3 mg, a lieu le jour du départ, à 22h00 – n, (n étant le nombre d'heures de fuseaux horaires à franchir, et 22h correspondant à l'heure de début de la sécrétion endogène), sans jamais en prendre avant 15h, sous peine d'absence d'effet ou de retard de phase. Puis, sur le lieu d'arrivée, la prise de mélatonine se fera au coucher pendant 4 à 5 jours consécutifs. Cet apport en mélatonine après un voyage transméri dien permet de corriger les symptômes du décalage horaire en environ 3 jours, alors qu'il faut plus d'une semaine si l'on ne prend rien. Toutefois, la prise devra se faire au maximum à 15 heures (22h – 7) car sinon on risquerait l'inverse de ce qu'on attend, donc un retard de phase (199).
- Pour un voyage vers l'Ouest : la pré synchronisation n'est pas indispensable. On conseillera la prise de mélatonine vers 22h à 23h de l'heure locale, pendant 4 à 5 jours (199).

Théoriquement, l'administration de mélatonine exogène permet de raccourcir le processus d'endormissement. Celle-ci se traduit par une amélioration du sommeil, de la vigilance et conduit à une resynchronisation rapide des rythmes circadiens (162).

Exceptionnellement, en cas d'éveil précoce avant quatre heures du matin, une prise épisodique de mélatonine pourra être envisagée. Quel que soit le type de vol, l'horaire de prise de la mélatonine reste modulable selon le chronotype du sujet (128).

IV.4.3. La mélatonine dans la prise en charge des troubles centraux d'hypersomnolence :

Les troubles centraux de l'hypersomnolence sont caractérisés par des épisodes de besoin excessif de sommeil diurne malgré une qualité et une quantité normales de sommeil nocturne (226).

Les traitements actuels se concentrent sur la gestion des conséquences du trouble, qui est la somnolence diurne. Deux grandes classes de médicaments approuvés par la Food and Drug Administration pour le traitement de l'hypersomnie comprennent le méthylphénidate et le modanfinil (226).

Selon les dernières recherches, la mélatonine pourrait fournir une nouvelle option pour améliorer le trouble central de hypersomnolence. La mélatonine modifie l'architecture du sommeil dans la narcolepsie, un trouble du rythme circadien et un déficit de sommeil paradoxal. Les changements dans le schéma REM chez les patients atteints de narcolepsie sont similaires à ceux observés chez les patients et les modèles animaux dont la glande pinéale a été retirée. De plus, des doses exogènes de mélatonine augmentent significativement le temps de sommeil paradoxal dans les deux cohortes normales, ainsi que chez les patients présentant un trouble central d'hypersomnolence (226).

Une forte prévalence de troubles du sommeil-éveil et de somnolence diurne survient chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. On a émis l'hypothèse que la somnolence excessive chez les patients parkinsoniens était causée par un dysfonctionnement de la

mélatonine. La mélatonine offre donc de l'espoir en tant que traitement bien toléré et à faible effet secondaire pour l'hypersomnolence centrale (226).

IV.4.4. La mélatonine dans la prise en charge des parasomnies :

Les parasomnies englobent les mouvements complexes anormaux liés au sommeil, les comportements, les émotions, les perceptions, les rêves et l'activité du système nerveux autonome qui entraînent des blessures physiques, des troubles du sommeil, des effets néfastes sur la santé et des effets psychosociaux indésirables (226).

Le clonazépam, une benzodiazépine, est le traitement de première intention. Cependant, les patients prenant du clonazépam rapportent des effets indésirables importants par rapport à ceux utilisant la mélatonine. Une recherche ultérieure et des essais cliniques ont suggéré que la mélatonine fournit avantages cliniques pour les patients qui ont besoin d'un traitement pharmacologique (226).

D'après les expériences, la mélatonine est aussi efficace que le clonazépam et signale beaucoup moins d'effets indésirables. Les résultats d'un petit essai pilote prospectif ont montré que l'administration nocturne de 3 mg de mélatonine produisait une diminution significative de la tonicité musculaire pendant le sommeil paradoxal, ainsi que des améliorations subjectives des symptômes cliniques (226).

La mélatonine est actuellement utilisée en routine uniquement chez les enfants sans fondement probant. Bien qu'il soit parfois rapporté qu'il est utilisé chez l'adulte, il n'est pas utilisé en routine (227).

IV.4.5. La mélatonine dans la prise en charge des trouble moteurs et respiratoire du sommeil :

Il y a eu peu de recherches autour du domaine des troubles moteurs de sommeil et de la mélatonine, soit comme agent thérapeutique, soit comme jouant un rôle dans les pathologies (228).

Les résultats d'une expérience de D. Kunz en 2001, suggèrent un effet chronobiotique de la mélatonine exogène dans le syndrome des mouvements périodiques du sommeil (229).

La même chose pour les troubles respiratoires tels que le AOS, les taux de mélatonine et le traitement à la mélatonine ont été étudiés de manière limitée chez patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil (229).

En conséquence, la mélatonine peut être un agent utile en tant que thérapie adjuvante chez les patients qui présentant des symptômes d'insomnie importante accompagné au pathologie principale (228).

IV.5. Toxicité et tolérance :

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 (128).

À la suite d'administrations répétées par voie orale, durant 13 semaines minimum chez le rat, on a trouvé que la dose à partir de laquelle cette toxicité a été observée est de 75 mg/kg/j chez le rat (128).

Une autre étude a évalué la toxicologie de la mélatonine à la dose de 10 mg/jour, administrée pendant 28 à 40 jours à des bénévoles, en double aveugle contre placebo. Plusieurs paramètres ont été mesurés, notamment des paramètres sanguins (sodium, potassium, protéines, albumine...) et des polysomnographies ont été réalisées. Cette étude a montré une réduction significative de la durée de la phase 1 du sommeil, sinon, aucune différence entre le groupe prenant de la mélatonine et le groupe prenant le placebo n'a été observée pour la dose de mélatonine utilisée et sur la période de temps définie dans l'étude (199).

La mélatonine n'induit pas de dépendance ni de tolérance, elle a également montré un intérêt dans le sevrage des personnes dépendantes aux benzodiazépines hypnotiques (somnifères), elle pourrait les aider à retrouver un rythme normal sans souffrir d'un état de manque (200) (230).

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a pratiqué des tests *in vitro* (test d'Ames, mutation génique et aberration chromosomique sur cellules de mammifères) et *in vivo* afin d'explorer la toxicité génétique de la mélatonine. Ces tests n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes, clastogènes ou aneugènes. D'autre part, le risque carcinogène de la mélatonine est minime et comme nous avons pu l'évoquer, des recherches sont en cours sur les propriétés oncostatiques de l'hormone (131).

IV.6. Les interactions médicamenteuses :

La mélatonine étant métabolisée par les cytochromes hépatiques (CYP1A2 en particulier), les composés inducteurs, substrats ou inhibiteurs de ces cytochromes vont modifier sa biodisponibilité et inversement. La mélatonine peut donc amplifier les effets secondaires ou la réponse à de très nombreux médicaments (165).

En l'absence de données spécifiques sur les interactions des compléments alimentaires contenant de la mélatonine, les données considérées ici sont notamment celles issues du RCP (Résumé des caractéristiques du produit) du Circadin® (Vidal 2017) (188).

IV.6.1. Interactions pharmacocinétiques :

Des interactions d'ordre pharmacocinétique entre la mélatonine et des médicaments coadministrés peuvent survenir. Les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 voire CYP2C19 sont impliquées dans le métabolisme de la mélatonine (Ma et al. 2005, Vidal 2017). Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives inductrices, inhibitrices de ces enzymes et/ou métabolisées par celles-ci sont possibles (188).

Certaines substances vont diminuer le métabolisme de la mélatonine et donc augmenter sa concentration sanguine. Alors que d'autres produits augmentent le métabolisme de la mélatonine et donc diminuent sa concentration de la mélatonine (130).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des principales substances actives ayant des interactions pharmacocinétiques avec la mélatonine (130).

Augmentation de la concentration mélatonine	Diminution de la concentration mélatonine
Cimétidine (Anti histaminique 2)	Carbamazépine
ciprofloxacine (Quinolone)	Rifampicine
Fluvoxamine (IRSS diminuant également la sérotonine qui est le précurseur de la mélatonine),	Alcool
5- et 8- méthoxypsoralène	Tabac
Contraceptifs à base d'oestrogènes	

IV.6.2. Interactions pharmacodynamiques :

Des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique ont également été décrites. La mélatonine peut amplifier les propriétés sédatives des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, tels que le zolpidem, la zopiclone ou le zaléplon. Un essai clinique a montré que l'administration concomitante de mélatonine et de zolpidem s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination. De même, des études ont montré que la mélatonine, administrée de façon concomitante avec l'imipramine et la thioridazine majore la difficulté à effectuer des tâches, comparé à l'imipramine utilisée seule, et entraîne des sensations vertigineuses plus marquées comparé à la thioridazine utilisée seule (Vidal 2017) (188).

Lusardi, Piazza, et Fogari en 2000 ont montré que l'utilisation concomitante de mélatonine avec la nifédipine réduit l'effet antihypertenseur de cette dernière et qu'elle pourrait entraîner une perte de contrôle de l'hypertension. Cependant, il est également possible que la mélatonine puisse potentialiser les effets des médicaments. Ces effets pourraient être liés aux effets de la mélatonine sur la vasomotricité (188).

La mélatonine présente un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, elle pourrait potentialiser les effets d'autres antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine ou anticoagulants comme la warfarine. Par ailleurs, les effets immunomodulateurs de la mélatonine pourraient contrecarrer les effets des agents anti-inflammatoires tels que des corticoïdes (188).

IV.7. Les contre indications :

D'abord les personnes ayant des allergies graves verront leur système immunitaire stimulé par la mélatonine d'où accentuation de la réaction allergique (162).

Mais devant le manque de données suffisantes dans la littérature scientifique actuellement, l'Anses et la HAS déconseillent l'utilisation de mélatonine chez (130):



Schéma 7 : les catégories des gens dont la prise de MLT est déconseillée (130).

Les femmes désirant avoir une grossesse ne devront pas prendre un dosage supérieur à 10mg de mélatonine car celle-ci empêche l'ovulation chez certaines (162).

La MLT freine la synthèse de la LH qui par rétrocontrôle, va inactiver la synthèse de la neuro-hormone hypothalamique GnRH. Cette dernière va alors exercer un frein sur la fabrication des hormones sexuelles et donc sur l'activité sexuelle (d'où la saisonnalité de l'activité sexuelle chez certaines espèces). De plus la mélatonine entraîne la production de prolactine. Cette dernière permet le contrôle de nombreuses fonctions saisonnières dont la reproduction (160).

Ces organisations de santé recommandent aussi que la consommation de mélatonine soit soumise à un avis médical pour (130) :



Schéma 8 : les catégories des gens dont la prise de MLT est de préférence précédée par un avis médical (130).

Si une personne a des troubles mentaux graves, et qu'elle prend des doses massives de mélatonine dans la journée, il y aura alors exacerbation des Symptômes (CARMAN et al 1976) (162).

IV.8. Les effets indésirables :

Il existe plusieurs effets indésirables potentiels rapportés dans la littérature mais aucun effet grave n'a été signalé avec une fréquence importante (128).

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 (128).

Actuellement, aux Etats Unis, certains adeptes de la prise quotidienne de mélatonine se plaignent de migraines au réveil ou de somnolence. Mais la FDA (Foods and Drugs Administration), l'organisme de contrôle de l'alimentation, et des médicaments, qui considère la

mélatonine comme un supplément alimentaire et non comme un médicament, n'a enregistré que quatre plaintes, où rien ne prouve que la substance serait directement en cause (162).

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 (128).

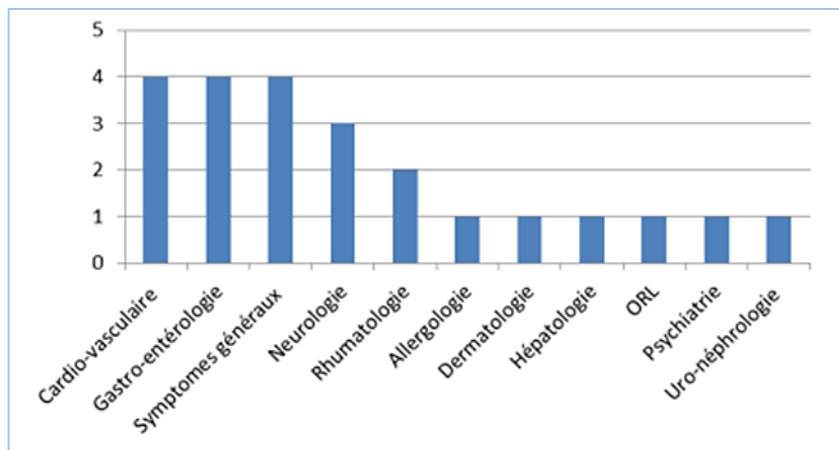


Figure 45 : Répartitions des types des effets indésirables en nutrovigilance pour la mélatonine (résultats d'une étude faite par l'Anses en 2016) (188).

IV.9. Médication à l'officine et conseils :

Véritable acteur de santé de proximité, le pharmacien assure de nombreuses responsabilités qui ne cessent d'évoluer. Il joue un rôle primordial dans la prise en charge des personnes qui souffrent de différents troubles de sommeil, il doit les conseiller, les orienter, être à leur écoute afin de résoudre leur problème et minimiser les dégâts engendrés par toute automédication anarchique.

IV.9.1. Rôle de pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles du sommeil :

À l'officine, la première étape de la prise en charge consiste à identifier, avec le patient, les comportements et les habitudes susceptibles d'être impliqués. En cas de trouble léger, des conseils appropriés peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil. Et le cas échéant, sera la garante du bon usage des hypnotiques (231).

Devant une plainte pour insomnie, il est primordial de définir ce qu'est un sommeil physiologique au regard d'un sommeil pathologique (231)

En effet l'interrogatoire du patient permet aux membres de l'équipe officinale d'orienter la prise en charge (231) :

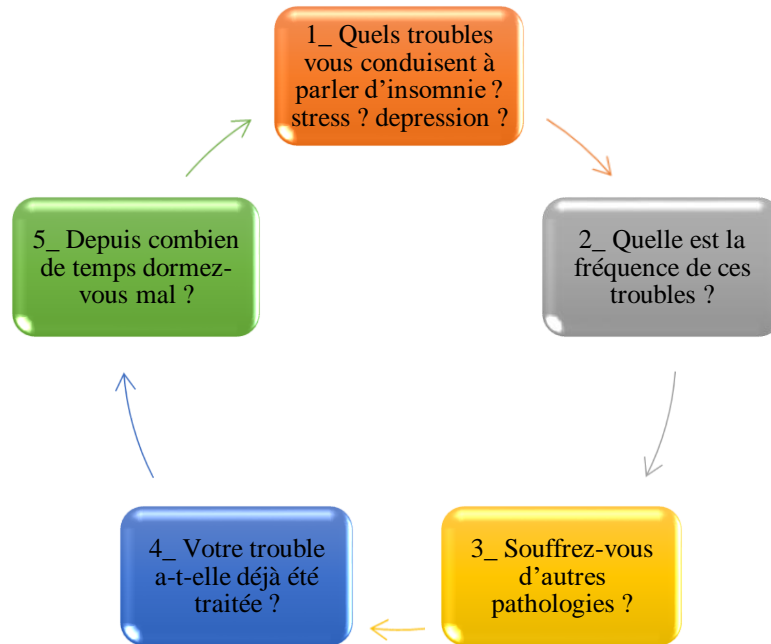


Schéma 9 : l'interrogatoire du patient dans le but d'orienter la prise en charge (231).

Les patients se présentant à l'officine muni d'une ordonnance d'hypnotiques tels que les benzodiazépines (BZD) et apparentés, le pharmacien doit lors de la délivrance, dispenser les informations adaptées (231).

La prescription est limitée à quatre semaines, doit prévoir une décroissance posologique lors de la dernière semaine de prise. La durée du traitement doit être clairement énoncée au patient lors de son instauration. Elle doit être aussi brève que possible car la prise régulière d'hypnotiques entraîne, sur le long terme, une dépendance et une perte d'efficacité (231).

Pour prévenir tout syndrome de sevrage et effet rebond, il est conseillé de réduire les doses par paliers d'un quart de comprimé, selon un rythme adapté à la situation du patient et défini par le médecin. Quelles que soient les modalités d'arrêt choisies avec le patient, il est important de lui apporter un soutien psychologique constant (231).

La consommation de substances excitantes est souvent à l'origine de réveils nocturnes laissant une impression de "mauvaise nuit". Les règles d'hygiène du sommeil doivent être rappelées au patient par le pharmacien (231).

Le pharmacien doit interroger ses patients aussi sur le nombre d'heure de leurs sommeil tel que c'est indiqué dans la figure ci-dessous :

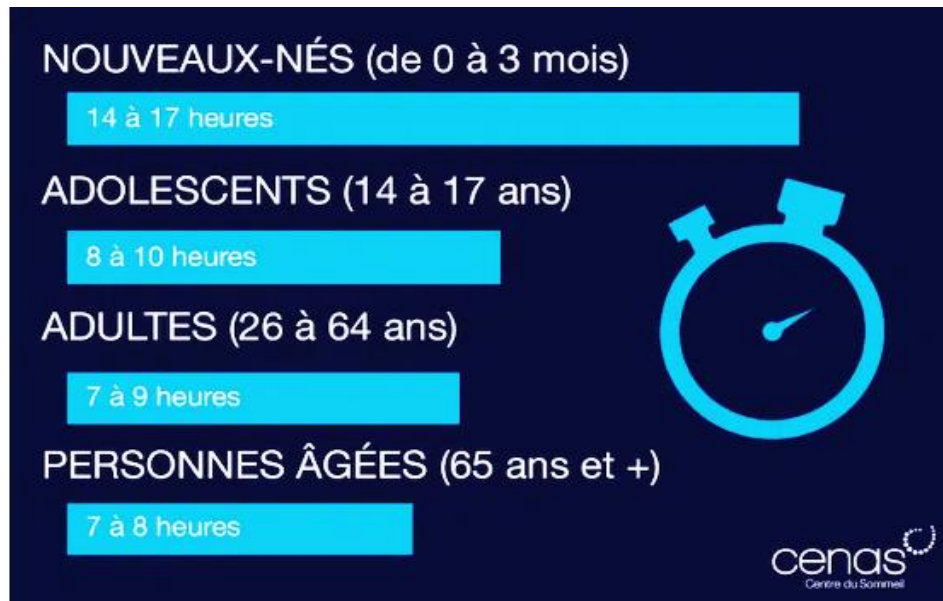


Figure 46: Besoins en sommeil selon l'âge (232).

IV.9.2. Conseils à donner au comptoir par le pharmacien d'officine à propos des spécialités pharmaceutiques à base de mélatonine :

Lors de l'utilisation thérapeutique de la mélatonine, l'objectif sera de conserver ou de restaurer le rythme circadien naturel de l'hormone, avec des concentrations élevées la nuit et basses le jour (199).

Face à un patient qui se plaint d'un sommeil de mauvaise qualité ou d'insomnie au comptoir, il faut tout d'abord, procéder à un questionnement court pour déterminer si son cas peut relever du conseil officinal ou s'il nécessite l'orientation vers un médecin (199).

Au vu des données scientifiques d'aujourd'hui, conseiller la mélatonine sous forme de compléments alimentaires peut tout à fait être justifié chez le sujet adulte, avec quelques précautions bien sûr. Afin d'être moins perdu au vu de la multitude des spécialités qui existe sur le marché, voici quelques conseils (160) :

IV.9.2.1. Pour choisir le dosage approprié de mélatonine (160) :

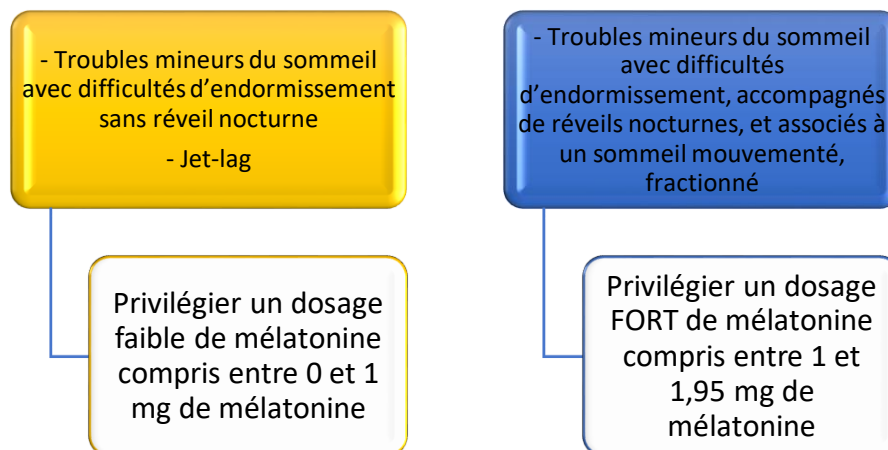


Schéma 10 : le choix du dosage approprié de MLT (160).

IV.9.2.2. Pour choisir la forme de dispensation de mélatonine (160) :

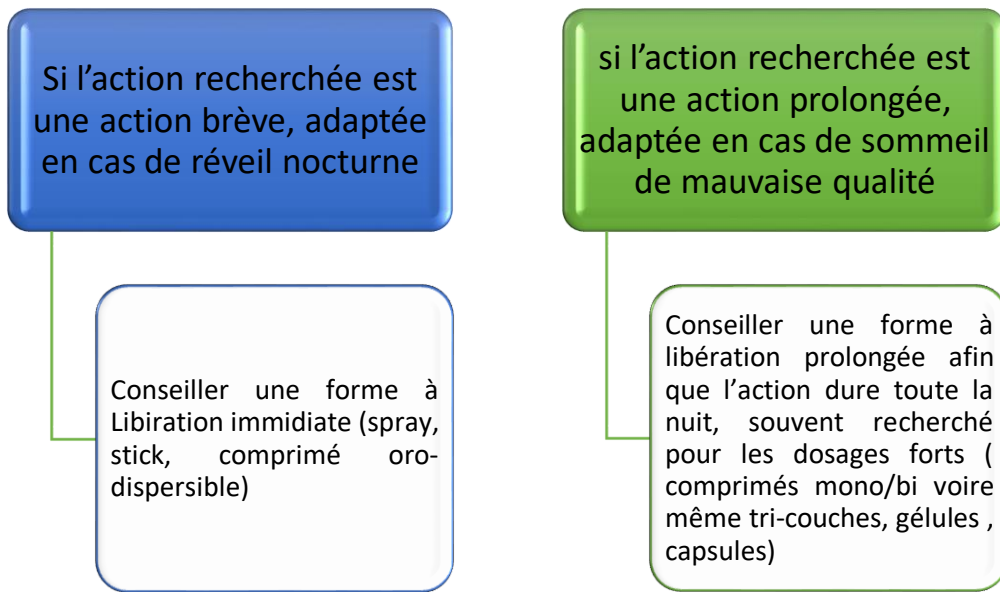
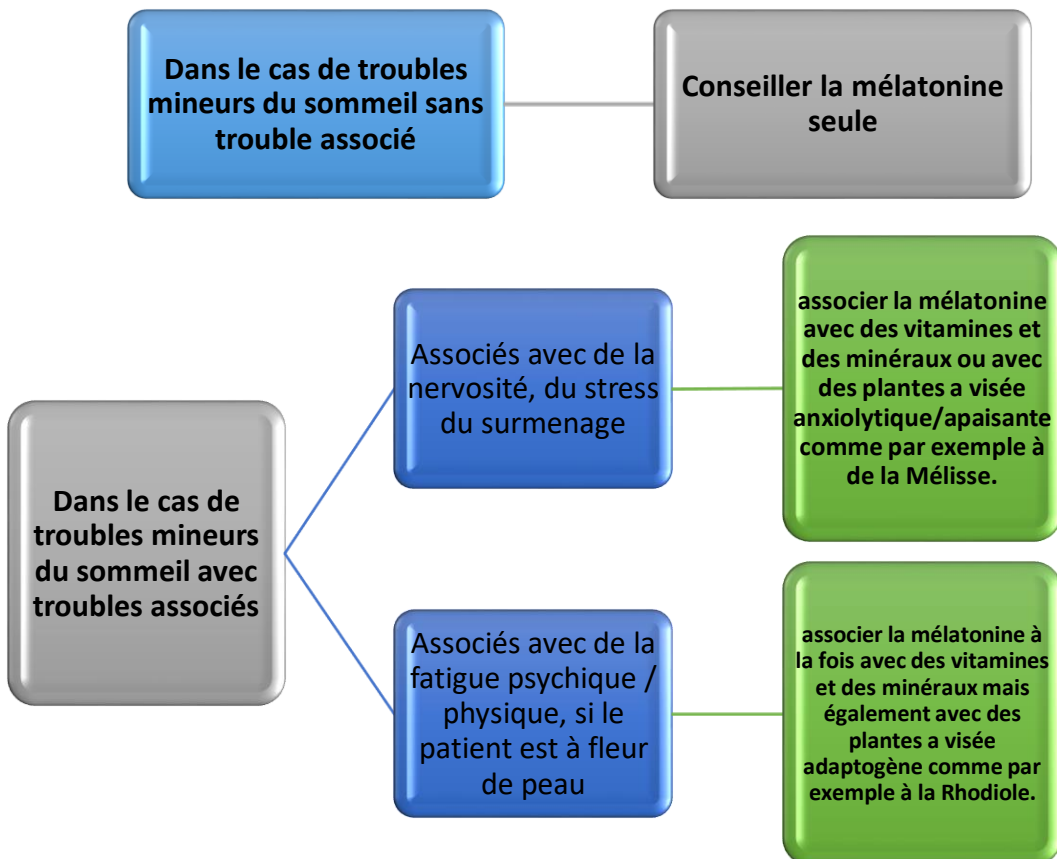


Schéma 11 : le choix de forme de dispensation de mélatonine (160).

IV.9.2.3. Pour choisir si l'on délivre un CA avec mélatonine seule ou en associations (160) :



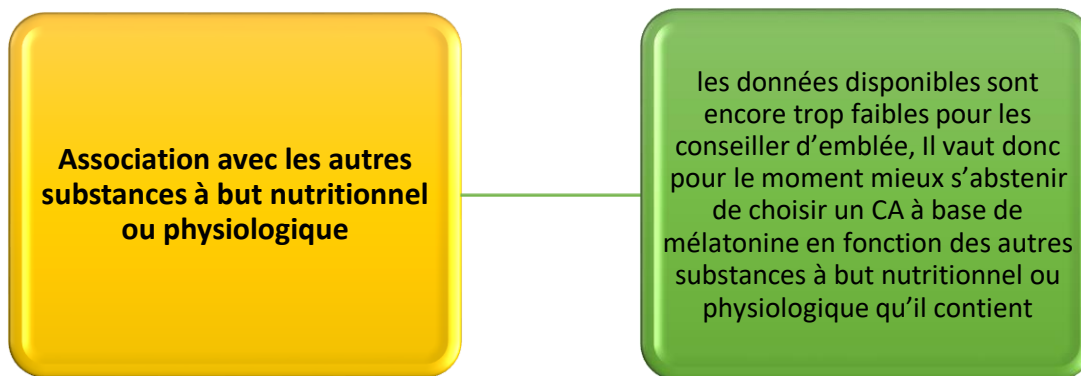


Schéma 12 : les possibilités de prise de la mélatonine, seule ou en association (160).

Enfin, Compte tenu des connaissances actuelles et des données scientifiques disponibles aujourd'hui, il est préférable de privilégier des formules simples à base de mélatonine où chaque composant du CA associé à la mélatonine est connu, identifié, règlementé et dont le rôle sur la sommeil est avéré (160).

Une fois que le CA à base de mélatonine avec la meilleure composition est choisi, il ne faut pas oublier de rappeler les quelques règles hygiéno-diététiques primordiales pour un sommeil de bonne qualité. Ces règles doivent être privilégiées en première intention et poursuivies lors de la mise en place d'un traitement (160).

IV.10. Actualités médiatiques et polémiques : vers un meilleur encadrement des spécialités à base de mélatonine :

Dans le cadre de la politique sanitaire entreprise par l'Algérie, si cette Le médicament Domine® est bien prise en charge par la sécurité sociale, le pharmacien n'hésitera pas à faire orienter les patients vers la prise de médicament à base de MLT sous ordonnance, et à privilégier la vente de ce dernier qui contrairement à un CA subit plusieurs contrôles à chaque étape de son processus de fabrication jusqu' à sa commercialisation.

Une prescription médicale serait plus qu'utile afin d'éviter toute complication engendrée par une consommation aléatoire.

Bien que les données scientifiques soient de plus en plus nombreuses concernant l'utilisation des spécialités à base de mélatonine, il faut toutefois être vigilant sur le fait que le recul sur leur utilisation reste encore faible. Il est donc encore difficile de prévoir les effets d'une consommation à long terme de ces spécialités, il faudra donc appliquer le principe de précaution en utilisant ces produits de façon le plus ponctuel possible (160).

Aujourd'hui, les nouvelles technologies de l'information et de la communication se développent, l'internet est devenu un moyen de communication usuel. Ainsi, les pharmacies et les parapharmacies en lignes se multiplient-elles. En effet, il suffit de disposer d'une carte de crédit pour être en mesure de commander des médicaments ou des compléments alimentaires, le plus souvent normalement soumis à prescription obligatoire, dont la délivrance et le suivi de l'administration exigent des conseils pharmaceutiques pertinents et avec les quels le mauvais usage peut être entraîner de graves conséquences pour la santé (189).

Accueil / Diététique / Compléments Alimentaires / Juvamine Sommeil Mélatonine + Plantes 3 en 1 30 gélules



Juvamine Sommeil Mélatonine + Plantes 3 en 1 30 gélules

1.100 DA

Catégories : [Compléments Alimentaires](#), [Diététique](#)

Marque : [Juvamine](#)

1

ACHETER

Un somnifère naturel pour lutter contre les troubles du sommeil

Insomnies, décalage horaire, fatigue qui s'accumule... Vous recherchez un remède naturel pour lutter contre les troubles du sommeil ? Comptez sur le cocktail naturel Juvamine 3 en 1, qui allie la mélatonine à des plantes apaisantes.

Description

Le sommeil par l'homéopathie avec un complexe de plantes relaxantes

Vous êtes sujet aux insomnies, vous vous réveillez au milieu de la nuit (parfois plusieurs fois) ou vous mettez énormément de temps à vous endormir ? Le stress, le décalage horaire, et bien d'autres facteurs de la vie de tous les jours, peuvent amener des troubles du sommeil. Pour retrouver un sommeil réparateur, comptez sur le complexe naturel du complément Juvamine 3 en 1 :

- **Mélatonine** : cette hormone naturellement produite par le corps aide à raccourcir le temps d'endormissement.
- **Passiflore** : cette plante contient des actifs (alcaloïdes) qui lui prodiguent un effet sédatif léger.
- **Camomille** : remède de grand-mère pour dormir bien connu, la camomille aide à réduire l'anxiété grâce à ses propriétés apaisantes.
- **Mélisse** : la mélisse est efficace pour apaiser les troubles nerveux et aide à la relaxation.

Renouez avec une bonne nuit de sommeil et retrouvez votre quiétude avec ce complexe végétal innovant !

La mélatonine, une hormone du sommeil régulatrice

Chaque gélule du complément Juvamine 3 en 1 contient 1 mg de mélatonine. Hormone du sommeil par excellence, la mélatonine est sécrétée lorsque la lumière environnante baisse (correspondant au soleil qui se couche) afin de signaler au corps qu'il est temps de se mettre au repos. Cependant, diverses situations peuvent vous amener à avoir une production de mélatonine dérégulée, qui ne correspond plus à vos horaires :

- **Jetlag** (ou décalage horaire) après un voyage.
- **Consommation d'écran** (ordinateur, smartphone, tablette) dont la lumière artificielle après la tombée du jour dérègle la sécrétion de mélatonine.

- Consommation d'écran (ordinateur, smartphone, tablette) dont la lumière artificielle après la tombée du jour dérègle la sécrétion de mélatonine.
- Métier de nuit ou horaires décalés.

Une période stressante, source de troubles du sommeil, peut également être à l'origine de difficultés à dormir. Un apport extérieur de mélatonine, à raison d'un gramme par jour, peut alors vous aider à retrouver votre rythme biologique naturel. Renouez avec un sommeil de qualité !

Conseils d'utilisation

Comment utiliser le complément Sommeil 3 en 1 de Juvamine ?

Avalez 1 gélule par jour avec un verre d'eau, le soir au moment du coucher. Cette cure d'un mois peut être renouvelée au besoin.

Composition

Quelle est la composition du complément Sommeil 3 en 1 de Juvamine ?

Extrait de partie aérienne de Passiflore : 36% ; Agent de charge : sorbitol ; gélule (gélatine) ; extrait de partie aérienne de Matricaire Camomille : 4.8% ; extrait de feuille de Mélisse : 3.2% ; antiagglomérant : sels de magnésium d'acides gras ; colorant : dioxyde de titane ; mélatonine : 0,2% ; colorants : Bleu brillant FCF ; Rouge Allure AC

Articles similaires

Sante Vie Tisane Sommeil 12 janvier 2022 Article similaire	Juvamine Anti Stress Sommeil 45 Capsules 20 octobre 2020 Article similaire	Forever Aloe Berry Nectar 1 l 16 mars 2022 Article similaire
--	--	--

Figure 47 : Exemple d'un site (Ezin-Algérie.com) vendant la mélatonine (233).

En lisant les informations décrites par ce site sur la mélatonine, on constate tout d'abord qu'aucune référence n'est citée empêchant ainsi la vérification de l'exactitude des informations. On constate qu'aucune indication n'est donnée sur la posologie en fonction des différentes indications (décalage d'horaire vers l'est, vers l'ouest, réveils nocturnes...). De même, en dehors de la formule : « le soir au moment du coucher. Cette cure d'un mois peut être renouvelée au besoin », aucune précision n'est donnée d'où le consommateur doit déterminer lui-même s'il doit arrêter ou continuer de prendre le CA malgré que les contres indications et les précautions d'emploi ne sont pas mentionnés, ce qui est très dangereux pour la santé.

Le manque d'informations sur les interactions médicamenteuses est aussi un point sensible pour la population qui préfère les achats sur internet, l'avis d'un professionnel de santé est très important. La même chose pour les effets indésirables, même s'il existe actuellement peu de données concernant les effets secondaires, ce n'est pas pour autant que la mélatonine est dénuée d'effets secondaires (céphalées, somnolence, nausée...).

Nous pouvons donc constater qu'il est très facile d'acheter de la mélatonine sur internet vu le nombre de sites qu'existent. La publicité faite sur cette molécule est trompeuse est peut parfois porter atteinte à la santé publique. De façon similaire, l'origine de mélatonine n'est habituellement pas précisée, le consommateur ne peut pas savoir s'il s'agit de mélatonine de synthèse, naturelle, extraite de la glande pinéale de bœuf. En fin, avant tout achat via internet, le consommateur doit aussi mis en garde de l'absence d'études sur les effets secondaires à long terme (189).

En conclusion, il semble notamment que le pharmacien ait un rôle important à jouer vis-à-vis de la lutte contre la vente illicite de médicament et CA, mais aussi envers l'information des consommateurs sur les dangers que peuvent entraîner de telles ventes (189).

IV.11. Rappel sur les règles d'hygiène du sommeil :

Le terme « hygiène du sommeil » désigne les bonnes habitudes de sommeil. Une quantité considérable de recherche a été dédiée à l'élaboration de lignes directrices et de conseils pour accroître la qualité du sommeil et un nombre important de données prouvent que ces stratégies peuvent offrir des solutions à long terme pour des troubles du sommeil. Voici les conditions optimales pour bien dormir (234) :

- Avoir une routine : Une des meilleures façons de développer de bonnes habitudes de sommeil est de se coucher et de se lever approximativement à la même heure tous les jours, même la fin de semaine et les jours de congés (234).
- Dormir quand vous avez sommeil : essayez de dormir seulement quand vous ressentez de la fatigue ou avez sommeil au lieu de passer trop de temps au lit. Si au bout de 20 minutes vous n'avez pas pu vous endormir, levez-vous et faites une activité reposante ou ennuyante jusqu'à ce que vous ayez sommeil de nouveau (234).
- Éviter la caféine et la nicotine : Il est préférable d'éviter la consommation de caféine (thé, café, boissons gazeuses, chocolat et certains médicaments) et de nicotine (cigarettes) au moins quatre à six heures avant l'heure du coucher. Ces substances sont stimulantes et nuisent au sommeil (234).
- Prendre un bain : Des études ont démontré qu'il y a un lien entre le refroidissement du corps et l'envie de dormir. Donc, prendre un bain chaud une ou deux heures avant de se coucher peut favoriser le sommeil parce que l'eau chaude hausse la température du corps (234).
- Faire de l'exercice : Faire de l'exercice régulièrement favorise une bonne hygiène du sommeil, mais il faut éviter de faire des efforts rigoureux quatre heures avant l'heure du coucher. Faire une marche le matin est une excellente façon de commencer la journée (234).
- Bien manger : De saines habitudes d'alimentation et une diète équilibrée favorisent le sommeil, mais savoir quand manger est important. Certaines personnes trouvent qu'avoir l'estomac vide avant de se coucher est inconfortable et préfèrent prendre une petite collation, mais un gros repas peut nuire au sommeil (234).
- Mettez de côté les problèmes de la journée passée et ceux qui restent à régler bien avant l'heure du coucher : La rumination des pensées, au moment du coucher, entraîne une activation cérébrale et parfois des angoisses, qui empêchent de s'endormir (235).
- Respectez les horaires de sommeil : Le sommeil est soumis à un rythme circadien (rythme biologique de 24h) qui varie selon les personnes. Il convient de le respecter avec des heures de coucher et surtout de lever qui doivent être constantes. Cet horaire constant a un effet synchroniseur sur le cycle veille-sommeil (236).
- Surtout, évitez l'auto-administration de somnifères : Ne les prenez que sur avis médical tout en sachant qu'il est préférable de les utiliser à doses faibles - surtout chez les personnes âgées - pour un temps très limité, parfois en séries interrompues, et qu'il ne faut pas les supprimer brusquement mais diminuer progressivement les doses, en accord avec votre médecin (236).

- L'atmosphère de votre chambre doit favoriser le sommeil :
 - Elle doit être calme : ajoutez des rideaux insonorisant s'il le faut, du double vitrage, etc. Le calme diminue le nombre de micro-réveils (237).
 - Elle doit être très sombre : la mélatonine, hormone qui favorise le sommeil, fuit la lumière. Ce qui signifie que si la pièce est trop lumineuse, cela diminue la production de mélatonine, et donc diminue la qualité et la quantité de votre sommeil (237).
 - Elle doit être tempérée : Le sommeil survient lorsque la température du corps diminue légèrement. Avoir trop chaud va donc ralentir le processus d'endormissement, et favoriser de nombreux micro-réveils dans la nuit. Avoir trop froid n'est pas bon non plus. Il vous faut trouver la bonne température selon que vous êtes frileux ou pas, mais mieux vaut avoir plus de couverture dans une atmosphère fraîche, qu'une chambre surchauffée et peu de couvertures (237).
 - Elle doit être bien ventilé. Pour une bonne oxygénation du cerveau durant la nuit, il faut que la chambre soit bien aérée régulièrement (237).

CONCLUSION

Comme le sommeil est un besoin vital, toute perturbation ou trouble de sommeil transforme les plaintes quotidiennes à ce propos en un véritable souci aux pharmaciens.

Ces derniers envisagent différentes méthodes et se renseignent sur toute molécule qui peut minimiser les troubles de sommeil, d'où la discussion sur la mélatonine avec ses différentes spécialités pharmaceutiques, formes galéniques et différents dosages.

La mélatonine connaît un essor depuis quelques années et se retrouve très utile dans l'amélioration de la qualité et la quantité du sommeil dans la plupart des cas rencontrés d'insomnie. En effet, on a pu démontrer son efficacité dans la TSA, la TDAH, l'épilepsie et même l'éviction du syndrome du sevrage après l'arrêt des hypnotiques (benzodiazépines).

Grace à sa sécurité d'emploi vis-à-vis des dosages utilisés et sa bonne tolérance aux effets indésirables minimes et bénins, sa disponibilité sous différentes formes et de nombreuses marques, le recours aux compléments alimentaires à base de mélatonine augmente de jour en jour. Aussi, notre ouverture sur les médias et l'internet a facilité l'achat de ces derniers en l'absence totale de tout contrôle.

C'est un marché fructueux mais qui pourrait ne pas durer. Les consommateurs imaginent que ce produit pourrait ne pas être dénué d'effets indésirables et qu'il devrait, en toute logique, être considéré comme un médicament soumis à une prescription médicale.

En effet, plusieurs effets indésirables, susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont été signalés au niveau de l'ANSES. Une analyse rétrospective de ces signalements l'a alors conduit à mener une évaluation des risques potentiels pour la santé. D'où sa mise en garde d'aujourd'hui.

Les statuts réglementaires de la mélatonine sont variables selon les pays : autorisée pour certains comme CA pour une dose inférieure à 2mg par prise /jour, interdite pour d'autres, homologuée comme ingrédient de produit de santé naturel, ou bien considérée comme un simple ingrédient de complément alimentaire quel que soit son dosage.

Parallèlement, un processus de contournement de l'usage de la mélatonine hors prescription médicale a été marqué. Après avoir été officiellement inscrite sur la « liste des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine » (tout en pouvant faire l'objet de préparations magistrales chez des pharmaciens d'officine, sans limite de dose ni de restriction d'âge), cette substance fut exonérée de la réglementation dont elle faisait l'objet.

Devant toutes ces divergences, il est fortement recommandé aux personnes les plus exposées aux risques de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé avant toute consommation de mélatonine. De là vient le rôle primordial du pharmacien d'officine fortement impliqué dans cette prise en charge, et aux autorités concernées d'établir des principes de précaution et de la judiciarisation notamment celles qui régissent la commercialisation de ce produit.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des troubles de sommeil selon « American Academy of Sleep Medicine », 2006 (62).

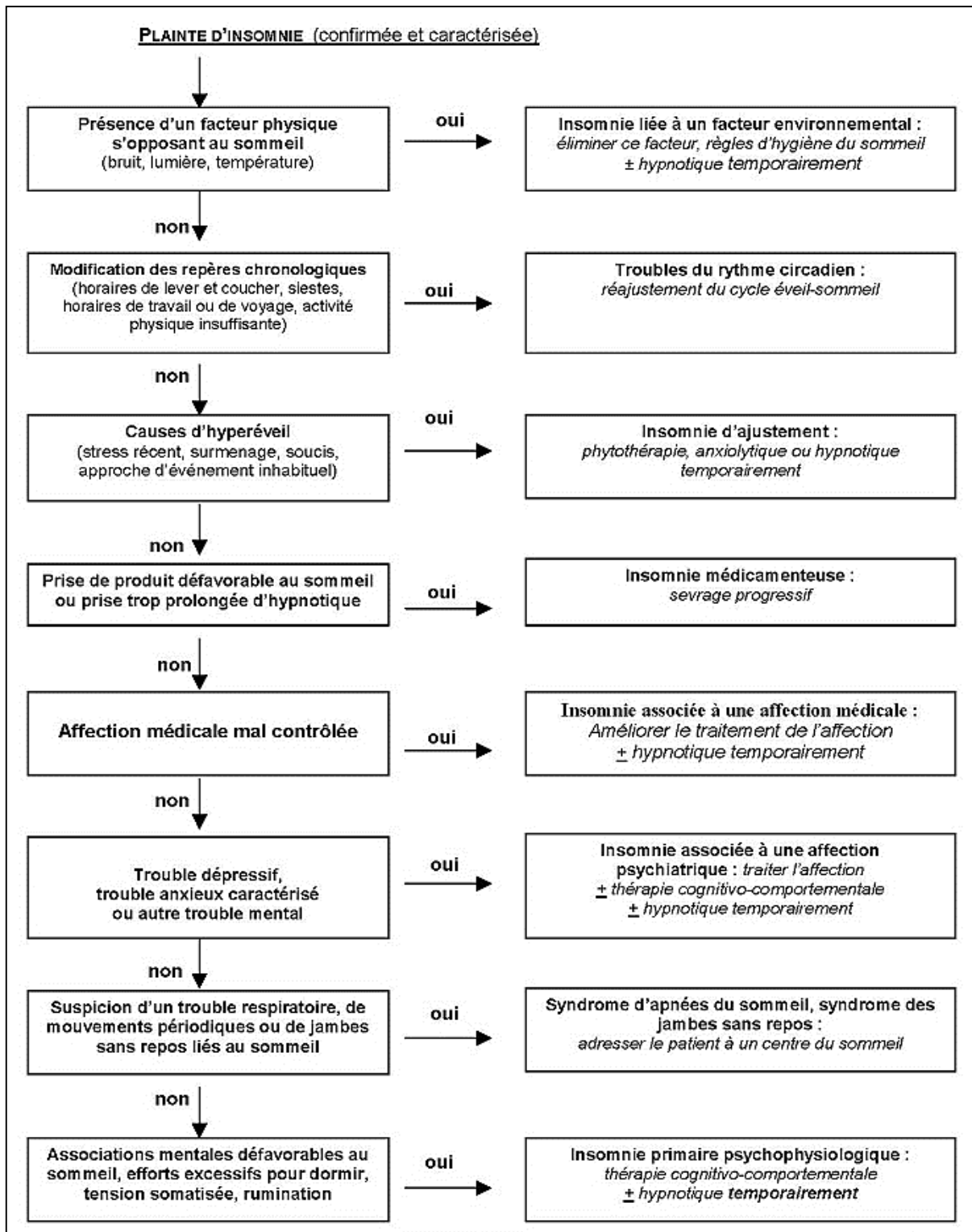
INSOMNIES	<ul style="list-style-type: none">_Insomnie aiguë_Insomnie psychophysiologique_Mauvaise perception du sommeil_Insomnie idiopathique_Insomnie en relation avec un trouble mental_Mauvaise hygiène de sommeil_Insomnie comportementale de l'enfant_Insomnie due à une drogue ou à une substance_Insomnie en relation avec un trouble médical_Insomnie non spécifiée
TROUBLES DU SOMMEIL EN RELATION AVEC LA RESPIRATION	<ul style="list-style-type: none">_Syndromes d'apnées centrales du sommeil_Syndrome d'apnée centrale essentiel_Syndrome d'apnée centrale de type Cheyne-Stokes_Syndrome d'apnée centrale en relation avec une respiration périodique de l'altitude_Syndrome d'apnée centrale en relation avec un problème médical autre qu'un Cheyne Stokes_Syndrome d'apnée centrale dû à une drogue ou à une substance_Syndrome d'apnée centrale essentiel de l'enfant_Syndromes d'apnée obstructives du sommeil_Syndrome d'apnée obstructive du sommeil de l'adulte_Syndrome d'apnée obstructive du sommeil de l'enfant (pédiatrie)

	<ul style="list-style-type: none"> _Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil _Hypoventilation alvéolaire du sommeil non obstructive, idiopathique _Syndrome d'hypoventilation alvéolaire central congénital _Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil en relation avec une pathologie _Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil causée par une pathologie pulmonaire ou vasculaire _Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil causée par une obstruction respiratoire basse _Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil causée par une pathologie neuromusculaire ou thoracique _Autres troubles respiratoires en relation avec la respiration
<p>HYPERSOMNIES D'ORIGINE CENTRALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> _Narcolepsie avec cataplexie _Narcolepsie sans cataplexie _Narcolepsie en relation avec un trouble médical _Hypersomnie récurrente _Syndrome de Kleine-Levin _Hypersomnie en relation avec les règles _Hypersomnie idiopathique avec un sommeil de longue durée _Hypersomnie idiopathique sans un sommeil de longue durée _Syndrome d'insuffisance de sommeil comportemental _Hypersomnie en relation avec un trouble médical _Hypersomnie par une substance ou une drogue _Hypersomnie non organique _Hypersomnie non spécifique

TROUBLES DU RYTHME CIRCADIEN DU SOMMEIL	<ul style="list-style-type: none"> _Syndrome de retard de phase _Syndrome d'avance de phase _Rythme veille-sommeil irrégulier _Libre-cours _Franchissement de fuseaux horaires (jet lag) _Travail posté
PARASOMNIE	<p>De l'éveil (sommeil lent)</p> <ul style="list-style-type: none"> _Éveils confusionnels _Somnambulisme _Terreurs nocturnes <p>Parasomnies habituellement associées au sommeil paradoxal</p> <ul style="list-style-type: none"> _Paralysie du sommeil isolée récurrente _Cauchemars <p>Autres parasomnies</p> <ul style="list-style-type: none"> _États dissociés du sommeil _Énurésie nocturne
MOUVEMENTS EN RELATION AVEC LE SOMMEIL	<ul style="list-style-type: none"> _Syndrome des jambes sans repos _Syndrome des mouvements périodiques du sommeil _Crampes musculaires en relation avec le sommeil _Bruxisme du sommeil _Mouvements rythmiques du sommeil _Non spécifiés _En relation avec une drogue ou une substance _En relation avec une pathologie
SYMPTÔMES ISOLÉS, APPAREMMENT NORMAUX OU NON EXPLIQUÉS	<ul style="list-style-type: none"> _Long dormeur _Court dormeur

	<ul style="list-style-type: none"> _Ronflement _Somniloquie _Clonies d'endormissement _Myclonies bénignes de l'enfant
AUTRES TROUBLES DU SOMMEIL	<ul style="list-style-type: none"> _Troubles du sommeil physiologique (organique) _Autre trouble du sommeil non dû à une substance ou un état physiologique _Trouble du sommeil environnemental
APPENDICE A : TROUBLE DU SOMMEIL ASSOCIÉ À DES PATHOLOGIES CLASSÉES AILLEURS	<ul style="list-style-type: none"> _Insomnie fatale familiale _Fibromyalgie ou encéphalo-myélite myalgique ou syndrome de fatigue chronique _Epilepsie du sommeil _Céphalées du sommeil _Reflux gastro-oesophagien du sommeil _Ischémie coronarienne du sommeil _Transpiration, laryngospasme, choc en relation avec le sommeil
APPENDICE B : autres troubles comportementaux et psychiques fréquemment rencontrés dans le diagnostic différentiel des troubles du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> _Troubles de l'humeur _Troubles anxieux _Troubles somatiques _Schizophrénie et autres psychoses _Troubles de la personnalité diagnostiquée d'abord dans l'enfance ou l'adolescence

Annexe 2 : Arbre décisionnel sur l'insomnie (inspiré de M.Billiard. *Quotidien du Médecin*) (213).



Annexe 3 : Test d'insomnie sur un site web (238).

TEST INSOMNIE					
A quel point est-ce difficile pour vous de vous endormir ?	0. Pas du tout	1. Pas vraiment	2. Modérément	3. Difficile	4. Très difficile
A quel point est-ce difficile pour vous de rester endormi ? Vous réveillez-vous souvent pendant la nuit ?	0. Pas du tout	1. Pas vraiment	2. Modérément	3. Difficile	4. Très difficile
A quel point est-ce difficile pour vous de vous lever le matin ?	0. Pas du tout	1. Pas vraiment	2. Modérément	3. Difficile	4. Très difficile
<i>A propos de l'impact de l'insomnie sur votre vie</i>					
A quel point êtes-vous satisfait/insatisfait de votre sommeil actuel (sur les deux dernières semaines) ?	0. Très satisfait	1. Satisfait	2. Modérément	3. Pas satisfait	4. Pas du tout satisfait
A quel point votre entourage remarque-t-il votre qualité de sommeil actuel ?	0. Pas du tout	1. Quasiment pas	2. Légèrement	3. Beaucoup	4. Énormément
A quel point êtes vous concerné/angoissé par votre sommeil actuel ?	0. Pas du tout	1. Quasiment pas	2. Légèrement	3. Beaucoup	4. Énormément
A quel point votre sommeil actuel a-t-il un impact sur votre quotidien (fatigue, humeur, concentration, mémoire) ?	0. Pas du tout	1. Quasiment pas	2. Légèrement	3. Beaucoup	4. Énormément
Additionnez vos réponses pour obtenir un total entre 0 et 28 déterminant la sévérité de votre insomnie.					

Vous obtenez un résultat entre :

0 et 7 : Vous ne souffrez pas d'insomnie. Votre structure de sommeil est solide. Votre hygiène de sommeil doit être globalement satisfaisante.

8 et 14 : Vous avez quelques difficultés passagères, pour vous endormir ou maintenir votre sommeil dans la nuit. Votre quotidien, un stress peuvent affecter votre sommeil. Soyez vigilant(e) pour que cela ne se prolonge pas.

Vous pouvez optimiser votre hygiène du sommeil (trouvez des conseils [ici](#) !), et vous aider également avec des solutions efficaces ! Découvrez-les plus bas.

15 et 21 : Présence d'une insomnie modérée

22 et 28 : Présence d'une insomnie sévère

Si vous obtenez un score entre 15 et 28, vous présentez les symptômes d'une réelle insomnie. Il est temps de mettre en place des actions pour restructurer votre sommeil.

Annexe 5 : Comment Remplir L'agenda Du Sommeil ? (239).

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.

Annexe 6 : Quelle place pour la mélatonine dans le traitement de l'insomnie ? (240).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour la mélatonine (Circadin®) dans le traitement de l'insomnie ?

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale, qui participe au contrôle des rythmes circadiens et favorise le sommeil. Des préparations à base de mélatonine sont utilisées en France (sans avoir d'AMM) dans certains troubles du rythme veille-sommeil et sont en vente libre dans de nombreux pays. Circadin® est un médicament sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 2 mg de mélatonine.

L'ESSENTIEL

Une efficacité modeste contre l'insomnie

- Circadin® est indiqué en monothérapie, chez des patients de 55 ans ou plus, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire, caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité.
L'insomnie primaire est définie comme **une insomnie sans cause somatique, psychique, toxique ou environnementale évidente**.
- L'efficacité de Circadin® sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil est modeste. L'impact attendu de ce médicament sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction de la morbidité liée à l'insomnie n'est pas quantifiable, notamment en raison de l'absence de comparaison directe avec les traitements disponibles. **Le service médical rendu (SMR)* par Circadin® est faible** dans son indication.
- Compte tenu de la faiblesse des données d'efficacité présentées, Circadin® n'apporte **pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V)** dans la prise en charge de l'insomnie primaire.

Limiter la consommation inappropriée de benzodiazépines

- L'amélioration du sommeil des patients atteints d'insomnie et la réduction de la surconsommation des benzodiazépines et apparentés (ou composés Z) constituent un besoin de santé publique. La mélatonine pourrait y apporter une réponse partielle, en évitant le recours aux benzodiazépines et apparentés. Le rapport efficacité/tolérance de la mélatonine LP apparaît favorable à court terme.
C'est pourquoi la commission de la transparence a attribué à Circadin® un SMR suffisant pour une prise en charge par la collectivité, à titre **provisoire**. Le maintien de ce SMR est lié à l'évaluation de l'impact de Circadin® sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines et apparentés, qui sera effectuée 18 mois après la date de prise en charge par l'Assurance maladie.
- Quoi qu'il en soit, la réponse au problème de l'insomnie et de la surconsommation d'hypnotiques ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Dans tous les cas d'insomnie, il faut s'assurer que le patient a bien compris et observe **les règles essentielles d'hygiène du sommeil** (horaires de coucher et de lever, conditions d'environnement, temps passé au lit, activité physique, prise inopportune de stimulants).
- **Les techniques non médicamenteuses** (méthodes de relaxation, de chronobiologie, de contrôle des stimulus et de restriction du sommeil), peu accessibles en France, sont particulièrement indiquées dans l'insomnie chronique. Ces approches sont associées dans les thérapies cognitives et comportementales, largement recommandées par les experts, notamment dans l'insomnie chronique primaire.
- **La phytothérapie** (non remboursée) peut être utilisée en cas de troubles mineurs du sommeil.
- **La prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme.**
 - **Les benzodiazépines et apparentés** indiqués dans les insomnies sévères, occasionnelles ou transitoires, sont largement prescrits dans l'insomnie chronique, souvent en traitement prolongé (hors AMM). Ils peuvent provoquer des effets résiduels, des troubles de la mémoire et une altération des fonctions cognitives, notamment chez le sujet âgé. L'arrêt de ces traitements devrait être d'emblée prévu avec le patient.
 - **L'indication de Circadin[®] est limitée à l'insomnie primaire chez le patient de plus de 55 ans, en monothérapie.**
- **Données cliniques** concernant Circadin[®]
Deux études cliniques de phase III (NEURIM VII et NEURIM IX) effectuées en double insu contre placebo ont inclus 542 patients. Elles ont montré **une efficacité modeste de Circadin[®]**, administré pendant 3 semaines à la posologie fixe de 2 mg/j, sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil chez des patients ambulatoires de plus de 55 ans ayant une insomnie primaire. Les paramètres du sommeil ont évolué vers les scores initiaux après l'arrêt du traitement.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

- **Posologie** – Un comprimé par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas.
- **Précautions d'emploi, contre-indications, interactions, effets indésirables** (voir le résumé des caractéristiques produit disponible sur le site de l'Afssaps, www.afssaps.fr).
 - Les données cliniques de la mélatonine sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance favorable à court terme. Néanmoins, les résultats obtenus ne concernent pas les patients de plus de 65 ans polyopathologiques ou très âgés, parfois polymédicamentés. Les risques d'interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres psychotropes, peuvent être limitants.
 - La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez l'insuffisant rénal et elle est déconseillée chez l'insuffisant hépatique.
 - Aucun phénomène de sevrage ou d'effet rebond n'a été mis en évidence au cours du développement du produit. Le Plan de gestion des risques européen inclut une étude évaluant la survenue de symptômes à l'arrêt d'un traitement par Circadin[®].

RESUME

Titre : La mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil.

Par : AIT AMER MEZIANE Dhahbia et AGUENINI Asmaa.

Encadrant de thèse : Dr. KHADER Nadia.

Date et lieu de soutenance : Le jeudi, 26 Juin 2022, à la faculté de médecine, université de SAAD DAHLEB Blida 1.

Mots clés : Mélatonine, Troubles du sommeil, Médicament, Complément alimentaire, Rôle de pharmacien, Prise en charge, Commercialisation, Santé publique.

RESUME :

La mélatonine, ou l'hormone du sommeil, rythme nos cycles jour/nuit. Sans accoutumance et bien tolérée, elle est une aide précieuse pour soigner certains troubles du sommeil. Mais en quantité Excessive, elle peut entraîner de nombreux effets secondaires.

En complément alimentaire ou en médicament à action immédiate ou prolongée, la mélatonine est commercialisée sous ses différentes formes et dosages en officine et/ou en vente libre. Cette dernière présente un véritable risque pour la santé publique.

Parmi les différentes tâches allouées aux pharmaciens, faire face aux plaintes quotidiennes des troubles du sommeil avec leurs diversités. Le pharmacien se voit responsable de répondre aux interrogations des patients, qui en effet joue un rôle central dans la détection, le conseil et l'orientation éventuel chez le médecin et permettra une prise en charge optimisée et adaptée au Problème.

Ce travail met le point sur toutes les informations diffusées sur la mélatonine, de sa découverte jusqu'aux différentes fonctions qui lui sont attribuées, notamment celles qui intéressent les troubles du sommeil.

Cette étude a permis également de montrer l'ampleur des risques engendrés par une consommation anarchique et une commercialisation non contrôlée de cette substance. Des questions à poser dans la perspective afin d'améliorer la prise en charge des patients par un bon usage de cette molécule.

ABSTRACT

Title: Melatonin in the management of sleep disorders.

By: AIT AMER MEZIANE Dhahbia and AGUENINI Asmaa.

Thesis supervisor: Dr. KHADER Nadia.

Date and place of defense: Thursday, June 26, 2022 at the Faculty of Medicine, University of SAAD DAHLEB Blida 1.

Key words: Melatonin, Sleep disorders, Drug, Dietary supplement, Role of pharmacist, Marketing, Public health.

ABSTRACT:

Melatonin, or the sleep hormone, regulates our day/night cycles. Non-addictive and well-tolerated, it is a valuable aid in treating certain sleep disorders. But in excessive quantities, it can cause numerous side effects.

As a dietary supplement or as a drug with immediate or prolonged action, melatonin is marketed in its various forms and dosages in pharmacies and/or over the counter.

Marketed in its various forms and dosages in pharmacies and/or over the counter. This latter presents a real risk for public health.

Among the various tasks allocated to pharmacists, dealing with the daily complaints of sleep disorders with their diversities. The pharmacist is responsible for answering the questions from patients, which in fact plays a central role in the detection, advice and the possible referral to the doctor and will allow an optimized and adapted management of the problem.

This work takes stock of all the information disseminated on melatonin, from its discovery to the different functions attributed to it, especially those related to sleep disorders.

This study also showed the extent of the risks generated by anarchic consumption and uncontrolled anarchic consumption and uncontrolled marketing of this substance. Questions to be asked in the perspective of improving the care of patients by a good use of this molecule.

الملخص

العنوان : الميلاتونين في علاج اضطرابات النوم.

من إعداد : أيت أمر مزيان ذهبية و أقنيني أسماء.

الأستاذ المشرف : د.خاضرن

تاريخ ومكان التخرج : الخميس 26 جوان 2022 بكلية الطب , جامعة سعد دحلب البليدة 1 .

الكلمات المفتاحية : الميلاتونين ، اضطرابات النوم ، الأدوية ، المكملات الغذائية ، دور الصيدلاني ، الدعم ، التسويق ، الصحة العامة .

الملخص :

الميلاتونين ، أو هرمون النوم ، ينظم دوراتنا النهارية / الليلية .دون التسبب في الإدمان ، يساعد هذا الهرمون في علاج بعض اضطرابات النوم .ولكن بكمية زائدة ، يمكن أن يؤدي إلى العديد من الآثار الجانبية.

كمكمل غذائي أو كدواء فوري أو طويل المفعول ، يتم تسويق الميلاتونين بأشكاله وجرعاته المختلفة في الصيدليات ،وقد يكون متاحا دون وصفة طبية .هذا ما يشكل خطرا حقيقيا على الصحة العامة.

من بين المهام المختلفة الموكلة للصيادلة ، التعامل مع الشكاوى اليومية من اضطرابات النوم بمختلف انواعها . يعتبر الصيدلي مسؤولاً عن الإجابة على أسئلة المرضى ، و الذي يلعب بالفعل دوراً رئيسياً في الكشف وتقديم النصائح والتوجيه المحتمل إلى الطبيب المختص. هذا ما سيسمح برعاية مثالية للمشكلة.

يستعرض هذا العمل جميع المعلومات المنشورة عن الميلاتونين ، من اكتشافه إلى الوظائف المختلفة المنسوبة إليه ، ولا سيما تلك المتعلقة باضطرابات النوم.

أتاحت هذه الدراسة أيضاً إظهار مدى المخاطر الناتجة عن الاستهلاك العشوائي والتسويق الغير منضبط لهذه المادة . مع إبراز أهم الأسئلة التي يجب طرحها بهدف تحسين رعاية المرضى من خلال الاستخدام السليم لهذه المادة.