

2021-2022

Thèse

pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

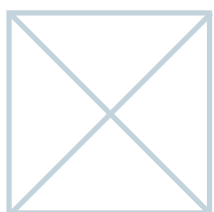
Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

HUN Jade ■

Née le 08/04/1997 à Sihanoukville (Cambodge)

Sous la direction de M. CLERE Nicolas ■

Membres du jury
Professeur DUVAL Olivier | Président
Professeur CLERE Nicolas | Directeur
Docteur PAPIN-PUREN Claire | Membre
Docteur HAMMOUD Sarah | Membre



Soutenu publiquement le :
Le 13 décembre 2022



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné **HUN JADE**
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 16/11/2022

HUN Jade

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation
commerciale, pas de modification) sont symbolisées par
les icônes positionnées en pied de page.



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.





**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

« La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation. »



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine

FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine

ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie- Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine

POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur **Nicolas CLERE**, Docteur en pharmacie et professeur de Pharmacologie à la faculté d'Angers, merci d'avoir accepté de m'accompagner dans la réalisation de cette thèse d'exercice. Je vous remercie également pour tous vos bons conseils, votre bienveillance et votre patience. Vous avez su m'accompagner et m'aider dans mes doutes, tout en me laissant la liberté et l'autonomie dans la rédaction de ma thèse, et je vous remercie pour cela.

A mon président de jury, Monsieur **Olivier DUVAL**, Professeur des universités et praticien hospitalier, je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse d'exercice. Vos cours m'ont beaucoup inspiré, et mon stage de 5HU au sein de votre service, Maladies du Sang au CHU, a été aussi passionnante qu'enrichissante.

A Madame **Claire PAPIN-PUREN**, Pharmacienne d'officine et enseignante à la faculté de pharmacie, merci de me faire l'honneur de participer à ma thèse d'exercice en tant que membre de jury. J'ai pris beaucoup de plaisir à assister à vos cours et j'ai beaucoup appris de vous.

A **Sarah HAMMOUD**, Pharmacienne d'officine, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais également pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes conseils avisés, cela m'a énormément aidé.

A **ma mère**, la femme de ma vie, merci pour ton amour inconditionnel et ton éducation. Tu étais une femme rayonnante et une mère exceptionnelle. Je regrette que tu ne puisses pas être là pour ce moment, et j'espère que tu es fière de moi de là où tu es. Merci pour tout, je t'aime.

A **mon père**, merci de m'avoir donné le courage de me lancer dans de longues études et de toujours me soutenir dans mes choix. Cela n'a pas été facile de nous élever en tant que seul parent, mais tu as fait de ton mieux et je te remercie pour cela. Et bien sûr merci pour tous tes bons plats, tu es le meilleur cuisinier du monde.

A mes sœurs, **Adeline, Charlie et Noémie**. Merci de me supporter tous les jours. Grandir avec vous a été très riche en émotions entre les rires, les pleurs et les bagarres. Merci pour toutes les fois où vous m'avez fait à manger et accepter de vous piquer des vêtements. Je suis fière des femmes que vous êtes devenues aujourd'hui.

A mon frère, **Quentin**. Tu n'as pas été d'une grande utilité dans ma thèse vu que tu n'as que neuf ans, et en plus tu as été un vrai pot de colle, surtout durant les moments de révisions. Mais merci pour ton énergie, ton enthousiasme, et de toujours garder le sourire. J'ai hâte de voir quel homme tu vas devenir.

A mes amies de la fac, **Gabrielle, Léa, Amandine, Lucile, Emilie, Faustine et Amélie**. Merci pour ces belles années d'études et de votre gentillesse. Merci d'égayer les moments à la fac, vous avez su rendre certains cours moins pénibles, et vous avez su être disponibles pour moi quand j'avais besoin, que ce soit pour les cours ou pour ma vie personnelle. Surtout ne changez pas.

A **Lisa et Awo**, vous êtes des amies formidables, merci d'être toujours là quand j'ai besoin et de m'écouter me plaindre de mes cours alors que vous n'y comprenez pas grand-chose. Merci pour tous vos conseils et de votre soutien dans tous mes projets.

A **Manale et Farida**, merci de rester dans ma vie alors que nous avons choisi des parcours divergents. Vous m'avez toujours soutenu, je sais que je peux toujours compter sur vous.

Et enfin, à **Ramy**, merci d'être rentré dans ma vie, te rencontrer est la plus belle chose qui pouvait m'arriver. Merci de toujours rester à mes côtés, de me soutenir dans toutes les épreuves, et de me pousser (voire stresser) tous les jours à finir ma thèse. Tu es unique dans ton genre, et je te remercie de me faire rire tous les jours.

Sommaire

INTRODUCTION

1. La mélatonine

- 1.1. Biosynthèse et pharmacocinétique
- 1.2. Physiologie de la mélatonine
 - 1.2.1. Régulation : le rythme circadien
 - 1.2.2. Propriétés physiologiques
- 1.3. Les récepteurs mélatoninergiques
 - 1.3.1. Localisation
 - 1.3.2. Structures des récepteurs
 - 1.3.3. Mécanisme d'action

2. La mélatonine et le sommeil : usage et limites thérapeutiques à l'officine

- 2.1. Le sommeil
 - 2.1.1. Le sommeil lent
 - 2.1.2. Le sommeil paradoxal
 - 2.1.3. La régulation du sommeil
 - a) Le processus circadien
 - b) Le processus homéostatique
- 2.2. Les troubles du sommeil
 - 2.2.1. Insomnies
 - 2.2.2. Les troubles du rythme circadien
- 2.3. Spécialités contenant de la mélatonine
 - 2.3.1. Médicament
 - a) Circadin®
 - b) Slenyto®
 - 2.3.2. Compléments alimentaires
- 2.4. Les effets indésirables
- 2.5. Les interactions médicamenteuses
- 2.6. Les contre-indications

3. Nouvelles perspectives et déviations d'usage à l'officine

- 3.1. Propriétés anti-oxydantes
 - 3.1.1. Mécanisme d'action
 - a) Pouvoir donneur d'électrons
 - b) Addition
 - c) Substitution
 - d) Nitrosation
 - 3.1.2. Pathologies neurodégénératives liées à la vieillesse
 - a) Alzheimer
 - b) Parkinson
 - 3.1.3. Cancer
 - a) Rôle sur les cellules immunitaires :
 - b) Rôle sur les cellules cancéreuses :
 - c) Recommandations et limites de la mélatonine dans la prise en charge du cancer :
- 3.2. Pathologies métaboliques
 - 3.2.1. Diabète
 - 3.2.2. Obésité
- 3.3. Pathologies psychiatriques
 - 3.3.1. Troubles bipolaires
 - 3.3.2. Schizophrénie
 - 3.3.3. Troubles dépressifs
- 3.4. Autres pathologies
 - 3.4.1. Glaucome
 - 3.4.2. COVID
 - a) Propriétés anti-oxydantes :
 - b) Propriétés anti-inflammatoires

- c) Rôle dans l'immunomodulation
- 4. Le rôle du pharmacien d'officine face aux déviations d'usage de la mélatonine**
- 4.1. Cas de comptoirs
- 4.1.1. Cas 1
 - a) Scénario
 - b) Conduite à tenir et conseils associés
- 4.1.2. Cas 2
 - a) Scénario
 - b) Conduite à tenir et conseils associés
- 4.1.3. Cas 3
 - a) Scénario
 - b) Conduite à tenir et conseils associés
- 4.1.4. Cas 4
 - a) Scénario
 - b) Conduite à tenir et conseils associés
- 4.1.5. Cas 5
 - a) Scénario
 - b) Conduite à tenir et conseils associés
- 4.2. Arbre décisionnel

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

La mélatonine gagne du terrain chaque année sur le marché pharmaceutique, avec de nouveaux médicaments et compléments alimentaires. Cette expansion s'explique par le taux considérable de sujets souffrant d'insomnies et qui recherchent des « remèdes naturels ».

L'insomnie est un trouble pouvant toucher tout individu peu importe leur âge, sexe, classe sociale. Selon les données de l'INSERM, 15 à 20% des français ont eu au moins une fois eu un épisode d'insomnies dans leur vie, dont 9% souffrent d'une forme sévère. [1]

De plus avec le contexte actuel de pandémie, nous pouvons nous attendre à voir ces chiffres augmenter face à l'augmentation du stress et d'anxiété, facteurs de risque des troubles du sommeil.

Selon de nombreuses études, la mélatonine, en plus d'être un somnifère naturel, possède d'autres propriétés intéressantes telles que des propriétés anti-oxydantes contre le vieillissement [36][52], des propriétés anti-inflammatoires, des propriétés bénéfiques contre le diabète, l'obésité [110], la maladie d'Alzheimer [57], la maladie de Parkinson [72][73], la maladie cancéreuse [78], le glaucome [167], les troubles bipolaires [125], la schizophrénie [149], ainsi que la COVID-19 [191].

Cependant, la mélatonine n'est pas dépourvue d'effets indésirables, et doit être prise selon les recommandations.

De ce fait, quel rôle peut avoir le pharmacien d'officine pour limiter les mésusages de cette hormone si largement retrouvée dans les gammes pharmaceutiques ? Pour répondre à cette problématique, les nouvelles perspectives thérapeutiques ont été présentées, et des exemples de cas de comptoir ont été proposés avec un arbre décisionnel comme outil permettant d'aider les pharmaciens d'officine à savoir réagir et à faire face à ces mésusages d'utilisation de la mélatonine.

1. La mélatonine

La mélatonine fut découverte en 1953 par Aaron Lerner, un dermatologue de Yale *University*, à partir des glandes pinéales bovines. En effet, ce dermatologue l'a découvert par pur hasard, en voulant rechercher l'hormone responsable du blanchissement de la peau, notamment au cours du vitiligo. [2][3] Il a appuyé ses recherches sur les travaux de McCord et Allen en 1917. Ces chercheurs étudiaient l'existence possible d'une hormone dans les glandes pinéales, permettant d'éclaircir la peau, en faisant des expériences sur des têtards. [2]

Aaron Lerner a donc décidé d'extraire le composant qui permettait d'éclaircir la peau à partir des épiphyses bovines, grâce à la chromatographie. Lerner et son équipe se sont rendus compte que l'hormone en question est beaucoup moins sécrétée que les autres hormones connues. Les auteurs ont donc déduit la structure moléculaire en faisant appel à la logique et à tous les éléments retrouvés dans la littérature scientifique à cette époque. Ils finiront par trouver la formule chimique de l'hormone, qu'ils désigneront sous le nom de N-méthoxytryptamine, avant de donner le nom de la mélatonine, l'hormone du sommeil que l'on connaît aujourd'hui. [2][3][4]

En 1970, Ferdinando Anton Tay, un chercheur mexicain, a étudié les effets de la mélatonine sur l'homme en administrant des doses variables sur des volontaires. Les volontaires étaient équipés d'appareils permettant d'étudier l'activité électrique sur leur cerveau, leurs battements de cœur et leur respiration. L'étude a montré que la mélatonine a un effet tranquilisant et sédatif. En effet, les sujets étaient endormis et à leur réveil, ils témoignaient qu'ils avaient eu des rêves surprenants et qu'ils ressentaient un bien-être profond. La mélatonine favorise le sommeil, en ralentissant le rythme cardiaque et relâchant les muscles, à la différence de l'adrénaline. Suite à cette étude, les scientifiques ont découvert que la mélatonine est sécrétée de cinq à dix fois plus durant la nuit que le jour, confirmant son rôle dans le rythme circadien. [5]

1.1. Biosynthèse et pharmacocinétique

La mélatonine est une hormone naturelle sécrétée majoritairement par l'épiphyse, autrement nommée glande pinéale, mais aussi par la rétine. Elle est sécrétée en suivant un rythme nyctéméral dont le pic se situe la nuit, entre 3h et 4h du matin, et tend à disparaître vers 7h du matin. La mélatonine est synthétisée dans de nombreuses parties du corps : glande pinéale, intestin, rétine, peau, placenta, plaquettes sanguines, etc... Seule la mélatonine sécrétée dans la glande pinéale possède une action endocrine, elle a une action endocrine et paracrine dans les autres structures du corps. [7] Grâce à sa propriété amphiphile, la mélatonine peut se retrouver dans de nombreux compartiments, comme la salive, l'urine, le liquide céphalo-rachidien, le liquide amniotique et le lait maternel. [8]

Chez l'homme, la sécrétion de la mélatonine est quasiment nulle durant les premiers mois de vie. Elle devient mature au bout du deuxième mois de vie, en même temps que l'acquisition du système circadien. Le taux sanguin de la mélatonine est le plus élevé durant la période prépubère de l'homme, et tend à diminuer avec l'âge. Chez l'adulte, il existe une grande variabilité au niveau des concentrations sanguines, les femmes possèdent une plus grande concentration sanguine que les hommes, en raison de la prise des contraceptifs oraux, qui stimule le système mélatoninergique par l'action des stéroïdes.

Chez les personnes âgées, les concentrations sanguines de la mélatonine sont minimales, voire nulles. [7]

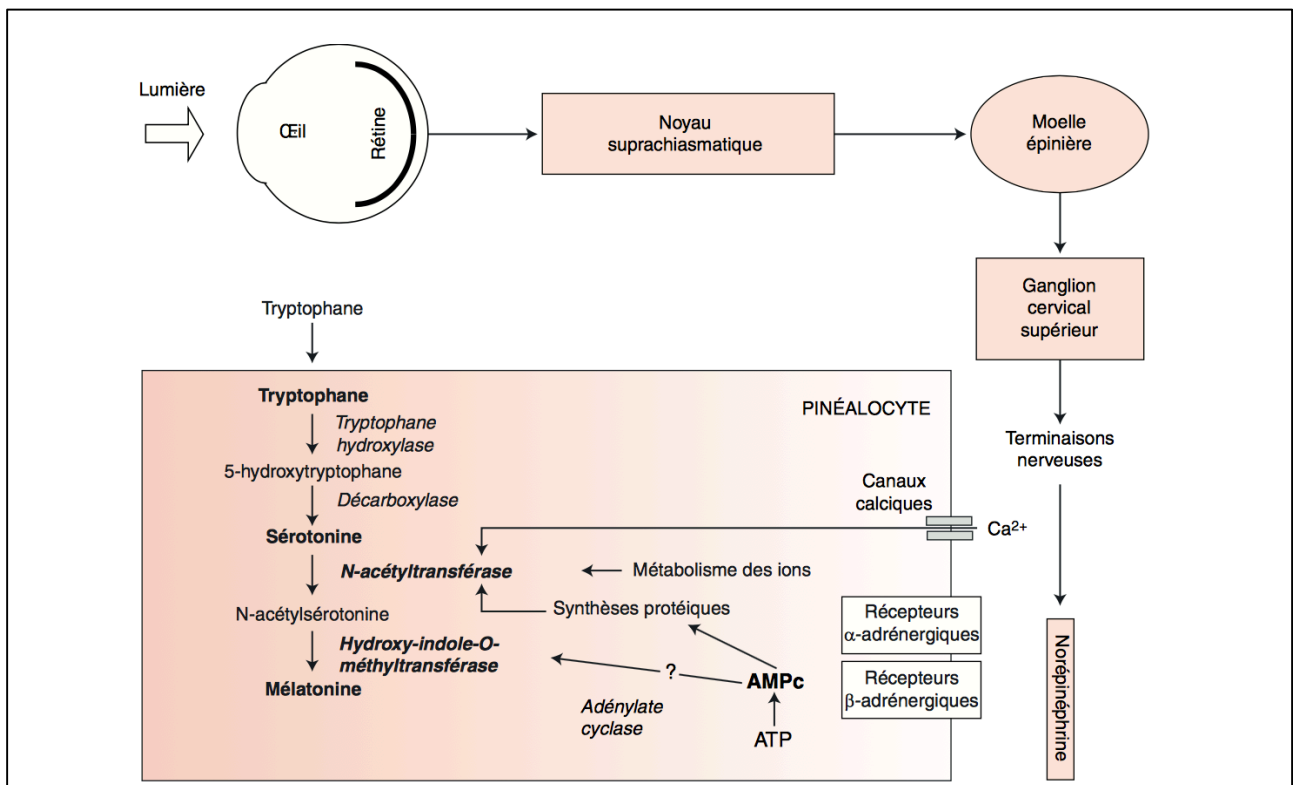


Figure 1 : Représentation schématique de la biosynthèse de la mélatonine et de son contrôle. AMPc : acide adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphorique. [6]

La formule chimique de la mélatonine possède un groupe hétérocyclique d'indole, et de part et d'autre d'un groupe 5-méthoxy et 3-amide [17] :

- Groupement méthyle de la chaîne acétamide (A) : poche hydrophobe de petite taille dans le site récepteuriel ;
- Fonction amide (B) : importante pour l'affinité ;
- Chaîne de liaison (C) : importante pour affinité et activité ;
- Substituant du naphtalène (D) : affinité pour le récepteur ;
- Groupement méthoxy : processus d'interaction/activation.

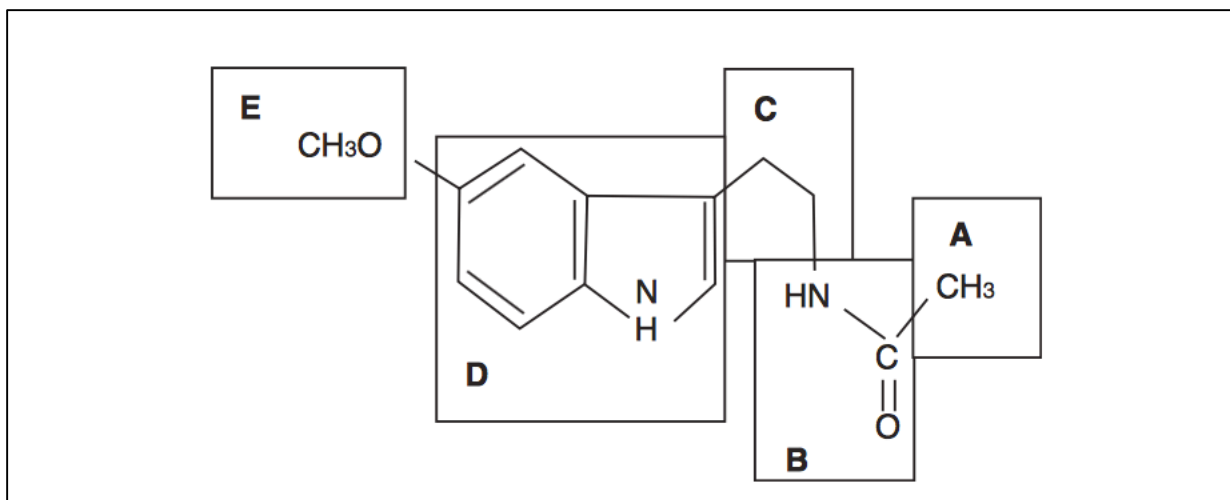


Figure 2 : Structure chimique de la mélatonine et éléments de pharmacomodulation. [17]

La biosynthèse de la mélatonine débute avec l'hydrolyse du tryptophane à l'aide de la tryptophane-hydroxylase. Le 5-hydroxytryptophane est ensuite décarboxylé par la 5-hydroxytryptophane décarboxylase pour former la sérotonine. Cette sérotonine est catalysée par l'arylkylamine N-acetyltransférase pour donner du N-acétylsérotonine. Ce dernier produit va subir une O-méthylation sous l'action de l'hydroxyindole-O-méthyltransférase pour former notre hormone, la mélatonine. [7]

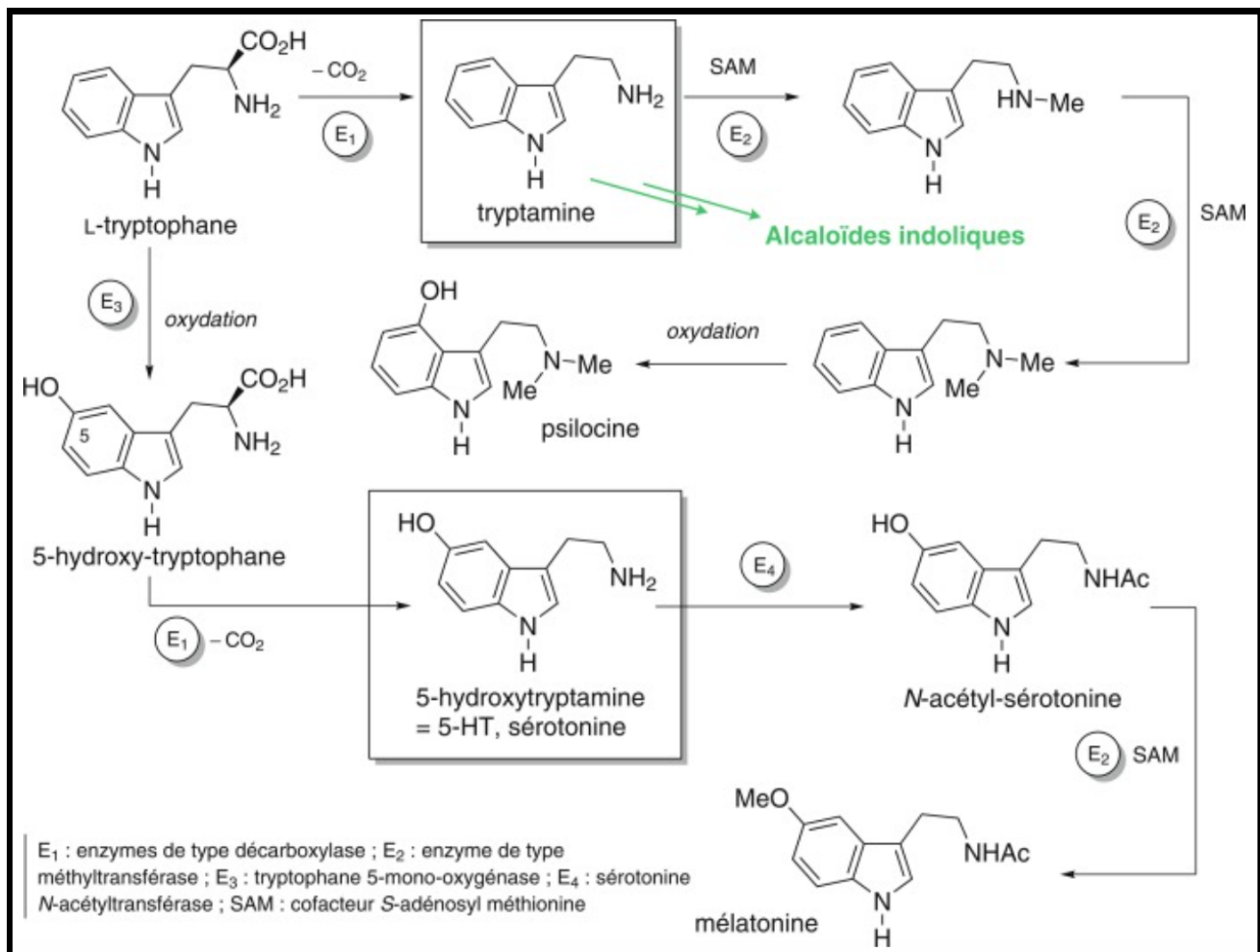


Figure 3 : Métabolisme de la mélatonine. [9]

La mélatonine est éliminée principalement par la voie hépatique mais également par la voie rénale. L'élimination de la mélatonine par le foie est de 90%, en passant par une hydroxylation en 6-hydroxy-mélatonine, sous l'action du cytochrome CYP1A2. Le CYP2C19 forme la 6-hydroxy-mélatonine, à partir de la mélatonine exogène. Le CYP1B1, quant à lui, forme la 6-hydroxy-mélatonine dans le cortex cérébral.

Dans l'urine, la 6-hydroxy-mélatonine est éliminée sous forme de conjugué sulfate ou 6-sulfatoxy-mélatonine, et très peu sous forme de glucuronide. [7][8]

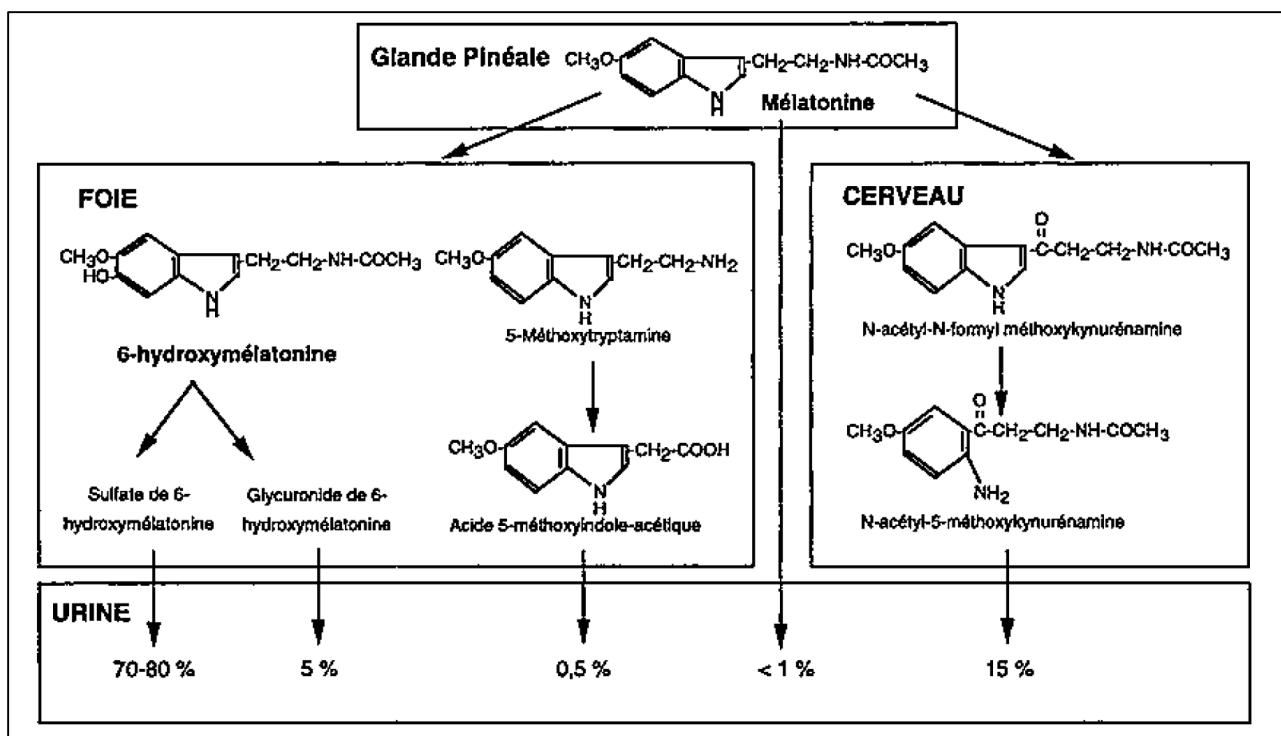


Figure 4 : Catabolisme de la mélatonine dans le foie, le cerveau et l'urine. [10]

1.2. Physiologie de la mélatonine

1.2.1. Régulation : le rythme circadien

De nombreuses fonctions physiologiques, dont le système veille/sommeil, sont contrôlées par un rythme endogène, qui est produit par notre propre organisme : le rythme circadien. Ce cycle biologique est régulé par une horloge interne qui dure 24h (circa « proche de » ; dies « jour »). L'horloge le régulant se localise dans l'hypothalamus et se constitue de deux structures, nommées noyaux suprachiasmatiques (NSC). Chaque noyau se compose environ de 10 000 neurones. Ces neurones possèdent une activité électrique sur environ 24h. Le rôle des noyaux suprachiasmatiques est de réguler les différentes fonctions biologiques par le biais des messages directs ou indirects, envoyés à différentes zones cérébrales. Ils régulent donc le sommeil, l'appétit, la température corporelle et d'autres fonctions encore, en sécrétant des hormones ayant une action à distance. [6][12]

La glande pinéale est contrôlée par les noyaux suprachiasmatique grâce à une voie polysynaptique, en passant par le système nerveux central, le tronc cérébral, la moelle cervicale et dorsale supérieure, les ganglions cervicaux supérieurs (GCS) et enfin le système sympathique. [6][12]

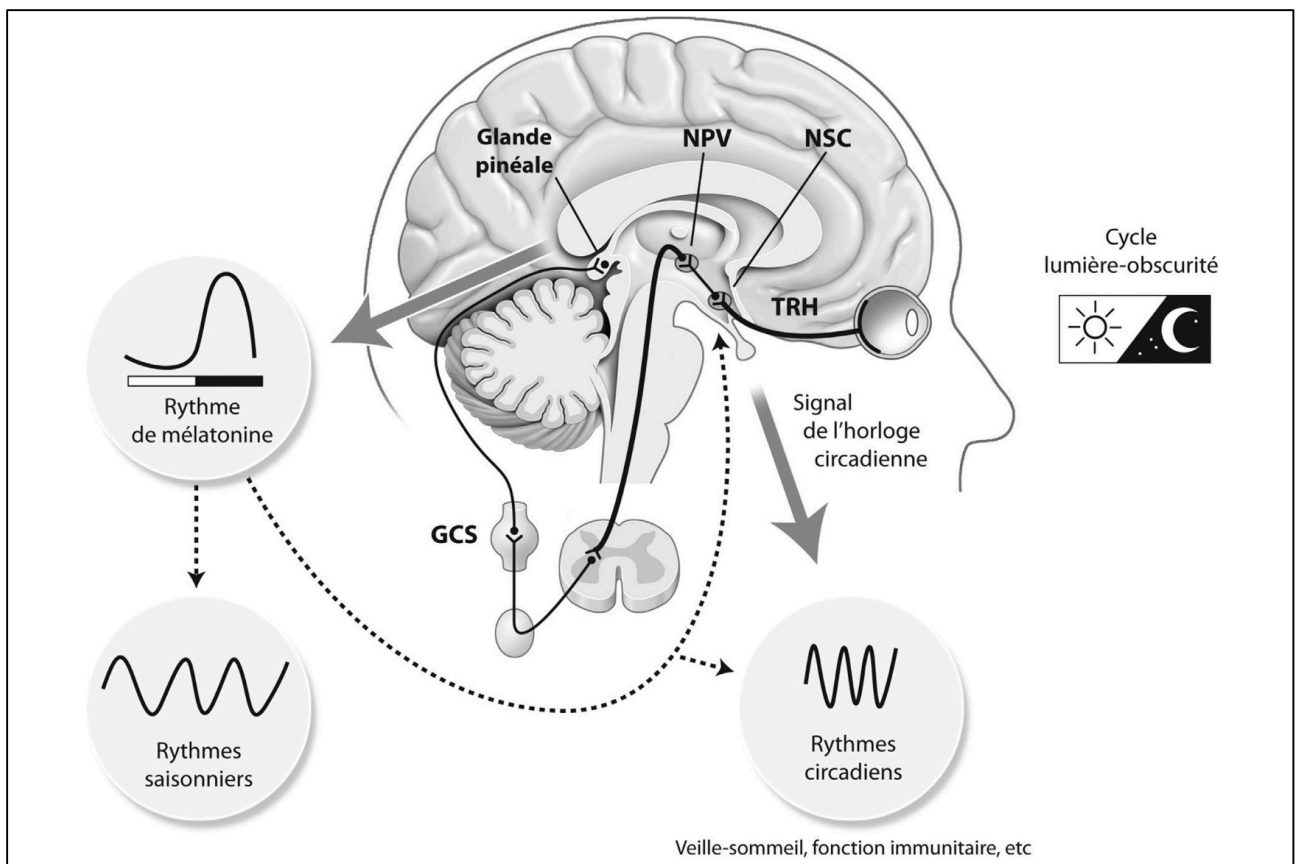


Figure 5 : Régulation de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale : relation avec les rythmes saisonniers et circadiens. *TRH* : tractus rétino-hypothalamique ; *NSC* : noyaux suprachiasmatiques ; *NPV* : noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus ; *GCS* : ganglions cervicaux supérieurs [12]

La mélatonine est elle-même régulée et synthétisée par l'horloge interne. C'est un synchroniseur endogène par excellence. L'horloge circadienne synthétise notamment la mélatonine en fin de journée, cette production a un lien direct avec la lumière. En effet, la lumière exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la mélatonine. Cela est possible car la lumière perçue par notre rétine est envoyée aux noyaux suprachiasmatiques, qui relaient ensuite l'information à l'épiphyse qui sécrète la mélatonine. [6][13]

De ce fait, une exposition importante à la lumière tôt le matin avancera le sommeil, et à l'inverse, une exposition à la lumière tard le soir décalera le sommeil. La lumière est donc un élément incontestable à la synchronisation du rythme biologique et à la régulation de la mélatonine. [13]

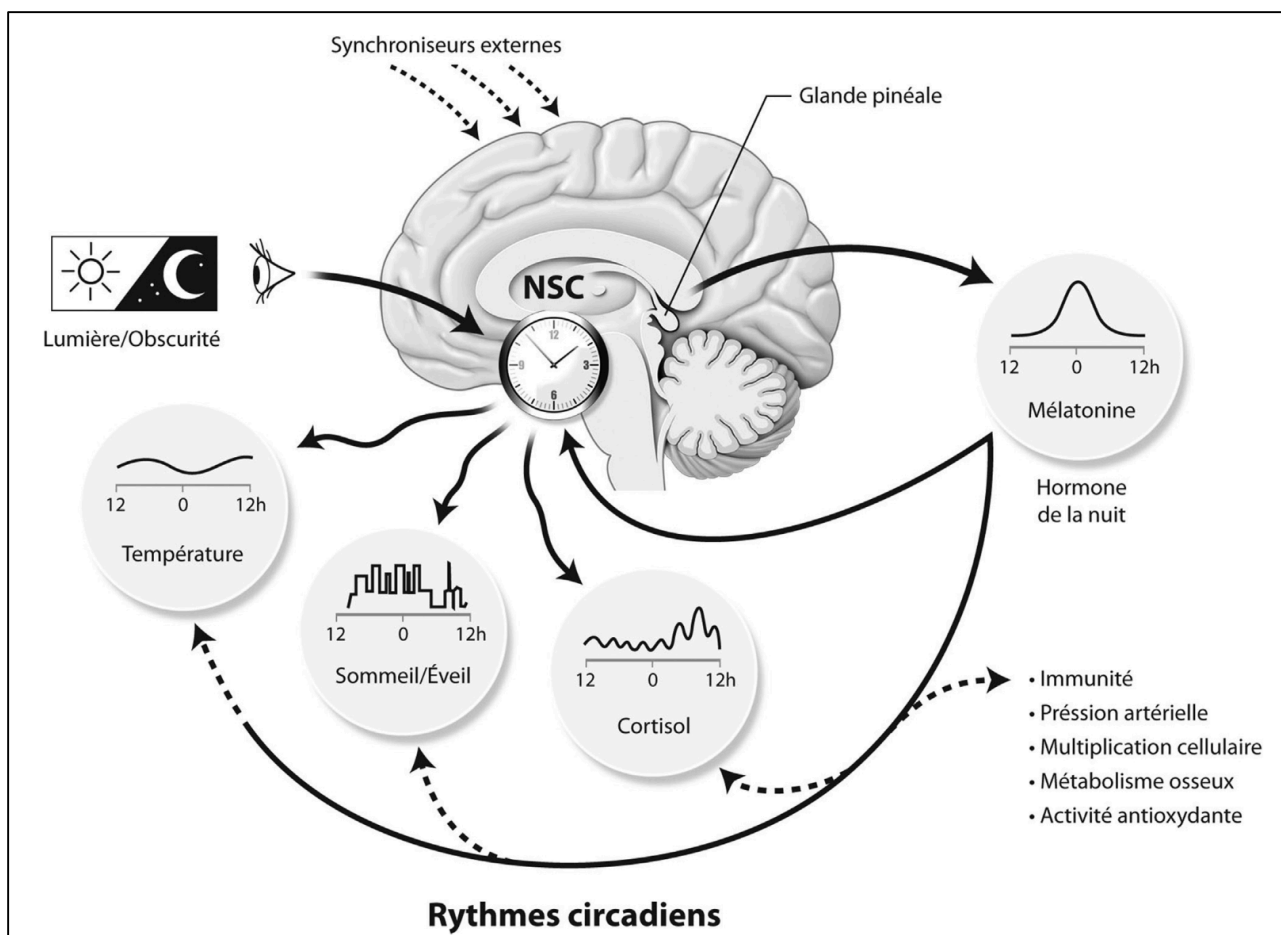


Figure 6 : La mélatonine, un synchroniseur endogène. NSC : noyaux suprachiasmatiques. [12]

1.2.2. Propriétés physiologiques

En plus de réguler le sommeil, la mélatonine possède un panel de fonctions physiologiques différentes. Cette hormone régule notamment la température nocturne en l'abaissant, ce qui facilite la phase du sommeil. Elle joue également un rôle sur l'humeur, le comportement sexuel, le système immunitaire, la pression artérielle et la régulation du cortisol. [14]

1.3. Les récepteurs mélatoninergiques

Notre organisme possède trois récepteurs à la mélatonine, MT1, MT2 et MT3, se situant sur les membranes cellulaires. Les récepteurs MT1 et MT2 sont de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Les gènes codant les récepteurs MT1 et MT2 se situent respectivement sur les chromosomes 4 et 11. [14]

Le récepteur MT3 est considéré comme une enzyme de détoxification, la quinone réductase 2, ayant comme effet protecteur contre le stress oxydatif. Il a toutefois une plus faible affinité avec la mélatonine. [16]

1.3.1. Localisation

Les récepteurs de la mélatonine sont localisés dans les différentes zones du cerveau, la rétine, le système cardiovasculaire (paroi de la ventricule cardiaque, aorte, artères coronaires), le foie, la vésicule biliaire, les entérocytes duodénaux, le côlon, la peau, le pancréas, les cellules du système immunitaire, les adipocytes bruns et blancs, les cellules épithéliales de la prostate et du sein, les cellules ovariennes, et le placenta. [15]

Tableau 1 : Les localisations des récepteurs mélatoninergiques dans le cerveau des mammifères. [16]

Organes	Récepteurs	Mammifère
Rétine	MT1, MT2	Rat, cochon d'Inde, Homme
Cortex cérébral	MT1, MT2	Souris, Rat, Homme
Habenula	MT1	Souris, Rat
Noyau thalamique réticulaire	MT2	Rat
Hypothalamus	MT1, MT2	Rat, Homme
Glande pituitaire	MT1	Rat, Homme
Substance grise périaqueducatale	MT1, MT2	Souris, Rat
Noyau du raphé dorsal	MT1	Rat
Mésencéphale	MT1, MT2	Rat, Homme
Cervelet	MT1, MT2	Rat, Souris, Homme

1.3.2. Structures des récepteurs

Les récepteurs mélatoninergiques possèdent des caractéristiques propres aux protéines RCPG tels que [15][17] :

- 7 segments transmembranaires hydrophobes ;
- Une extrémité NH₂ se situant à l'extérieur et une extrémité COOH se situant à l'intérieur de la cellule. Ainsi la mélatonine se lie au récepteur grâce à des sites de glycosylation sur l'extrémité NH₂ ;
- Une boucle intracellulaire formée par les segments 5 et 6 entre en interaction avec les protéines G.

Cependant les récepteurs de la mélatonine possèdent des caractéristiques qui les différencient des autres récepteurs de la famille RCPG [17] :

- Au niveau du segment transmembranaires 3, nous retrouvons la séquence NRY au lieu de la séquence DRY commune aux autres groupes de RCPGs ;
- En aval de la séquence précédente, le motif CYICH, que l'on peut retrouver également dans les noyaux hèmes des protéines de la famille cytochrome C, remplace le motif CCICH ;
- Dans le segment transmembranaire 7, la séquence NAXXY remplace la séquence NPXXY.

Ces récepteurs mélatoninergiques sont composés de 350 à 365 acides aminés. Ils ont un poids moléculaire de 40 à 47 kDA. [17]

1.3.3. Mécanisme d'action

Les récepteurs de la mélatonine sont des récepteurs couplés aux protéines G. Pour rappel, les protéines G, dites guanine nucleotide-binding proteins, ont pour action d'hydrolyser le GTP en GDP. Ces protéines possèdent deux fonctions : Gs (stimulatrice) et Gi (inhibitrice), et c'est cette dernière qui a un rôle majoritairement dans la transduction du signal de la mélatonine. [17]

Le récepteur MT1, après avoir eu la liaison avec un ligand, va activer la protéine Gi qui va dissocier la sous-unité $G\alpha$ -GDP, inhibant ainsi l'adénylate-cyclase d'une part et d'autre part activer la phospholipase $C\beta$. Ces deux mécanismes conduisent à potentialiser l'effet de la mélatonine sur l'activation d'acide arachidonique par la prostaglandine $F2\alpha$. Cette inhibition sur la voie de l'AMPc entraîne une régression de l'activité de la protéine-kinase dépendante de l'AMPc (PKA). L'expression des gènes c-fos et junB est alors inhibée. Nous retrouvons ce même mécanisme d'inhibition dans la phosphorylation des protéines-kinases et des facteurs de transcriptions induits par MEK1/2, MAP kinases et ERK1/2, qui sont des facteurs mitogènes.

Le récepteur MT2, quant à lui, agit en inhibant l'adénylate-cyclase et la voie soluble de la guanylate-cyclase. [17][18]

Enfin, la mélatonine serait un ligand pour le récepteur aux rétinoïdes : RZR/ROR α . Elle interagit avec la tubuline et la calréticuline, et possède une action antagoniste sur la liaison au calcium de la calmoduline.

Le récepteur MT1 possède une meilleure affinité pour la mélatonine que le récepteur MT2, dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus. Ils sont également exprimés dans la pars tuberalis de l'adénophypophyse. Ces deux localisations confient à la mélatonine des effets sur le SNC (système nerveux central). [17]

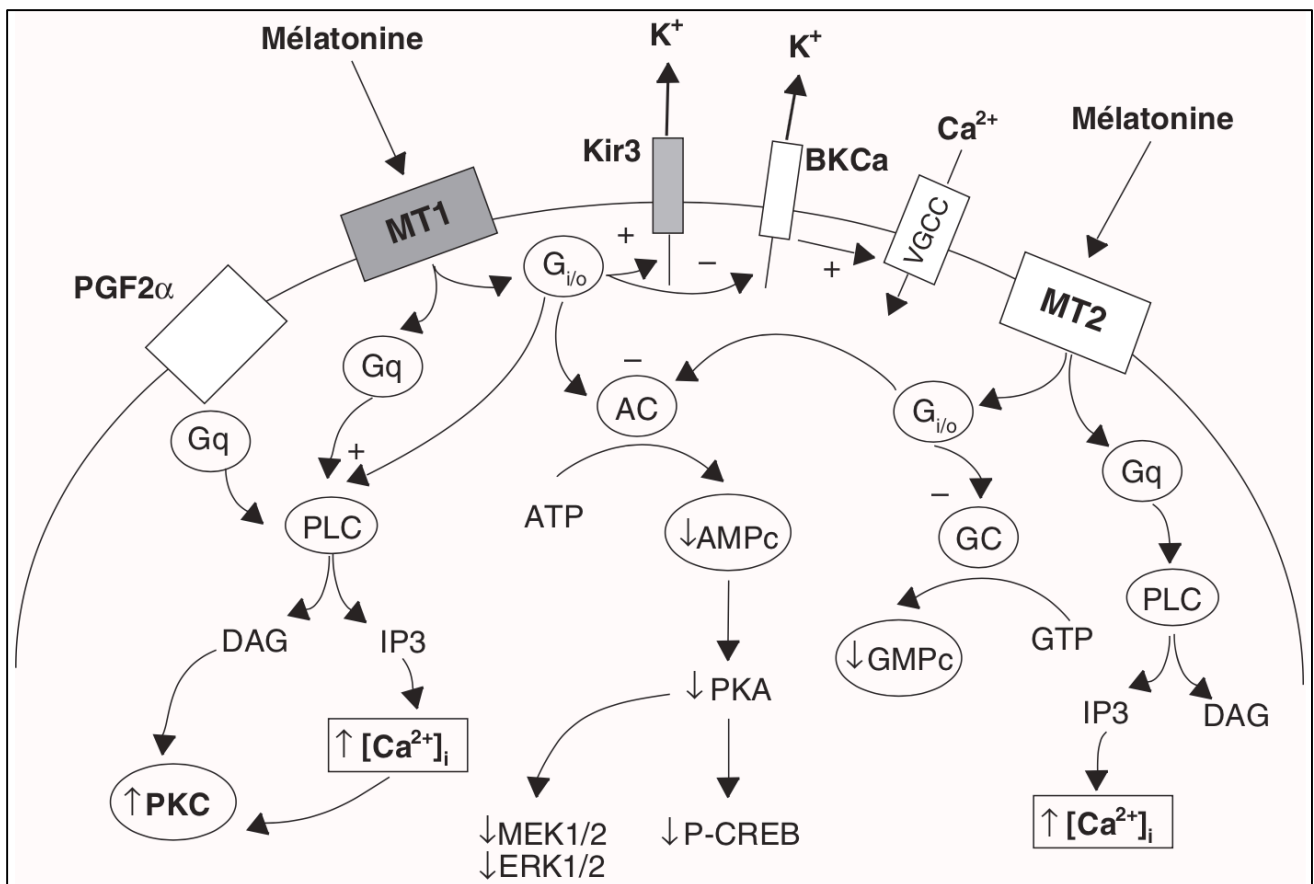


Figure 7 : Représentation schématique des voies de signalisation couplées aux récepteurs MT1 et MT2. [17]

2. La mélatonine et le sommeil : usage et limites thérapeutiques à l'officine

La seule indication ayant une AMM des spécialités à base de mélatonine est l'insomnie et les troubles du sommeil.

2.1. Le sommeil

Le sommeil se définit comme un état physiologique avec une perte de conscience entre deux périodes d'éveil, avec une conservation partielle de la perception sensitive. C'est une activité biologique essentielle à notre bon fonctionnement, et se caractérise par une diminution du tonus musculaire.

Une nuit de sommeil se constitue de plusieurs cycles (3 à 6 cycles successifs avec une durée de 1h à 2h par cycle), sous différents états. Ces cycles alternent le sommeil lent et le sommeil paradoxal. La succession et la durée d'un cycle diffère selon l'âge du sujet. [20]

2.1.1. Le sommeil lent

Le sommeil lent représente la majorité du temps de sommeil. Ce type de sommeil est composé de trois phases : il y a une phase de transition N1 séparant la veille et le sommeil, qui dure quelques minutes.

Puis la phase de sommeil léger N2 prend sa place, pour finir avec une phase N3 de sommeil lent profond qui dure plus longtemps. Pendant cette phase, notre organisme se met « en hibernation » : l'activité cérébrale se ralentit, la consommation en oxygène est moindre, le tonus musculaire est abaissé. Il s'agit de la phase de sommeil récupératrice et réparatrice. L'hormone de croissance se synthétise durant cette phase. [19][20]

2.1.2. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est un stade dont les caractéristiques cérébrales ressemblent à l'état d'éveil. Nous pouvons retrouver une atonie musculaire prédominante et des activations intermittentes des muscles oculomoteurs et striés. Durant ce stade, des mouvements oculaires rapides et de brèves décharges musculaires sont présents. C'est un sommeil de préparation et de programmation où les rêves sont plus intenses. La noradrénaline régule ce stade. [19][20]

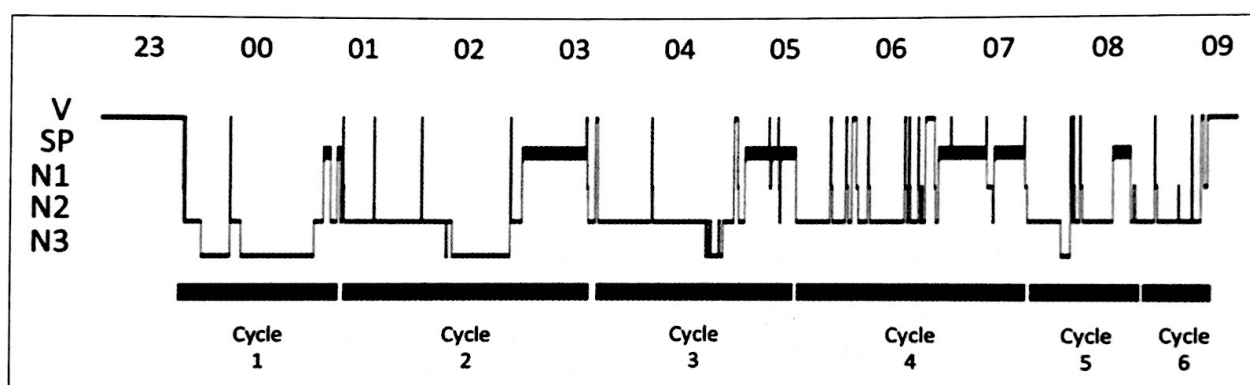


Figure 8 : Hypnogramme du sommeil de nuit d'un jeune adulte bon dormeur. [20]

Les premiers cycles du sommeil comportent une proportion importante de sommeil lent profond qui, ensuite, diminue progressivement au fil de la nuit. La proportion de sommeil paradoxal est plus importante dans la deuxième partie de la nuit. V = veille, SP = sommeil paradoxal, N1 = stade 1 de sommeil lent, N2 : stade 2 de sommeil lent, N3 = sommeil lent profond.

2.1.3. La régulation du sommeil

La régulation du sommeil se base sur deux processus : la régulation circadienne et la régulation homéostatique.

a) Le processus circadien

Comme énoncé précédemment dans la partie « régulation de la mélatonine », la régulation circadienne se définit comme une alternance veille-sommeil, se régulant sous le contrôle d'un rythme circadien. [21] Elle est considérée comme un élément physiologique essentiel à la vie puisqu'elle est retrouvée chez tous les êtres vivants, hormis ceux qui vivent dans les fosses marines et dans les grottes, étant donné qu'ils passent tout leur temps dans l'obscurité. [20][21]

Le rythme circadien régule de nombreuses fonctions biologiques (Figure 9), notamment le sommeil, les performances cognitives, le système nerveux autonome, l'humeur, l'activité motrice, la mémoire, certaines productions d'hormones, le cycle cellulaire (apoptose dans le cancer et réparation de l'ADN) ainsi que des horloges périphériques. Durant la veille (jour), les performances cognitives, les capacités motrices, la vigilance, la mémoire, la température corporelle, la pression artérielle et le tonus musculaire sont à leur paroxysme. A l'inverse, la production de la mélatonine et la relaxation des muscles pendant le sommeil (nuit). [20]

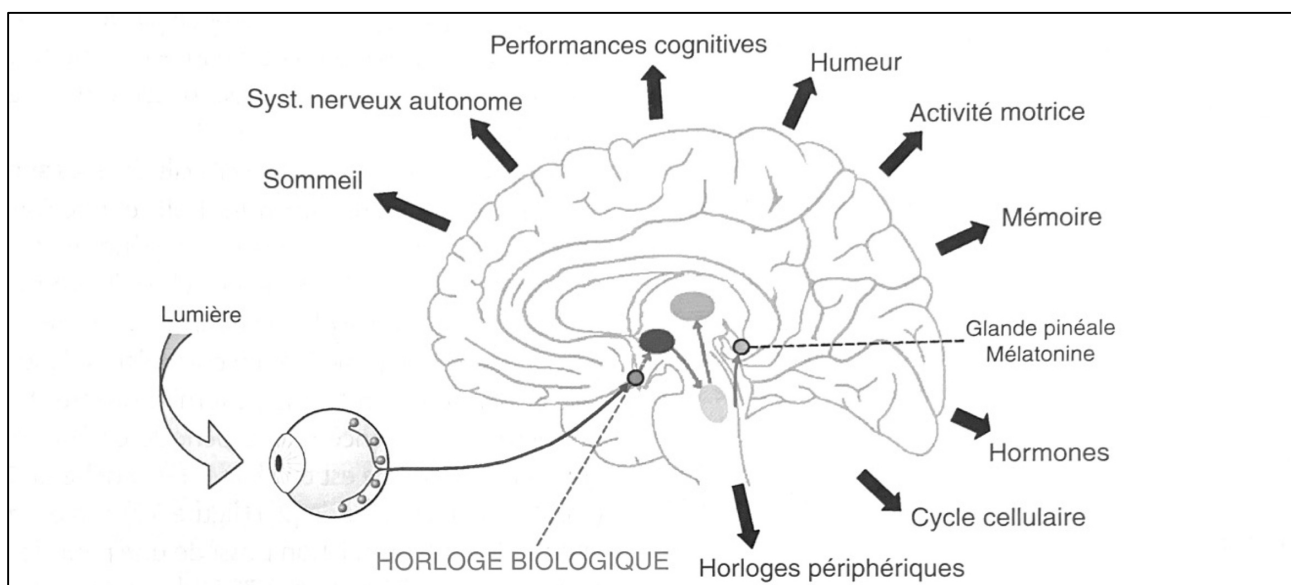


Figure 9 : Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge circadienne. [20]

b) Le processus homéostatique

L'homéostasie du sommeil se définit comme une fonction physiologique, dont la régulation se base sur une pression de sommeil. En effet, lorsqu'on se prive de sommeil, on observe une augmentation de la pression de sommeil, et à l'inverse, lorsqu'il y a un épisode de sommeil, la pression diminue. Dit autrement, plus un sujet reste éveillé, plus il a besoin de dormir. [20][21]

Ce processus a été démontré par des enregistrements du sommeil et en particulier de l'activité des ondes lentes, autrement dit activité delta (Figure 10). Au cours du sommeil, l'activité delta est plus intense en début de la nuit, puis elle tend à diminuer au cours de la nuit. Une privation du sommeil entraîne un sommeil de récupération plus long et une activité delta plus importante qu'un sommeil normal. [19][20][21]

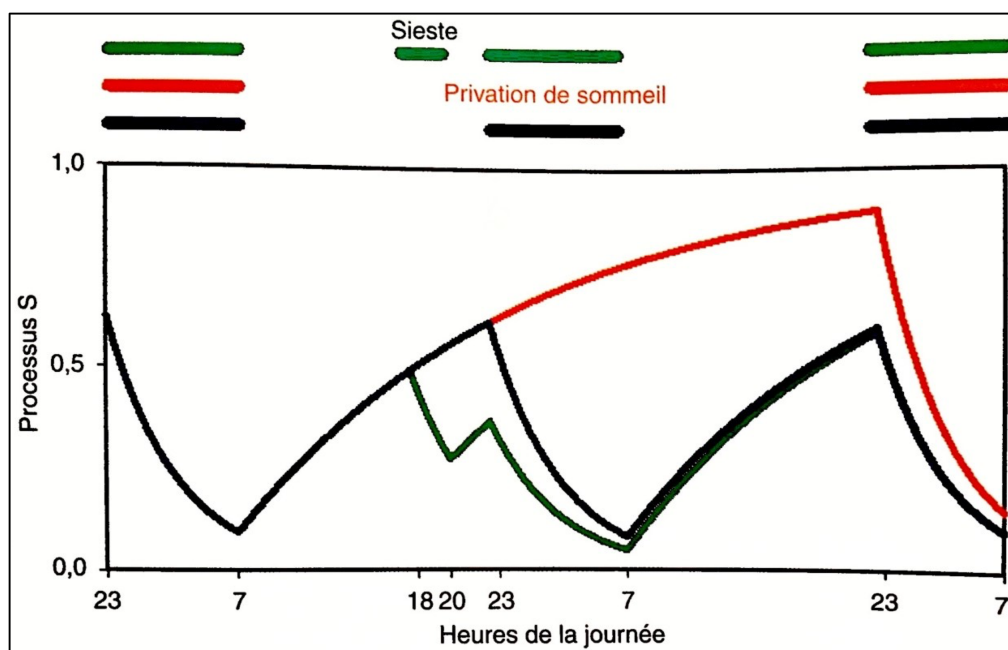


Figure 10 : Simulation du processus homéostatique augmentant en fonction d'une courbe exponentielle saturante au cours de la veille et diminuant exponentiellement au cours du sommeil. [20]

La pression du sommeil est nulle au réveil, et augmente de façon exponentielle tout au long de la journée pour atteindre son taux maximal au coucher, aidant ainsi à l'endormissement. Elle diminue ensuite au cours de la nuit et le cycle continue. La privation du sommeil entraîne une saturation de la pression du sommeil, et ainsi contribue à une somnolence. [20]

2.2. Les troubles du sommeil

Le sommeil représente un besoin primordial pour notre organisme, il détient un rôle important dans le bon fonctionnement de l'acquisition et la mémorisation. Pourtant les troubles du sommeil sont très fréquents et banalisés, et un manque de sommeil peut altérer les fonctions cognitives et intellectuelles.

Il existe différents types de troubles du sommeil, et selon la dernière version de 2014 de la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3), les troubles du sommeil se divise en 7 groupes : [22]

- Les insomnies ;
- Les troubles respiratoires du sommeil (syndromes d'apnées centrales du sommeil, syndromes d'apnées obstructives du sommeil, syndromes d'hypoventilation) ;
- Les troubles moteurs du sommeil (syndrome des jambes sans repos...) ;
- Les troubles centraux d'hypersomnolence (hypersomnies, narcolepsie) ;
- Les troubles du rythme circadien ;
- Les parasomnies (somnambulisme, cauchemars, terreurs nocturnes) ;
- Les autres troubles du sommeil.

Il est important de savoir qu'il existe d'autres classifications des troubles du sommeil, notamment le *Diagnostic and Statistical Manual of Sleep Disorder* (DSM) proposée par l'*American Psychiatric Association* et la Classification internationale des maladies (CIM) proposée par l'Organisation mondiale de la santé.

Tableau 2 : Les différentes classifications des troubles du sommeil. [22]

CIM-10	DSM-5	ICSD-3
Insomnie non organique (F51.0) *		Insomnie chronique (F51.01) *
		Insomnie de court terme (F51.02) *
		Insomnie non spécifiée (F51.09)
Insomnie organique (G47.0)	Insomnie (G47.00) *	
	Trouble du sommeil induit par des substances/médicaments* – type insomnie (F1x.182, F1x.282 ou F1x.982) ¹	
	Autre insomnie spécifiée (G47.09)	
	Insomnie non spécifiée (G47.00)	
Hypersomnie non organique (F51.1) *		Insuffisance de sommeil (F51.12) *
	Hypersomnolence* avec un trouble mental (G47.10)	Hypersomnie associée à maladie psychiatrique (F51.13) *
Hypersomnie organique (G47.1)	Hypersomnolence (G47.10) *	Hypersomnie idiopathique (G47.11) *
	Hypersomnolence* avec une autre affection médicale (G47.10)	Hypersomnie secondaire à pathologie médicale (G47.14) *
	Autre hypersomnolence spécifiée (G47.19)	Syndrome de Klein-Levin (G47.13) *
	Trouble du sommeil induit par des substances/médicaments* – type hypersomnie (F1x.182, F1x.282 ou F1x.982) ¹	Hypersomnie secondaire à l'usage de substances/médicaments (F1x.182, F1x.282 ou F1x.982) *
Narcolepsie (G47.4)	Narcolepsie (G47.4x) *	Narcolepsie type 1 (G47.411)*
		Narcolepsie type 2 (G47.419)*

2.2.1. Insomnies

L'insomnie résulte des difficultés à l'endormissement, des réveils nocturnes et des réveils matinaux précoces, engendrant une fatigue dans la journée chez le sujet insomniaque. En effet, il existe différents

types d'insomnies, selon la classification retenue par la HAS (Haute Autorité de la Santé publique) et la Société de formation thérapeutique du généraliste : [23][25]

- **Insomnies par une mauvaise hygiène du sommeil :**

Ces insomnies sont causées par des heures de sommeil inadéquates, activités et consommations inappropriées au sommeil, et se manifestent pendant au moins un mois.

- **Insomnies occasionnelles/d'ajustement :**

Ces insomnies sont de courtes durées (quelques jours à 3 mois), elles sont transitoires et sont causées par le stress (événements stressants par exemple). Elles peuvent devenir chroniques si les moments stressants se répètent.

- **Insomnies chroniques :**

Ce sont des insomnies sans comorbidités et se composent de :

- Insomnie psycho-physiologique : conditionnement mental et physiologique qui s'opposent au sommeil, sans être lié à des états anxieux ou dépressifs ;
- Insomnie paradoxale, subjective, ou par mauvaise perception du sommeil : plainte d'insomnie due à une mauvaise perception du patient. La polysomnographie est normale ;
- Insomnie idiopathique : insomnie stable et permanente, débutant depuis l'enfance avec des difficultés d'endormissement et maintien du sommeil.

- **Insomnies avec comorbidités :**

Insomnies causées par une maladie mentale : dépression, anxiété, trouble bipolaire, etc.

Insomnie liée à une maladie physique : douleur, hyperthyroïdie, troubles respiratoires, épilepsie, cardiopathie, neuropathie dégénérative, etc.

- **Insomnies associées à d'autres troubles du sommeil**

- Troubles « organiques » : syndrome des jambes sans repos, apnées du sommeil, bruxisme etc.
- Parasomnies : terreurs nocturnes, cauchemars, somnambulisme.

- **Insomnies causées par une drogue ou une substance perturbant le sommeil :** [26][27]

- *Caféine* : dérivé des xanthines, agit par antagonisme sur le récepteur de l'adénosine (dont l'accumulation favorise le sommeil), pouvant causer l'insomnie.

- *Nicotine* : la latence du sommeil est plus longue et les phases de réveil plus fréquentes chez les fumeurs chroniques. La demi-vie de la nicotine étant courte ($2 \pm 0,7$ h), des sevrages nocturnes peuvent avoir lieu perturbant ainsi le sommeil.
- *Alcool* : chez les alcooliques, des interruptions du sommeil peuvent apparaître, diminuant ainsi le sommeil profond. De plus l'alcool peut provoquer des troubles respiratoires durant le sommeil et favoriser le syndrome des jambes sans repos.
- *Corticoïdes* : glucocorticoïdes possédant un effet stimulant et donc perturbent le sommeil.
- *Hormones thyroïdiennes* : stimulent la thyroïde et les mécanismes d'éveil, empêchant ainsi de trouver le sommeil.
- *Antidépresseurs* : [28]
 - ISRS : possèdent des effets psychostimulants sur l'éveil (fluoxétine, paroxétine et fluvoxamine) pouvant causer des troubles du sommeil et diminuant la qualité de sommeil paradoxal.
 - IRSNA : la venlafaxine stimule l'éveil.
 - Imipraminiques (imipramine et clomipramine) : effets stimulateurs sur l'éveil.
 - IMAO (sauf moclobémide) : stimulent l'éveil et diminuent la qualité de sommeil paradoxal.
- *Diurétiques* : perturbent le sommeil en augmentant le volume urinaire, obligeant ainsi les sujets à se lever pour aller uriner.
- *Bêta-bloquants* : perturbent le sommeil car peuvent causer des cauchemars si la prise est le soir.
- *Bronchodilatateurs* (théophylline et aminophylline) : dérivés des xanthines, agit par antagonisme sur le récepteur de l'adénosine (dont l'accumulation favorise le sommeil), pouvant causer l'insomnie.
- *Sympathicomimétiques centraux* (méthylphénidate, modafinil) : effets stimulants sur l'éveil.

2.2.2. Les troubles du rythme circadien

Les troubles du rythme circadien sont causés par une désynchronisation de cette horloge physiologique et les synchroniseurs externes (lumière, repas, exercice physique et activités sociales). Cette désynchronisation peut s'expliquer soit par des troubles extrinsèques (travailleurs de nuit, décalage horaire), soit par des troubles intrinsèques (syndrome de retard ou d'avance de phase).

- **Les troubles extrinsèques** : ces troubles sont le fruit d'un comportement ou de choix de vie qui se désynchronisent avec le cycle circadien naturel. Un rythme de vie désynchronisé avec le rythme endogène peut provoquer chez 40 à 80% des travailleurs des troubles de sommeil, d'éveil, mais également d'autres troubles comme les troubles digestifs et de l'humeur. Les voyageurs peuvent également être victimes des troubles du sommeil en raison du décalage horaire, et donc à une désynchronisation externe. Ces troubles peuvent prendre de plusieurs jours à plusieurs semaines pour s'améliorer. [23]
- **Les troubles intrinsèques** : moins fréquents que les troubles extrinsèques, ils touchent majoritairement les hommes à l'adolescence. Ces troubles sont causés par un syndrome de retard de phase, qui se définit comme la difficulté de s'endormir avant 2h du matin. Une fois le sommeil entamé, il est de qualité et de quantité si l'heure du réveil est spontanée. Des céphalées, l'asthénie et des troubles de l'humeur peuvent apparaître si l'heure du réveil est précoce et non spontanée. [23]

Un autre syndrome retrouvé est le syndrome d'avance de phase. Il touche majoritairement les personnes âgées et se définit comme le besoin de se coucher tôt dans la soirée, ou même en fin d'après-midi. Le réveil se fait vers 2 ou 3h du matin. Ces personnes peuvent être atteintes de somnolence en fin de journée, et une insomnie au petit matin. [23][24]

Plus rare que les syndromes précédents, le syndrome hypernycthéméral se définit comme une absence de synchronisation du rythme circadien sur 24h, avec des endormissements et réveils à n'importe quel moment de la journée et plus de 3 sommeils par jour. Il touche majoritairement les aveugles, mais également des musiciens et artistes chez qui le rythme veille-sommeil est régulé par leur inspiration créative. [23]

2.3. Spécialités contenant de la mélatonine

La mélatonine peut être retrouvée sous la dénomination du médicament ou de compléments alimentaires sur le marché pharmaceutique. En effet, depuis *l'arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses*, toute spécialité contenant de la mélatonine est inscrite sur la liste II. [29] Puis, depuis *l'arrêté du 8 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine*, les spécialités contenant 1 mg de mélatonine ont été exonérées de la réglementation des substances vénéneuses. [30] Cet arrêté fut bref et a été annulé par le Conseil d'État en 2017. Désormais,

toute spécialité contenant moins de 2 mg de mélatonine peut être commercialisée sous l'appellation de compléments alimentaires, sans restriction et sans présentation d'une ordonnance. [31]

2.3.1. Médicament

a) Circadin®

Circadin® est un médicament à base de 2 mg de mélatonine, sous forme de comprimés à libération prolongée, dont l'indication en première intention est de traiter à court terme l'insomnie primaire avec un sommeil de mauvaise qualité chez les sujets ayant au moins 55 ans. [32]

La posologie habituelle est de 2 mg (un comprimé) par jour, une à deux heures avant le coucher et après le repas. [32]

Circadin® a également une indication avec une autorisation d'accès précoce dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) des enfants de 6 à 18 ans souffrant d'un syndrome de Rett, de Smith-Magenis, d'Angelman, d'une sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique. Les deux dernières indications sont justifiées car elles touchent le développement du système nerveux central. Ce sont des troubles du neurodéveloppement, et le traitement contre les troubles du sommeil est fortement conseillé dans ce cadre-là. [33]

b) Slentyto®

Slentyto® est un nouveau médicament à base de mélatonine, récemment mis sur le marché. Il dispose de deux dosages différents : [35]

- Slentyto® 1 mg
- Slentyto® 5 mg

Les deux spécialités se présentent sous forme de comprimés à libération prolongée. Elles sont indiquées chez les enfants de 2 à 18 ans, souffrant d'insomnie et d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou d'un syndrome de Smith-Magenis. Slentyto est prescrit si les règles d'hygiène du sommeil ont été inefficaces. En effet, les troubles du sommeil chez des enfants souffrant de TSA sont handicapants pour eux et leur entourage. Ils peuvent accentuer les difficultés cognitives (concentration, apprentissage, mémoire, compréhension, etc) et aggraver les troubles du comportements (conduites auto/hétéroagressives) jusqu'à l'adolescence. [36]

La posologie initiale recommandée est de 2 mg (2 comprimés de 1 mg) par jour, la dose peut être augmentée jusqu'à 5 mg, si les effets s'avèrent insuffisants. La dose maximale est de 10 mg par jour. Une consultation médicale doit se faire tous les 6 mois pour réévaluer le traitement, qui peut être poursuivi si seulement il y a des effets bénéfiques chez le patient. [36]

2.3.2. Compléments alimentaires

Contrairement aux médicaments, les compléments alimentaires à base de mélatonine sont nombreux et très souvent associés à des plantes indiquées pour les troubles du sommeil, mais également des vitamines et minéraux. Le dosage de mélatonine est de 1 mg le plus souvent, mais il existe aussi des compléments alimentaires avec un dosage de 1,9 mg de mélatonine. Voici une liste non exhaustive de compléments alimentaires à base de mélatonine retrouvée à l'officine :

Tableau 3 : Liste non exhaustive de compléments alimentaires à base de mélatonine sur le marché pharmaceutique.

Spécialités	Forme galénique	Formule	Posologie
ARKORELAX® Sommeil Fort 8h	Comprimé	Mélatonine : 1,9 mg Valériane : 150 mg Passiflore : 100 mg Eschscholtzia : 160 mg Vitamine B6 : 0,7 mg	1 comprimé 1 heure avant le coucher.
ARKOPHARMA® Mélatonine	Gélule	Mélatonine : 1,9 mg	1 comprimé avant le coucher.
CHRONOBIANE® Mélatonine	Comprimé	1 mg par comprimé	1 comprimé avant le coucher
CHRONOBIANE® LP 1,9 mg	Comprimé	Mélatonine : 1,9 mg	1 comprimé 1 heure avant le coucher.
CHRONODORM® Mélatonine	Comprimé sublingual	1 mg par comprimé	Adulte : 1 comprimé à laisser fondre sous la langue 30 min avant le coucher
DAYANG SOMMEIL® Mélatonine	Comprimé	1 mg par comprimé	A partir de 12 ans. 1 comprimé avant le coucher
EUPHYTOSE® nuit	Comprimé	1 mg par comprimé	1 comprimé entre 30 min et 1 heure avant le coucher
FORTE PHARMA® Mélatonine 1000	Comprimé	1 mg par comprimé	1 comprimé au moment du coucher
FORTE PHARMA® Mélatonine 1900	Comprimé	Mélatonine : 1,9 mg	1 comprimé avant de dormir.

FORTE PHARMA® Mélatonine 1900 SPRAY	Spray buccal	Pour 6 pulvérisations : 1,9 mg	4 à 6 pulvérisations avant le coucher.
GRANIONS® Mélatonine	Gélule	1 mg par gélule	1 gélule à prendre une demi- heure avant le coucher
GRANIONS SOMDOR+® Mélatonine	Comprimé	1 mg par comprimé	1 comprimé à prendre une demi- heure avant le coucher
GRANIONS SOMDOR+® Douce Nuit	Carré de chocolat	1 mg par carré	1 carré à prendre une demi- heure avant le coucher
HERBESAN Noctaphyt® + Mélatonine	Gélule	1,8 mg par gélule	1 gélule le soir au repas avant le coucher. Réservé à l'adulte
INOVANCE Noctivance®	Spray buccal	0,298 mg dans une pulvérisation	Pulvériser directement dans la bouche
JUVAMINE® Sommeil	Gélule	1 mg par gélule	1 gélule le soir au coucher
Mag 2 Sommeil®	Comprimé LP	1 mg par comprimé	1 comprimé une heure avant le coucher
MELATONIGHT®	Spray	1 mg pour 5 pulvérisations	5 pulvérisations sur la langue 30 min avant le coucher
NATURACTIVE Seriane®	Stick orodispersible	Mélatonine : 1 mg Vitamine B6 : 2 mg Griffonia simplicifolia : 100 mg	1 stick avant le coucher.
NOVANUIT® Mélatonine	Film orodispersible	1 mg par film	Laisser fondre 1 film dans la bouche 30 min à 1 heure avant le coucher
NOVANUIT® Triple action	Gélule	1 mg pour 2 gélules	2 gélules 30 min à 1 heure avant le coucher
SOLGAR® Mélatonine	Comprimé	1 mg pour un comprimé	1 à 2 comprimés avant le coucher

SOLGAR® Super Mélatonine	Comprimé	Mélatonine : 1,9 mg	1 comprimé au coucher.
SOLGAR® Mélatonine Liquide	Solution buvable	Pour 4 gouttes : 1,6 mg	Prendre 4 gouttes au coucher.
SOMNIPHYT30® Mélatonine	Comprimé	1 mg pour un comprimé	1 comprimé avant le coucher.
SPASMINE NUIT®	Comprimé	1,8 mg pour un comprimé	1 comprimé avant le coucher.
SUPERDIET® Mélatonine	Gélule	1 mg pour une gélule	1 gélule avant le coucher.
ZzzQuil®	Gomme à mâcher	Mélatonine : 1 mg Vitamine B6 : 1,4 mg Extrait de Valériane : 30 mg Extrait de Camomille : 10 mg Extrait de Lavande : 10 mg	1 gomme 30 minutes avant le coucher.

2.4. Les effets indésirables

Comme tous les autres médicaments et compléments alimentaires, la mélatonine possède de nombreux effets indésirables à ne pas négliger. L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié un avis sur le risque sanitaire lié à la consommation des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. En effet, de 2009 à 2017, la nutrivigilance a recensé 90 déclarations d'effets indésirables, dont 19 ont été analysées en détail. Deux des 19 cas étaient des tentatives de suicide. [37]

Voici une liste non exhaustive des effets indésirables de la mélatonine selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Circadin® [33] :

Peu fréquent :

- Troubles du système nerveux (migraine, céphalées, léthargie, hyperactivité psychomotrice, sensation vertigineuse, somnolence) ;
- Hypertension artérielle ;

- Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et abdominales hautes, dyspepsie, ulcérations buccales, sécheresse buccale, nausées) ;
- Hyperbilirubinémie ;
- Troubles dermatologiques (dermatite, sueurs nocturnes, prurit, rash, prurit généralisé, sécheresse cutanée) ;
- Affections musculo-squelettiques et systémiques (extrémités douloureuses) ;
- Affections du rein et des voies urinaires (glycosurie, protéinurie) ;
- Affections des organes de reproduction et du sein (symptômes de ménopause) ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (asthénie, douleur thoracique) ;
- Anomalies du bilan hépatique, prise de poids.

Rare :

- Herpès zoster ;
- Affections hématologiques et du système lymphatique (leucopénie, thrombocytopénie) ;
- Troubles du métabolisme et de la nutrition (hypertriglycémie, hypocalcémie, hyponatrémie) ;
- Affections psychiatriques (troubles de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes de stress, désorientation, réveil tôt le matin, augmentation de la libido, humeur dépressive, dépression) ;
- Affections du système nerveux (syncope, altération de la mémoire, troubles de l'attention, état de rêve, syndrome des jambes sans repos, sommeil de qualité médiocre, paresthésie) ;
- Affections oculaires (baisse de l'acuité visuelle, vue trouble, larmoiement accru) ;
- Affections de l'oreille et du labyrinthe (vertige positionnel, vertige) ;
- Affections cardiaques (angine de poitrine, palpitations) ;
- Affections vasculaires (bouffées de chaleur) ;
- Affections gastro-intestinales (reflux gastro-œsophagien, troubles gastro-intestinaux, cloques au niveau de la muqueuse buccale, ulcération de la langue, gêne gastro-intestinale, vomissements, bruits intestinaux anormaux, flatulence, hypersécrétion salivaire, halitose, gêne abdominale, trouble gastrique, gastrite) ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (eczéma, érythème, dermite des mains, psoriasis, rash généralisé, rash prurigineux, affections unguéales) ;
- Affections musculo-squelettiques et systémiques (arthrite, spasmes musculaires, douleur cervicale, crampes nocturnes) ;
- Affections du rein et des voies urinaires (polyurie, hématurie, nycturie) ;
- Affections des organes de reproduction et du sein (priapisme, prostatite) ;

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (fatigue, douleur, soif) ;
- Augmentation des enzymes hépatiques, ionogramme sanguin anormal, tests biologiques anormaux.

Fréquence indéterminée :

- Affections du système immunitaire (réaction d'hypersensibilité) ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (angio-œdème, œdème buccal, œdème de la langue) ;
- Galactorrhée.

2.5. Les interactions médicamenteuses

La mélatonine peut également interagir avec de nombreux médicaments et substances. Voici un tableau récapitulant ces interactions : [8][33][36]

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses de la mélatonine.

Interactions pharmacocinétiques	Interactions pharmacodynamiques
<p>In vitro, au-delà des concentrations thérapeutiques, la mélatonine est un inducteur des enzymes CYP3A, son administration diminue les concentrations plasmatiques et la biodisponibilité des médicaments substrats des enzymes CYP3A si la prise est simultanée.</p> <p>La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. Il est donc possible qu'il y ait des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives exerçant des effets inhibiteurs ou inducteurs sur les enzymes CYP1A.</p> <p>La fluvoxamine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la mélatonine. En effet, la fluvoxamine inhibe le métabolisme de la mélatonine par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 du cytochrome hépatique P450 (CYP). Il est préférable d'éviter cette association.</p>	<p>La consommation d'alcool est déconseillée pendant le traitement par la mélatonine car cela peut diminuer son efficacité sur le sommeil.</p> <p>La mélatonine est susceptible d'amplifier les propriétés sédatives des benzodiazépines et des hypnotiques (zolpidem et zopiclone). L'administration concomitante de la mélatonine et du zolpidem a abouti à une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, comparé l'administration seule du zolpidem.</p> <p>Une majoration de la sensation de tranquillité, de la difficulté d'effectuer des tâches lors de l'administration simultanée de la mélatonine et de la thioridazine peut être retrouvée. Il y a une majoration des vertiges lors de l'administration simultanée de la mélatonine et de l'imipramine.</p>

<p>Le 5- ou le 8- méthoxypsoralène (5- et 8-MOP) entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme. Il est préférable d'éviter cette association.</p> <p>La cimétidine, un inhibiteur des CYP2D, augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine. Il est préférable d'éviter cette association.</p> <p>Le tabagisme, par son effet inducteur sur le CYP1A2, peut diminuer les concentrations plasmatiques de mélatonine.</p> <p>L'œstrogénothérapie (par ex. contraceptifs ou hormonothérapie de substitution), augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme par les CYP1A1 et CYP1A2.</p> <p>Les inhibiteurs du CYP1A2 comme les quinolones peuvent augmenter l'exposition à la mélatonine.</p> <p>Les inducteurs du CYP1A2 comme la carbamazépine et la rifampicine peuvent réduire les concentrations plasmatiques de la mélatonine.</p>	
--	--

2.6. Les contre-indications

Il n'y a pas de contre-indications strictes concernant la consommation de la mélatonine, hormis une hypersensibilité au principe actif et/ou aux excipients composant le médicament ou le complément alimentaire. Néanmoins, l'ANSES a communiqué un avis sur les risques de la consommation de la mélatonine comme complément alimentaire, et déconseille l'usage de cette hormone chez les femmes enceintes et allaitantes, des sujets atteints d'épilepsie, d'asthme, de maladies auto-immunes, de troubles de l'humeur, de la personnalité et du comportement. L'usage chez des enfants et adolescents (hors AMM) est également déconseillé. [37] En effet, il n'existe pas d'études qui prouvent l'innocuité de la mélatonine chez les enfants et adolescents en croissance sur le long terme. De plus, il existe un risque d'intoxication réelle liée à la mélatonine. Un rapport de l'agence publique américaine, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, a été publié en juin 2022, signalant les intoxications

Hun Jade | Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

pédiatriques entre 2012 et 2021. Le rapport souligne une multiplication par 5,3 des cas d'intoxications en 2021 par rapport à 2012. En 2020, l'intoxication à la mélatonine a fait l'objet de la première cause d'appel au centre anti-poison pédiatrique. Les symptômes retrouvés sont neurologiques (sommolence, convulsions), cardiorespiratoires (dépression respiratoire, syncope) et digestifs (vomissements). [38]

3. Nouvelles perspectives et déviations d'usage à l'officine

La mélatonine pourrait posséder d'autres rôles que dans la prise en charge du sommeil. Dans cette partie, le rôle et potentielles propriétés de la mélatonine dans des pathologies chroniques comme la pathologie cancéreuse, les maladies neurodégénératives liées à la vieillesse, les pathologies psychiatriques, les pathologies métaboliques, le glaucome et les infections à la COVID-19 vont être discuter.

3.1. Propriétés anti-oxydantes

La mélatonine, en plus de réguler le sommeil, a aussi comme propriété **anti-oxydante**, intéressante pour le **vieillissement/maladies neurodégénératives** et le **cancer**. En effet, cette propriété a été découverte en 1993 par l'équipe de chercheurs de Tan, en démontrant que la mélatonine est un puissant piègeur de radicaux libres. Elle détoxifie de nombreuses espèces réactives de l'oxygène (ERO) comme les peroxydes d'hydrogène, les radicaux hydroxyle, les radicaux peroxy, l'oxygène singulet, les espèces réactives de nitrogène (monoxyde d'azote, radicaux peroxy-nitrite) et l'acide hypochloreux. [40]

3.1.1. Mécanisme d'action

L'hétérocycle de l'indole est la structure principale et centrale de la mélatonine qui possède une activité anti-oxydante. Elle permet de piéger les radicaux libres grâce à son groupe indole riche en électrons. [40]

Les chaînes latérales semblent aussi contribuer de manière significative à la capacité de piégeage des radicaux libres en limitant les actions pro-oxydantes de la mélatonine. Initialement, l'équipe du chercheur Tan a étudié l'influence des chaînes latérales sur la capacité de piégeage de d'ions d'hydroxyde en comparant la mélatonine à plusieurs analogues. [41] Il a été alors découvert que le groupe méthoxy ainsi que le groupe acétyle de l'amide étaient essentiels pour que la mélatonine affiche une puissante activité de piégeage de radicaux libres.

Les chaînes latérales méthoxy et acétyle possèdent également la propriété physique d'être à la fois lipophile et hydrophile, permettant à la molécule de traverser facilement les membranes mais aussi de

Hun Jade | Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

se répartir en portions suffisamment élevées dans les phases lipidique et aqueuse de la cellule. Ainsi, la mélatonine protège efficacement les molécules dans divers compartiments de la cellule, y compris la membrane, le cytosol, la mitochondrie et le noyau contre les agressions oxydatives. Les modifications des chaînes latérales, telles que l'hydroxylation en C5, influencent à la fois les propriétés chimiques et physiques de la mélatonine, modifiant ainsi son efficacité anti-oxydante dans des situations in vivo. [42][43]

a) Pouvoir donneur d'électrons

La mélatonine possède le pouvoir d'oxydo-réduction comme tous les anti-oxydants. Dans de nombreuses études, le potentiel de réduction de la mélatonine a été examiné par voltammétrie cyclique. Selon l'étude de l'équipe du chercheur Dun-Xian Tan, la mélatonine présente une onde anodique à une valeur de potentiel maximum $[Ep(a)]$ de 0,73 V pendant le balayage vers l'avant. Aucune onde n'a été détectée pendant le balayage inversé, ce qui indique que les produits d'oxydation étaient instables ou par suite d'une désintégration rapide de second ordre des radicaux. La présence d'une onde anodique sur la voltammétrie cyclique montre la capacité de la mélatonine à donner un électron. L'argument clé de cette hypothèse est la formation d'un radical cation mélatonine (mélatoninyle). Le radical cationique mélatoninyle stabilisé par résonance et avec une durée de vie relativement longue réagit ensuite avec O_2^- pour former l'AFMK, le métabolite de la mélatonine. [40]

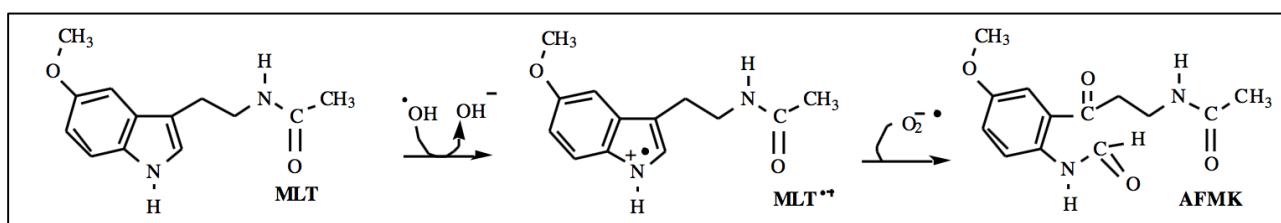


Figure 11 : La voie de la formation de radicaux cationiques mélatoninyle. MLT : mélatonine, $MLT^{\bullet+}$: radical cation mélatoninyle, AFMK : N-acetyl-N-formyl-5-methoxykynuramine (métabolite de la mélatonine). [40]

b) Addition

Il existe un autre mécanisme possible : réaction d'addition. Les radicaux libres font partie des espèces chimiques les plus réactives connues. Ce sont de puissants accepteurs d'électrons, ils captent les atomes H de la plupart des molécules et s'ajoutent facilement aux doubles liaisons. La réaction d'addition de la mélatonine dans le piégeage de radicaux libres a été prouvée par Tan et son équipe [48]. Le C3 est la position favorite pour l'addition des radicaux libres.

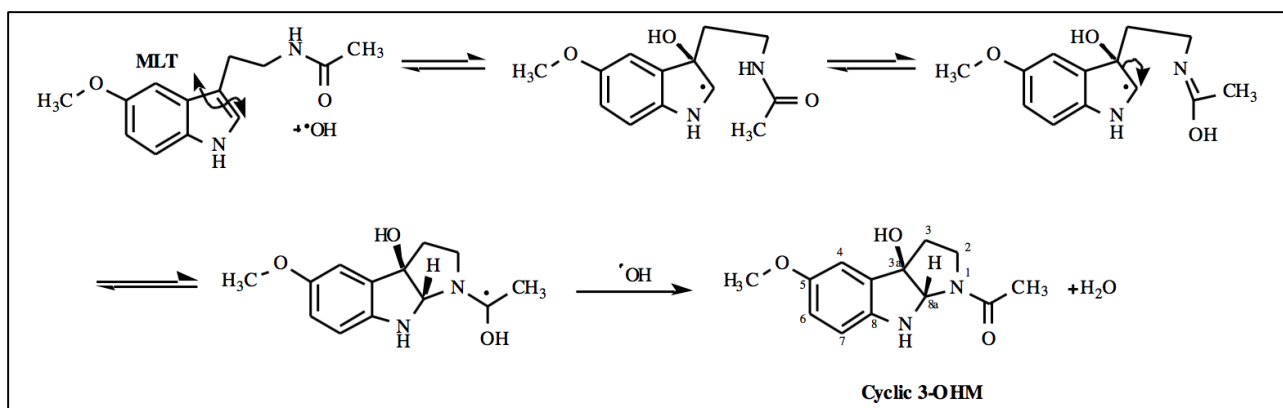


Figure 12 : La voie de réaction proposée lors de l'interaction de la mélatonine avec les radicaux libres et la formation de 3-hydroxymélatonine cyclique. MTL : mélatonine, Cyclic 3-OHM : 3-hydroxymélatonine cyclique.

[48]

La molécule de mélatonine récupère deux radicaux libres pour former le 3-hydroxymélatonine cyclique, produit final thermodynamiquement stable. Le radical libre initial est ajouté à C3 de la fraction indole de la molécule de mélatonine pour former le radical neutre 3-hydroxymélatonine. Après addition, il y a une conversion de la double liaison entre C3 et C2 en une simple liaison. Le carbone C2 électrophile attire l'atome d'azote dans la chaîne latérale pour former un cycle à 5 chaînons, donnant un intermédiaire : le radical 3-hydroxymélatonine cyclique. Ensuite, cette structure récupère le second radical libre pour former la 3-hydroxymélatonine cyclique. La 3-hydroxymélatonine cyclique a été identifiée à la fois par spectrométrie de masse (MS) et par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN) in vitro et in vivo [48].

c) Substitution

La substitution est une autre alternative pour l'interaction de la mélatonine avec les radicaux libres. Le chercheur Roberts et ses collègues ont démontré que la mélatonine piège les radicaux libres pour former respectivement 2, 3 ou 7-hydroxymélatonine. Ceci suggère que le radical libre remplace respectivement l'hydrogène associé aux atomes de carbone aux positions 2, 3 ou 7. [49]

d) Nitrosation

La mélatonine a été fréquemment rapportée comme un piègeur de radicaux libres centré sur l'azote. Des études récentes ont montré la présence de produits nitrosés lorsque la mélatonine interagit avec les radicaux azotés (NO) [50]. Le chercheur Turjanski et son équipe [51][52] ont suggéré de manière théoriquement et expérimentalement, que la mélatonine réagit avec le NO et que la N-nitrosomélatonine est le principal produit de cette réaction. Cependant, le mécanisme d'interaction entre la mélatonine et les radicaux azotés nécessite une étude plus approfondie.

3.1.2. Pathologies neurodégénératives liées à la vieillesse

La mélatonine, ayant des effets anti-oxydants peut être intéressante dans le processus du vieillissement. En effet, la production de la mélatonine par les glandes pinéales est fortement diminuée avec l'âge. Cette diminution s'explique par plusieurs causes : une altération progressive du SCN, une diminution de la transmission neuronales à la pinéale, et une calcification du gland pinéal. [53] Cela s'explique aussi par une exposition au soleil moins importante pour les personnes âgées [54], et par la capacité diminuée du cristallin à transmettre la lumière au cours du vieillissement. Cela peut altérer à la production de la mélatonine et contribuer à des troubles circadiens chez les personnes âgées. [55]

a) Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par une altération progressive et irréversible des fonctions du cerveau. Les personnes sont atteintes de démence. Il y'a environ 1,2 millions de personnes atteintes en France. Cette maladie est causée par des lésions par dépôt de plaques extracellulaires de protéines bêta-amyloïdes sur les neurones, par une déformation de la protéine de structure Tau et par une dégénérescence neurofibrillaire. [56][57]

- Une sécrétion diminuée de la mélatonine dans la pathologie :

En plus de réguler le rythme circadien, par son effet anti-oxydant et neuroprotecteur, la mélatonine aurait un effet positif sur la maladie d'Alzheimer [58]. En effet, un apport d'anti-oxydants est fortement recommandé afin de prévenir des maladies neurodégénératives liées à l'âge. Les troubles circadiens, tels que les perturbations du cycle veille-sommeil, sont associés au vieillissement et sont encore plus présents dans la maladie d'Alzheimer. De plus, la diminution de la production de mélatonine semble être marquée avec l'âge et avec l'apparition de la maladie d'Alzheimer [58][59]. La dégénérescence de l'axe rétinien/système nerveux central/pinéal pourrait être à l'origine de ces changements. Il a été démontré qu'un dysfonctionnement de la régulation sympathique de la synthèse de la mélatonine par la glande pinéale du SNC est responsable des modifications du taux de la mélatonine au cours des premiers stades de la maladie neurodégénérative. [58]

De plus, la source de la circulation la mélatonine est la glande pinéale, et une quantité substantielle de données soutient que la mélatonine plasmatique diminue est l'une des caractéristiques de l'avancée en âge. [61] La glande pinéale humaine *post-mortem* a été examinée et une diminution de la production nocturne de mélatonine dès les premiers stades précliniques de l'Alzheimer a été constatée. Ainsi, le niveau de mélatonine pourrait être utilisé comme indicateur pronostique de la maladie [60].

Aussi, le cycle veille-sommeil perturbé qui se présente chez les personnes âgées, est encore plus prononcé chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. De nombreux patients souffrent souvent de troubles circadiens associés à des troubles du comportement, tels que l'agitation du jour et l'anxiété nocturne [62]. Par ailleurs, les insomnies nocturnes et l'errance chez les patients posent souvent des problèmes aux soignants. Une étude diachronique d'Osorio, Pirraglia, et Agüera-Ortiz à terme de huit ans chez l'adulte a démontré que l'insomnie chronique était liée à la maladie d'Alzheimer. Les patients, qui ont commencé l'étude avec une cognition normale et une insomnie comorbide, ont souffert plus rapidement de la démence par rapport aux patients sans insomnie [63]. Cette étude fournit des données importantes pour la recherche, car un trouble veille-sommeil chronique pourrait favoriser le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Cependant, les médicaments hypnotiques ou antipsychotiques, de plus d'être inefficace pour soulager les troubles circadiens, peuvent aggraver les troubles du cycle veille-sommeil peuvent même être aggravés, comme par exemple le traitement neuroleptique classique : halopéridol [64].

Enfin, les récepteurs bêta 1-adrénergiques de l'ARNm tendent à disparaître et, simultanément, l'expression et l'activité du gène de la monoamine oxydase (MAO) sont augmentées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Or, les MAO favorisent le catabolisme de la sérotonine, conduisant à son épuisement. L'épuisement de la sérotonine, qui est un précurseur de la mélatonine, serait responsable de la diminution du taux de la mélatonine dans la maladie [65].

- **Rôle dans l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes :**

L'accumulation de peptide bêta-amyloïde et de ses oligomères peut produire une réaction séquentielle inflammatoire et oxydative, provoquant une neuro-dégénérescence et un dysfonctionnement cognitif. Il a été démontré que la bêta-amyloïde agit comme un agent pro-inflammatoire, en activant d'autres processus inflammatoires [66]. Le dépôt d'amyloïde au stade préclinique de la maladie d'Alzheimer semble être associé à une mauvaise qualité de sommeil. Cliniquement, il a été constaté que la privation chronique de sommeil augmente la formation de plaque, tandis que l'augmentation du nombre d'heures de sommeil réduit cette formation [67]. La bêta-amyloïde est augmentée pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil. Par conséquent, les anomalies du sommeil pourraient augmenter les niveaux d'amyloïde soluble à long terme, ce qui entraîne une accumulation accrue de plaques amyloïdes, perturbant davantage le sommeil, puis la MA symptomatique [68].

Par ailleurs, la mélatonine inhibe le peptide bêta-amyloïde et interrompt la formation des fibrilles amyloïdes. La sécrétion de la mélatonine est fortement diminuée chez des personnes âgées, mais encore plus chez les patients atteints d'Alzheimer. [69]

- **Recommandations et limites :**

Selon plusieurs études randomisées en double aveugle [70][71][72], la prise en charge des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peut être améliorée avec un traitement en complément par la mélatonine. En effet, la prise de la mélatonine peut avoir des effets bénéfiques sur la qualité du sommeil et sur le cycle veille/sommeil sans altérer les fonctions cognitives et sans effet secondaire grave. Cependant, pour avoir une amélioration considérable, le traitement par l'hormone naturelle doit s'instaurer dès le début de la maladie et doit être prolongé, notamment supérieur à 4 semaines. Une dose journalière variant entre 2 et 10 mg est recommandée selon le type des troubles du sommeil (insomnies ou troubles du rythme veille/sommeil). [73]

b) Parkinson

La mélatonine pourrait avoir un rôle dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Le sommeil paradoxal (SP) peut avoir comme symptôme prodromique des troubles du comportement moteur, précédant les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (MP) [74] et de symptômes cognitifs de la démence à corps de Lewy. [73][75]

En effet, les patients parkinsoniens se plaignent souvent d'insomnie et de somnolence diurne et nous savons que le système mélatoninergique est impliqué dans les troubles du sommeil. De plus, l'amygdale et la substance noire dans le cerveau présentent une faible expression des récepteurs à la mélatonine, et une avance de phase du rythme circadien a été retrouvée chez les patients parkinsoniens. Une prise en charge en complément des traitements conventionnels par la mélatonine peut avoir des effets bénéfiques, en limitant la perte des neurones dopaminergiques et en améliorant la régulation du rythme circadien. [76][77]

Enfin, des experts scientifiques recommandent la thérapie complémentaire par mélatonine chez les malades parkinsoniens, au vu de la bonne tolérance, tout en sollicitant d'autres études complémentaires qui permettraient de trouver l'efficacité de ce traitement dans la maladie de Parkinson. [73][78]

3.1.3. Cancer

Dans la littérature, la mélatonine semble avoir un rôle dans les pathologies cancéreuses. En effet, une corrélation entre le taux bas de mélatonine et le risque cancéreux a été suggérée. Les travailleurs de nuit seraient plus à risque de cancer car la synthèse de la mélatonine n'est pas optimale. [79]

Les premières études sur les effets de la mélatonine dans la pathologie cancéreuse remontent aux années 1960. L'article de Dr. Cohen du journal *The Lancet* a émis une hypothèse sur le rôle de la glande pinéale et le cancer du sein. En effet, une hyperestrogénie peut être retrouvée avec une diminution de la fonction de la glande pinéale et donc une diminution de la synthèse de la mélatonine. Cette hyperestrogénie peut entraîner un cancer du sein. [80]

En 2005, une méta-analyse a été publiée et a démontré, sur l'analyse de 13 études dont 7 étudiaient sur des sujets travaillant dans la navigation aérienne. Cette méta-analyse a mis en évidence un risque plus élevé de développer un cancer du sein chez des femmes qui travaillent de nuit de façon chronique. De ce fait, une corrélation peut être établie entre la mélatonine et le cancer du sein. [81]

D'autres études randomisées ont montré des effets bénéfiques de la mélatonine sur les tumeurs. Dans ces études, nous retrouvons des résultats suivants concernant les réponses objectives [82]:

- Tumeurs avancées mammaires [83] : chimiothérapie (15%) contre chimiothérapie + mélatonine (34%)
- Tumeurs avancées colorectales [84] : chimiothérapie (12,5%) contre chimiothérapie + mélatonine (35,5%)
- Tumeurs avancées pulmonaires [85] : chimiothérapie (16,5%) contre chimiothérapie + mélatonine (32,5%)

De plus, l'administration de la mélatonine le soir semble être plus efficace dans la prise en charge des tumeurs que le matin. Une hypothèse sur la sensibilité des cancers selon le rythme circadien est émise. [86]

Enfin, nous savons que le taux de la mélatonine baisse avec l'âge, or les personnes âgées consomment énormément de somnifères telles que les benzodiazépines. L'étude du Dr. Garfinkel du journal *The Lancet* de 1995 démontre que les benzodiazépines pourraient inhiber la production de la mélatonine [87], ce qui favorise la diminution du taux de mélatonine chez les personnes âgées, ainsi favoriser le risque cancéreux chez ces sujets.

a) Rôle sur les cellules immunitaires :

Certains traitements anticancéreux utilisent le système immunitaire, comme l'immunothérapie et la greffe allogénique. La mélatonine, grâce à sa régulation sur le système immunitaire peut jouer un rôle dans la prise en charge du cancer. [88]

Une autre étude clinique randomisée du Dr. Lissoni a été menée sur 60 patients divisés en 2 groupes : un groupe a reçu l'immunothérapie à faible dose d'interleukine 2 avec en complément la mélatonine, et l'autre groupe la chimiothérapie. Cet essai conclut que l'immunothérapie à faible dose avec la mélatonine comme traitement est mieux tolérée par les patients que la chimiothérapie et favorise une augmentation du temps de survie. [89]

Une augmentation de la prolifération des lymphocytes et de la capacité anticancéreuse des cytokines IL-2 et IL-12 en association avec de la mélatonine quotidiennement dosée à 20 mg est retrouvée. [90]

Enfin, la mélatonine semble avoir un rôle bénéfique en tant qu'adjuvant de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers. Elle module l'hématopoïèse et la production des cellules immunitaires (cellules NK, lymphocytes T et B, monocytes et granulocytes). Etant liée au T-helper, elle améliore l'amorçage de Th1. [91]

b) Rôle sur les cellules cancéreuses :

L'étude du Dr. Mediavilla a démontré les effets antiprolifératifs de la mélatonine (concentration de 1 nM) dans les cancers du sein *in vitro*, en inhibant la prolifération des cellules cancéreuses MCF-7 par arrêt du cycle cellulaire dépendant de l'expression de la protéine p21WAF1 médiée par la voie de p53. [96] Puis, d'autres études ont été menées sur les potentiels mécanismes de la mélatonine dans le cancer du sein, et 3 hypothèses sont émises : [92] [93]

- L'hormone du sommeil peut faire diminuer les hormones de l'axe reproducteur neuroendocrinien, et de ce fait induit une diminution des stéroïdes gonadiques ;
- La mélatonine serait un anti-estrogène, en inhibant les effets de l'aromatase [200] ;
- La mélatonine pourrait réduire l'expression des récepteurs aux estrogènes, faisant ainsi diminuer l'action des estrogènes dans l'organisme. [94][95]

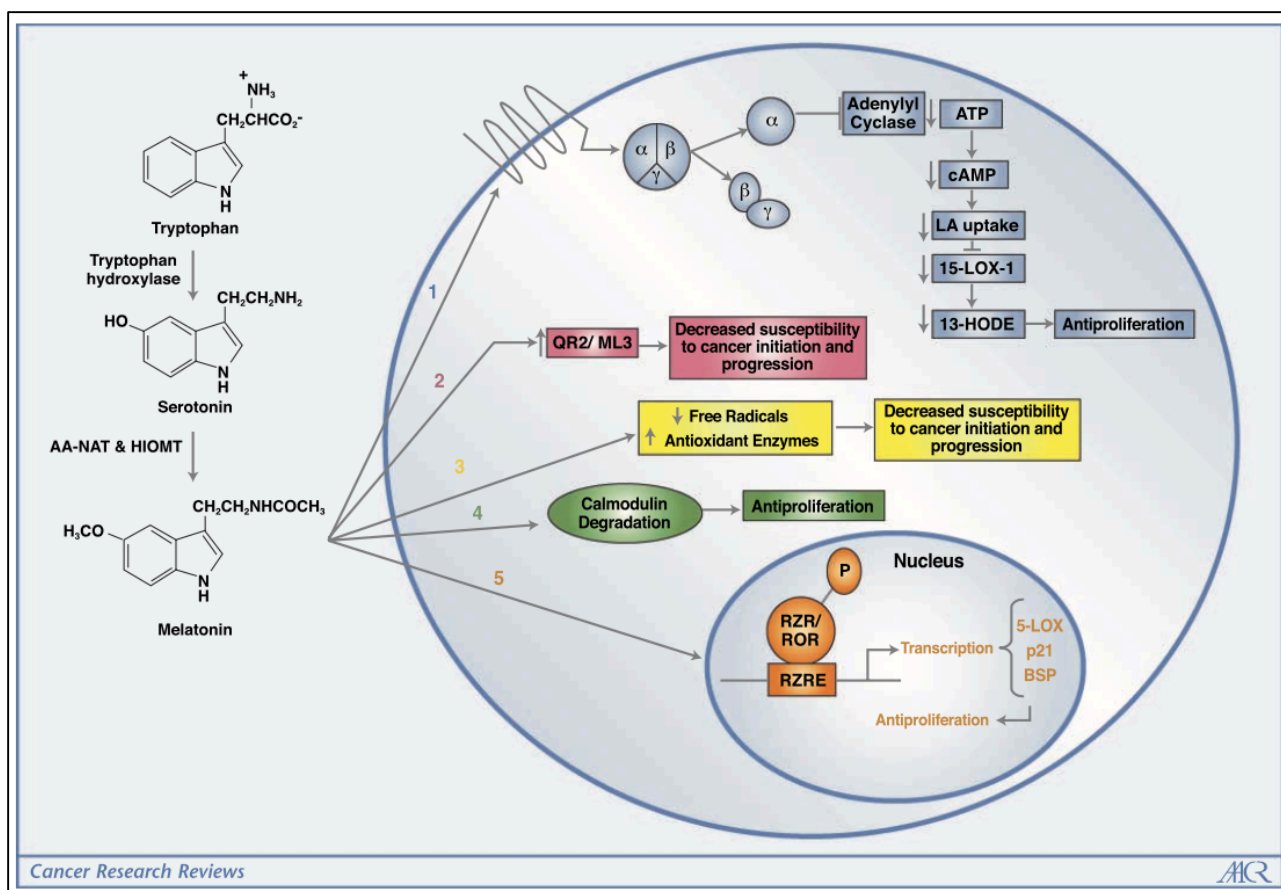


Figure 13 : Synthèse et mécanisme d'action de la mélatonine dans les pathologies cancéreuses. [88]

De plus, l'étude du Dr. Kim suggère le rôle bénéfique de la mélatonine comme traitement adjuvant au traitement anticancéreux classique dans les cancers déficients de cycle cellulaire et régulateur d'apoptose 2 (CCAR2). En effet, la mélatonine pourrait augmenter l'apoptose généré par le stress génotoxique des irradiations UV. [97]

En outre, une autre action bénéfique de la mélatonine se trouve dans les cancers de la peau. En effet, la mélatonine peut réguler les cycles de croissance capillaire et la pigmentation de la peau. Ce n'est pas un hasard que des récepteurs à la mélatonine se localisent dans la peau. La mélatonine aurait une fonction protectrice contre les rayons UV, notamment grâce à son action anti-oxydante. [98] L'étude clinique du Dr. Gonzalez a été menée sur 40 patients atteints de mélanome malin métastatique. La mélatonine est administrée en quatre doses différentes pendant 5 semaines. A l'issue de l'étude, le mélanome est stabilisé chez 6 patients et 30% de réponse globale a été obtenu. [99]

Une augmentation de la prolifération des lymphocytes et de la capacité anticancéreuse des cytokines IL-2 et IL-12 en association avec de la mélatonine quotidiennement dosée à 20 mg est retrouvée. [100]

c) **Recommandations et limites de la mélatonine dans la prise en charge du cancer :**

Par ailleurs, la mélatonine serait un bon adjuvant de la chimiothérapie dans la prise en charge des maladies cancéreuses, pour améliorer la durée et la qualité de vie des patients mais également pour diminuer les effets indésirables de la chimiothérapie, en protégeant les cellules saines des cytotoxiques. Elle augmente l'efficacité de la chimiothérapie en diminuant en même temps sa toxicité, comme la thrombopénie, cardiotoxicité, neurotoxicité, asthénie et stomatites. Il est ainsi judicieux d'administrer de manière concomitante la mélatonine et les traitements anticancéreux la nuit, de façon à avoir des effets bénéfiques maximaux des deux traitements. [101]

Cependant, pour avoir de réels effets dans la prise en charge des cancers, la mélatonine est administrée à de très fortes concentrations (20 à 40 mg), favorisant les effets indésirables. De plus, il n'y a pas d'études sur les effets néfastes de la mélatonine à haute dose sur le long terme, et des études épidémiologiques se contredisent concernant les effets protecteurs de la mélatonine. [102] [103] En effet, des études soutiennent l'effet protecteur de la mélatonine dans la prise en charge du cancer, tandis que d'autres études démontrent que le génotype GG de MTNR1b, codant pour le récepteur MT2 de la mélatonine, augmente de 21 fois le risque accru du cancer de sein par rapport au génotype CC. [104] D'autres études déclarent qu'il n'y a pas de lien entre le niveau de la mélatonine et le risque du cancer de sein. [105]

3.2. Pathologies métaboliques

3.2.1. Diabète

La mélatonine pourrait également avoir un rôle dans le diabète. En effet, un dérèglement de l'horloge circadien et des troubles du sommeil favorise le diabète. Il a été démontré que les travailleurs de nuit ayant un rythme circadien perturbé (un taux de mélatonine diminué), sont plus susceptibles de développer un diabète de type 2. [106]

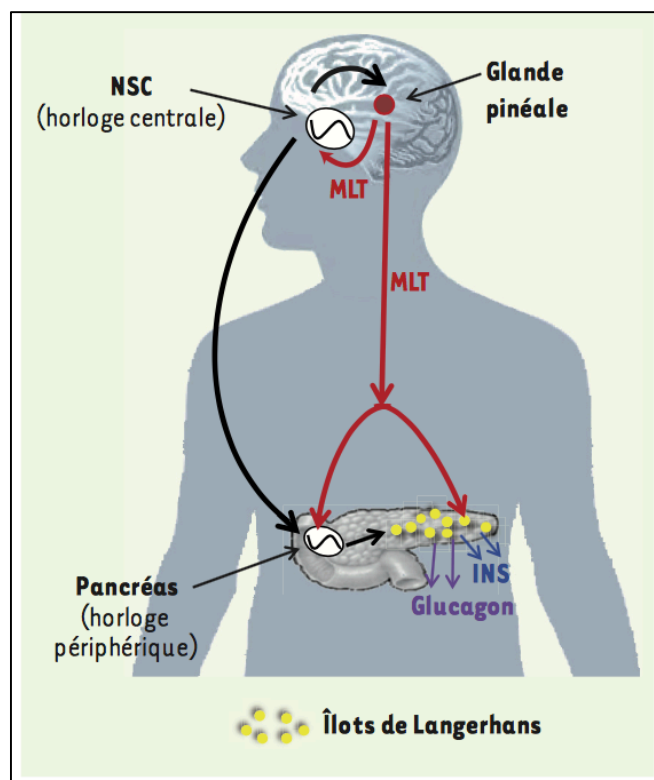


Figure 14 : Représentation schématique des effets possibles de la mélatonine sur les fonctions pancréatiques.

MLT : mélatonine ; INS : Insuline. [107]

De plus, La mélatonine pourrait exercer une action directe sur la régulation de l'homéostasie glucidique, notamment sur la synthèse de l'insuline par les cellules β pancréatiques. Une expression des ARN messager des récepteurs de la mélatonine a été détectée dans les cellules pancréatiques chez des rats et des hommes. [107] [108] Chez des rongeurs, la mélatonine semble diminuer la sécrétion d'insuline, par inhibition de l'AMP et du GMP cyclique. [109] Chez l'homme, la mélatonine semble plutôt augmenter la sécrétion de l'insuline. Il a été démontré que les cellules α des îlots de Langerhans expriment des récepteurs MT1, et par ce fait la mélatonine stimule la sécrétion du glucagon, qui par son effet insulinothèque, stimule à son tour la synthèse de l'insuline. [107]

De plus, il a été mis en évidence que des mutations du récepteur MT2 de la mélatonine pourrait être un facteur de risque du diabète de type 2. En effet, le récepteur MT2 est codé par des variants du gène MTNR1B, dont une mutation aurait un impact sur l'homéostasie glucidique et donc sur la survenue du diabète. Les variants concernés sont rs1387153 et rs10830963. Rappelons que le récepteur MT2 est un récepteur couplé aux protéines G, pouvant réguler différentes voies de signalisation. Une étude a recherché le lien entre les mutants sur les différentes voies de signalisation des récepteurs de protéines G et le risque de diabète, a conclu qu'une mutation sur l'activation des protéines $G_{\alpha i1}$ et $G_{\alpha z}$, en réponse à la mélatonine, entraîneraient plus un risque de diabète que les autres voies de

signalisation. Ainsi, une mutation du gène MTNR1B entraînant un défaut de signalisation peut engendrer la survenue du diabète de type 2. [110] [111]

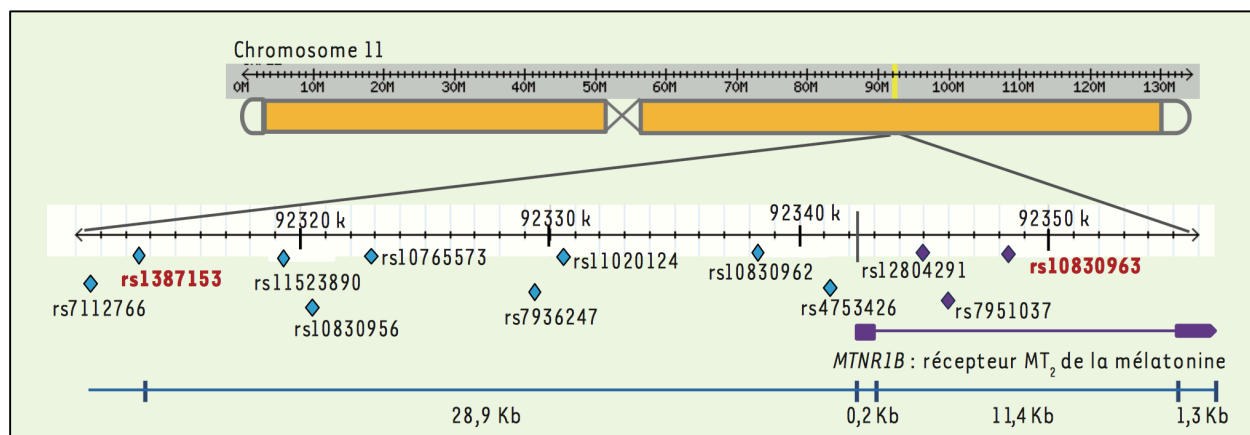


Figure 15 : Schéma du locus MTNR1B et localisation des variants génétiques étudiés.

Les variants dans la région exonique sont marqués avec un losange bleu, et les variants dans la région intronique avec un losange violet. Les deux variants identifiés par les études d'association pangénomique, rs1387153, rs10830963 sont notés en rouge. Les deux exons du gène MTNR1B sont représentés par des rectangle violets. [107]

Cependant, le rôle de la mélatonine sur le diabète de type 2 n'est pas certain malgré ces dernières études. En effet, les études sont faites sur des rongeurs, dont la physiologie diffère de l'homme, même si la mélatonine est sécrétée la nuit pour les deux espèces. La production de l'insuline est inversée : les rongeurs sont actifs la nuit, alors que l'homme est actif le jour. La sécrétion de la mélatonine et de l'insuline sont synchronisées tandis que celles de l'homme sont inversées. La seule étude faite sur l'homme a démontré que la mélatonine a un effet stimulateur de la sécrétion de l'insuline, or c'est pendant le sommeil que nous retrouvons, d'un côté, un taux élevé de la mélatonine et de l'autre côté un taux bas de l'insuline. Ces observations ne sont pas cohérentes et nécessitent d'autres études pour trancher le rôle réel de la mélatonine sur le diabète. De plus, seule le génotype du récepteur MT2 est connu. Des études sur les variants génétiques du gène MTNR1A codant pour le récepteur MT1 doivent être menées afin de mieux connaître le lien entre la mélatonine et le diabète. [106]

3.2.2. Obésité

Une autre propriété pouvant servir de perspective thérapeutique de la mélatonine est l'effet bénéfique sur l'obésité. Comme vu précédemment avec le diabète, la mélatonine pourrait jouer un rôle dans la régulation et la synthèse de l'insuline, grâce à ses récepteurs pancréatiques. En effet, la mélatonine agit en régulant l'expression de GLUT4, via ses récepteurs membranaires couplés à la protéine G. [112]

De plus, la mélatonine est l'élément clé dans la synchronisation de l'horloge circadienne, qui régule tout notre organisme, comme le sommeil, la température corporelle, mais aussi le métabolisme énergétique. Ce métabolisme est divisé en deux temps : [113] [114]

- **L'activité en journée avec l'alimentation** : stockage d'énergie avec une sensibilité forte à l'insuline. Une synthèse de glycogène et une glycolyse sont retrouvées au niveau du foie, avec une sécrétion d'insuline au niveau du pancréas, et une lipogenèse et une production d'adiponectine au niveau des tissus adipeux.
- **Le repos avec le sommeil et le jeun** : utilisation de l'énergie stockée afin de maintenir les processus cellulaires. Il y a une glycogénolyse et une gluconéogenèse au niveau du foie, une lipolyse et une production de leptine au niveau des tissus adipeux, une production de glucagon et une résistance à l'insuline au niveau du pancréas.

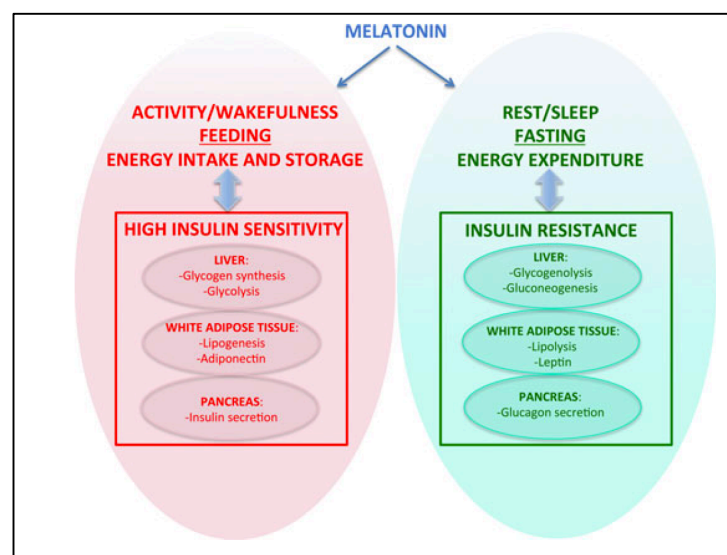


Figure 16 : Mélatonine et la régulation circadienne du métabolisme énergétique. [113]

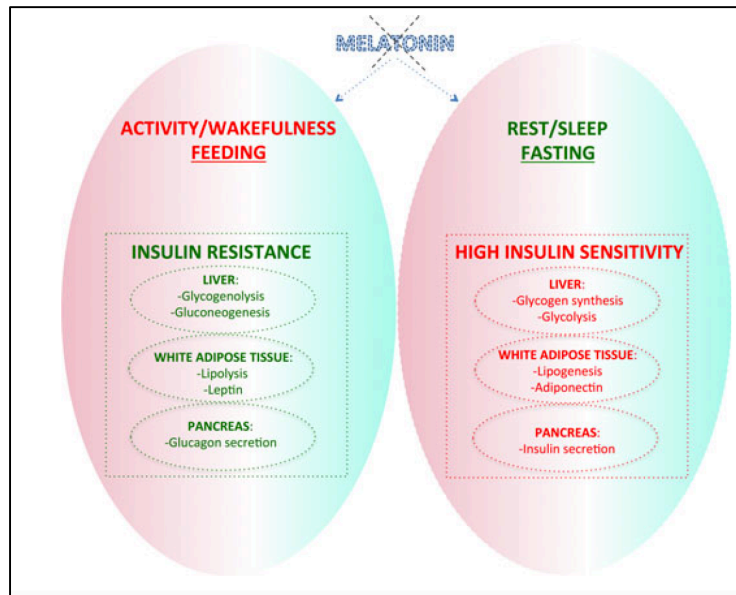


Figure 17 : La désynchronisation circadienne entre le rythme circadien de l'activité avec alimentation et le repos avec jeun causée par un manque de production de la mélatonine. [113]

Cependant, une carence en mélatonine peut conduire à un dysfonctionnement et inverser les métabolismes : [115-120]

- **L'activité en journée avec l'alimentation** : utilisation de l'énergie stockée afin de maintenir les processus cellulaires. Il y a une glycogénolyse et une glucogénèse au niveau du foie, une lipolyse et une production de leptine au niveau des tissus adipeux, une production de glucagon et une résistance à l'insuline au niveau du pancréas.
- **Le repos avec le sommeil et le jeun** : stockage d'énergie avec une sensibilité forte à l'insuline. Une synthèse de glycogène et une glycolyse sont retrouvées au niveau du foie, avec une sécrétion d'insuline au niveau du pancréas, et une lipogénèse et une production d'adiponectine au niveau des tissus adipeux.

Cette hormone permet de créer un équilibre énergétique adéquat, en régulant les dépenses énergétiques par l'activation des tissus adipeux blancs.

Il est dit dans l'article du Dr. Tan qu'une réduction de la mélatonine dans le sang (pendant le vieillissement ou le travail de nuit par exemple) pourrait conduire à une résistance à l'insuline, et donc à l'obésité. Un gain de poids a été observée avec une pinéalectomie chronique, à l'inverse une perte de poids a été observée avec un traitement par la mélatonine. Même lorsque la synthèse naturelle de la mélatonine est intacte, un traitement en supplémentation avec la mélatonine permet de réduire l'obésité. [121]

Enfin, les mêmes observations ont été retrouvées dans une expérimentation sur les animaux vieillissants. Ces animaux en surpoids ont vu leur poids diminuer ainsi qu'une perte de la graisse viscérale intra-abdominale avec l'administration de la mélatonine en continu. Ces effets ont disparu lors de l'arrêt du traitement par mélatonine. [122] [123-126]

3.3. Pathologies psychiatriques

3.3.1. Troubles bipolaires

Il est possible qu'il existe un lien entre le dysfonctionnement du rythme circadien et les troubles bipolaires associés à un mauvais sommeil. Pour rappel, la bipolarité est une maladie mentale chronique, altérant l'humeur et se caractérisant par des alternances de phases euphoriques/maniaques (excès d'humeur et d'énergie) et de phases dépressives (manque d'humeur et d'énergie). Ces phases durent entre quelques jours à quelques mois, ce qui rend le quotidien des patients assez handicapant. Les symptômes de la bipolarité affectent la vie des patients de par leur impact sur les facultés cognitives, en diminuant la mémoire et l'attention, et sur le sommeil. Les patients peuvent souffrir d'insomnie, marquée par les épisodes euphoriques. Ils peuvent également ressentir une fatigue intense. Ces patients souffrent aussi d'instabilité émotionnelle, pouvant se traduire par des comportements colériques et irritables. Ces comportements peuvent conduire donc à de l'anxiété. Le dysfonctionnement du cycle circadien est un des critères de diagnostic du trouble bipolaire étant donné qu'une insomnie est retrouvée dans la phase dépressive, et une réduction de besoin du sommeil est retrouvé dans la phase maniaque [127][128-131]. De plus, les patients atteints de troubles bipolaires en rémission souffrent plus de troubles du sommeil que les sujets sains [132].

Par ailleurs, des dysfonctionnements de la synthèse de la mélatonine ont été retrouvés chez des patients bipolaires. Durant la phase maniaque, Dr. Rocha a retrouvé une hypersécrétion de la mélatonine en journée et en début de soirée chez les patients impliqués [132], alors que d'autres études soulignent plutôt une hyposécrétion de la mélatonine, dans les phases dépressives et maniaques. [133-137] Aucune anomalie anatomique de la glande pinéale a été observée. Cependant au niveau génétique, il existe un polymorphisme commun rs4446909, situé sur le promoteur de l'acétylserotonine-O-méthyltransferase, codant pour une enzyme ayant un rôle dans la sécrétion de la mélatonine. Ce polymorphisme réduit la transcription et l'activité de l'ASMT, entraînant ainsi une diminution de la mélatonine, ainsi que des troubles du sommeil et des perturbations du rythme circadien évalués avec l'actigraphie. [138][139]

De plus, au niveau moléculaire, l'activité de la mélatonine est en lien avec des systèmes neurotransmetteurs des troubles bipolaires, en régulant leurs rythmes circadiens. Elle pourrait stabiliser

Hun Jade | Face à l'émergence des nouvelles perspectives
de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

les troubles bipolaires en régulant les systèmes neurotransmetteurs agissant dans ces troubles. Les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique sont impliqués dans la régulation de l'humeur, et leurs métabolismes (synthèse et catabolisme) dépendant du cycle circadien médié par la mélatonine. [140] La mélatonine étant issue du catabolisme de la sérotonine, des précurseurs de la sérotonine, comme le tryptophane et l'acide 5-hydroxy-indole acétique, suivent le rythme circadien. De cette façon, la concentration de tryptophane s'élève la nuit et baisse la journée. [141] Des doses thérapeutiques de la mélatonine inhibe la recapture de la sérotonine dans des plaquettes [142]. La dopamine a un rôle de messenger chimique dans la perception de la lumière sur la rétine, et donc est impliquée dans les rythmes circadiens. [143] La transmission noradrénergique possède un rôle dans la synthèse de la mélatonine au niveau pinéale. Le lien entre l'activité des récepteurs β -adrénergiques et les taux maximaux de la mélatonine et de l'AANAT, son enzyme de synthèse, a été observé. [144][145]

L'intérêt pour la mélatonine dans la prise en charge des troubles bipolaires a commencé en 1997, avec l'étude du Dr. Robertson expérimentant l'efficacité de la mélatonine à 3 mg comme seul traitement, sur un enfant de 10 ans souffrant de troubles bipolaires et d'insomnies sévères antérieurement traité par des stabilisateurs de l'humeur comme le lithium, l'acide valproïque et la carbamazépine. La dose est augmentée de façon progressive pour arriver à 6 mg à 12 mg de mélatonine. Cette étude a souligné une réduction des manifestations psychiatriques et des troubles du sommeil avec l'administration seule de la mélatonine. [146] Le Dr. Nierenberg a démontré l'efficacité d'un traitement adjuvant par 3 mg de mélatonine en association avec du buspirone 5 mg et bupropion 75 mg, en plus du lithium et à la lamotrigine dans la prise en charge de la phase dépressive des troubles bipolaires, dans son étude de 2009. [147]

Cependant les preuves sont insuffisantes pour inclure systématiquement la mélatonine dans la prise en charge des troubles bipolaires, malgré des études encourageantes. La mélatonine reste tout de même une molécule intéressante dans la prise en charge des troubles bipolaires avec des troubles du sommeil.

Enfin, la Société Française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS) a établi des recommandations d'utilisation de la mélatonine sur les pathologies psychotiques après une conférence de consensus avec de 11 experts scientifiques. Ils s'appuient sur une recherche de littérature scientifique avec l'utilisation de PubMed, analysant des études et articles scientifiques sur les effets de la mélatonine sur les troubles psychiatriques datant jusqu'en novembre 2017. Les recommandations et avis des experts sur l'utilisation de la mélatonine dans les troubles bipolaires sont les suivants :

- Utilisation de la mélatonine, à libération immédiate ou libération prolongée, comme traitement adjuvant contre des symptômes d'insomnie chez des sujets adultes durant l'épisode dépressif

grade C et l'épisode maniaque grade B. Elle peut être utilisée chez l'enfant durant l'épisode maniaque de grade C.

- L'utilisation de la mélatonine à libération prolongée peut diminuer la pression diastolique et réduit la prise de poids chez des sujets atteints de troubles bipolaires. Cependant, face à l'absence de l'évaluation du risque cardiovasculaire, il n'est pas recommandé d'utiliser la mélatonine pour le traitement du syndrome métabolique. [148]

3.3.2. Schizophrénie

Il existe moins d'études sur le lien entre le rythme circadien et la schizophrénie que les troubles bipolaires. Pour rappel, la schizophrénie est une maladie psychiatrique, caractérisée par des troubles psychotiques très variés comme les hallucinations et les délires, mais aussi des difficultés cognitives pouvant entraîner le retrait social. De plus, les patients schizophrènes se plaignent souvent des troubles du sommeil et consultent la plupart du temps pour cette cause. [149]

Il y a deux formes de perturbations du cycle veille/sommeil : [149]

- Les formes paranoïdes : troubles du sommeil importants avec des réveils fréquents, réduction du temps de sommeil et difficulté à l'endormissement,
- Les formes déficitaires : clinophilie, refus de contact, comportements bizarres, retrait autistique et fonds délirants. Le temps de sommeil est augmenté.

Par ailleurs, la concentration de la mélatonine semble être très perturbée chez des patients atteints de schizophrénie, avec une diminution du pic nocturne et des taux plasmatiques et urinaires. [150][151] Des études ont démontré une amélioration significative du sommeil chez des patients schizophrènes sous mélatonine, cependant le rôle de cette hormone ne se limite qu'aux troubles du sommeil et non aux symptômes psychiques de la maladie. [152][153]

La SFRMS a recensé des études randomisées contrôlées et a trouvé d'autres indications de la mélatonine chez le schizophrène comme : [148]

- Traitement dans le sevrage des benzodiazépines
- Les dyskinésies tardives
- Le syndrome métabolique

Dans une étude du Dr. Baandrup, la mélatonine a été administré à 2 mg en LP afin d'étudier son effet dans le sevrage des benzodiazépines, sur 76 patients. Il a été conclu qu'il n'y a pas d'effets significatifs

dans le sevrage des benzodiazépines, mais la mélatonine peut aider à lutter contre les troubles du sommeil lors de ce sevrage. [154][155]

Ayant des propriétés anti-oxydantes sur les neurones dopaminergiques, la mélatonine a aussi été étudiée pour les dyskinésies tardives chez les patients schizophrènes, traités par neuroleptiques de 1^{ère} génération, par deux études randomisées contrôlées sur 19 et 22 patients du Dr. Shamir. Seule une étude sur les deux a pu conclure positivement sur les effets de la mélatonine sur les dyskinésies. [156] [157]

Enfin, la mélatonine a aussi été étudiée dans le syndrome métabolique des patients schizophrènes dans 3 essais randomisés sur 11, 24, et 44 patients. Pour rappel, les traitements antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie favorisent le syndrome métabolique. [158] L'étude du Dr. Romo-Nava n'a pas démontré des effets positifs de la mélatonine, administrée à 5 mg en libération immédiate sur 8 semaines, sur le syndrome métabolique du schizophrène. [159] Les deux autres études ont conclu que 3 mg de mélatonine en libération immédiate et 8 mg de ramelteon administrés sur 8 semaines sont efficaces dans le syndrome métabolique. [160] [161]

Au regard de toutes ces études, la SFMFS a établi des recommandations d'utilisation de la mélatonine après une conférence de consensus par une équipe d'experts. Ces recommandations sont : [148]

- L'administration de la mélatonine en libération immédiate est possible pour traiter l'insomnie chez des patients schizophrènes.
- L'administration de la mélatonine n'est pas recommandée dans le sevrage des benzodiazépines, pour traiter des dyskinésies tardives et le syndrome métabolique chez les patients schizophrènes.

3.3.3. Troubles dépressifs

La mélatonine a été étudiée dans de nombreuses recherches sur ses propriétés et son rôle possible dans des pathologies type troubles de l'humeur. En effet, comme évoqué précédemment, la mélatonine semble améliorer la phase dépressive dans les troubles bipolaires. Une diminution du pic vespéral une avance de phase de la mélatonine a été démontrée chez des patients atteints de dépression. [162]

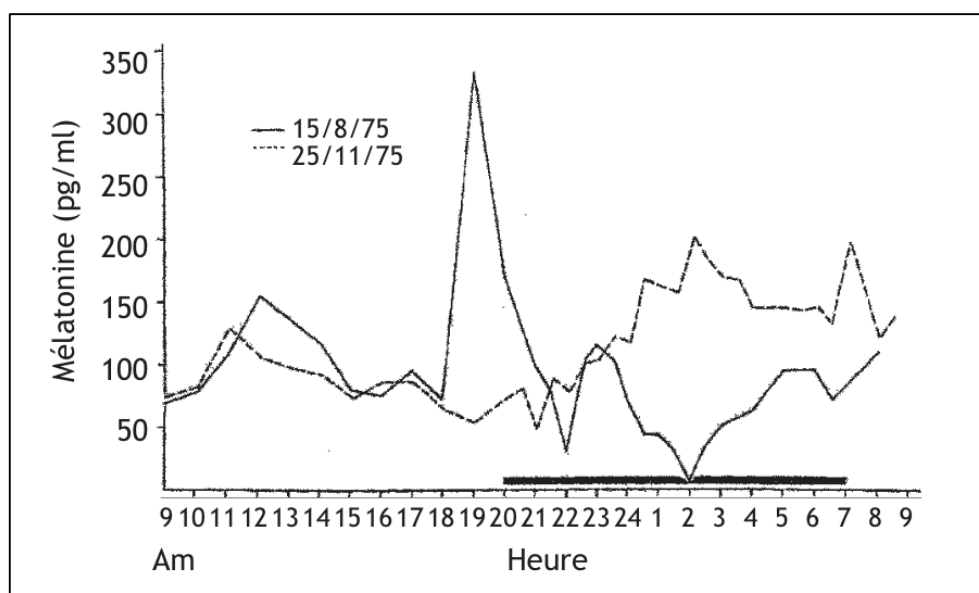


Figure 18 : Anomalies du rythme circadien de la mélatonine dans la dépression. [163]

De plus, l'étude randomisée contrôlée sur un petit échantillon du Dr Dolberg a démontré l'intérêt de la mélatonine comme traitement adjuvant des troubles du sommeil chez des patients dépressifs, traités par un antidépresseur. Cependant, aucune propriété antidépressive n'a été révélée. [164]

En outre, un traitement avec 6 mg de mélatonine en adjuvant chez des patients dépressifs, traités par un antidépresseur, souffrant de troubles de sommeil a été étudié dans l'essai randomisé en double aveugle du Dr. Serfaty. Les patients ont montré une amélioration des symptômes dépressifs et une meilleure qualité de sommeil, cependant le lien avec la mélatonine n'a pas été prouvée. [165]

L'équipe d'experts de la SFRMS recommande [148] :

- L'utilisation de la mélatonine dans le traitement adjuvant des symptômes d'insomnies chez des patients atteints de dépression dans l'épisode dépressif caractérisé de grade B.
- L'utilisation de la mélatonine dans le traitement des symptômes dépressifs n'est pas recommandée.

3.4. Autres pathologies

3.4.1. Glaucome

La mélatonine pourrait être prometteuse dans la pathologie de glaucome. Pour rappel, le glaucome est une pathologie oculaire pouvant entraîner une cécité. Il se manifeste suite à une perte de cellules ganglionnaires rétiniennes et une atteinte de la tête du nerf optique. Le principal facteur de risque du glaucome à angle ouvert est l'hypertension oculaire. [166]

De plus, la rétine possède des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine, et il semblerait qu'une perte de fonctionnement du récepteur MT1 aurait un impact sur le glaucome et qu'une supplémentation en mélatonine réduirait la pression intraoculaire. [168] En effet, une étude a démontré que les souris dépourvus de récepteurs MT1 ont une pression intra-oculaire plus élevée la nuit que les souris sauvages ou les souris dépourvus de récepteurs MT2. [167] Ces observations suggèrent que la mélatonine régule la pression oculaire et qu'elle peut être utilisée dans la prise en charge du glaucome.

Dans le glaucome, une augmentation de la concentration rétinienne de glutamate, de monoxyde d'azote et des dommages oxydatifs a été observée. Le niveau rétinien du GABA est quant à lui diminué. La mélatonine régule de façon opposée ces taux en abaissant le taux du glutamate, du monoxyde d'azote et des dommages oxydatifs, et en augmentant le taux du GABA. [168]

	Glaucome	Mélatonine
Glutamate	↑	↓
Monoxyde d'azote	↑	↓
GABA	↓	↑
Dommages oxydatifs	↑	↓

Figure 19 : Représentation schématique des niveaux rétiens de glutamate, de monoxyde d'azote, de GABA et des dommages oxydatifs et leur modulation par le glaucome, et la mélatonine. [168]

La mélatonine et ses récepteurs pourraient jouer un rôle pharmacologique dans la régulation de la pression oculaire. Les récepteurs MT1 se trouvant dans les corps ciliaires, une fois stimulés permettent de diminuer la production de l'humeur aqueuse et ainsi diminuer la pression intra-oculaire. Les mêmes récepteurs se trouvent aussi dans les cellules ganglionnaires rétiennes, et permettent de réduire le stress oxydatif et augmentent la viabilité des cellules. [169]

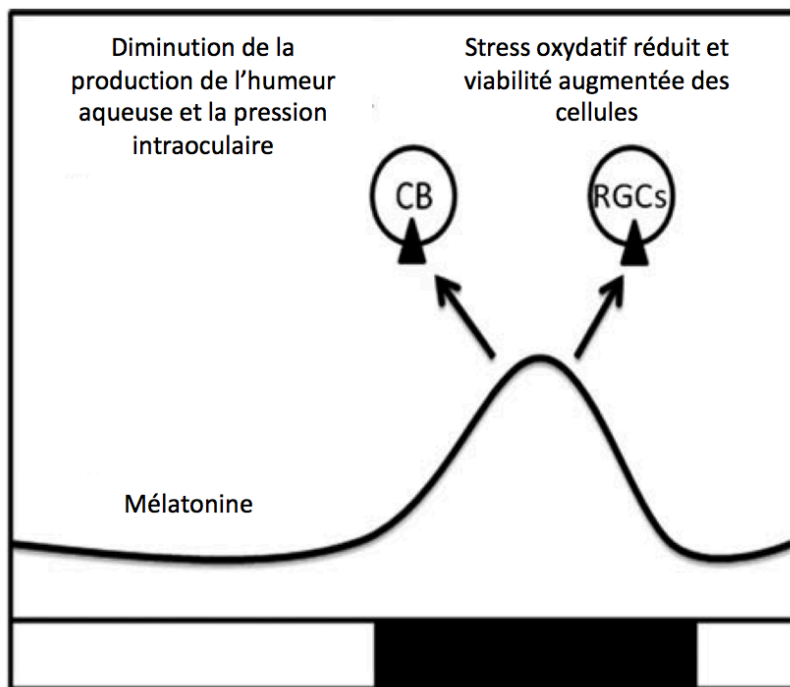


Figure 20 : Schéma illustrant le rôle hypothétique de la mélatonine et du récepteur MT1 dans la pathogenèse du glaucome. Des niveaux accrus de mélatonine pendant la nuit (ligne noire) activent les récepteurs MT1 (triangles noirs) situés dans le corps ciliaire (CB) pour réduire la production d'humeur aqueuse et par conséquent la pression intraoculaire. [169]

3.4.2. COVID

Une autre perspective thérapeutique supposée de la mélatonine est son rôle bénéfique dans l'infection du SRAS-Cov-2 dans le contexte actuel de pandémie. En effet, comme évoqué précédemment, la mélatonine dispose des propriétés anti-inflammatoires, antioxydants et immunomodulatrices qui pourraient aider l'organisme à lutter contre le virus. Des études ont démontré que le taux de la mélatonine diminue avec l'âge en étudiant sur des sujets, en étudiant des tranches d'âge aller de 1-3 ans à 90-92 ans. En effet, les sujets jeunes semblent avoir une sécrétion plus importante en mélatonine que les sujets plus âgés. [170][171] Aujourd'hui, nous savons que l'âge avancée est un facteur de risque dans l'infection du SRAS-Cov-2 avec des formes graves et une mortalité plus élevée [172]. De ce fait, une corrélation peut être établie entre le taux diminué de la mélatonine et le risque plus élevé d'avoir des formes graves liées à l'infection à la COVID-19 chez les sujets âgés.

a) Propriétés anti-oxydantes :

La mélatonine pourrait réduire le stress oxydatif lié à l'infection virale. En effet, les infections liées au coronavirus créent un stress oxydatif avec des taux élevés des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et une expression plus élevée de PLA2G2D. [173] Cette expression réduit les propriétés antivirales de

l'immunité, rendant le virus plus mortel. De plus, contrairement à la synthèse de la mélatonine, l'expression de PLA2G2D augmente avec l'âge. [175]

La mélatonine dispose de puissantes propriétés antioxydants et peut lier jusqu'à 10 radicaux libres par molécules, face aux autres antioxydants comme les vitamines C et E qui peuvent lier qu'un seul radical libre. [176] La mélatonine a donc la capacité d'accroître l'activité de la superoxyde dismutase, de la glutathion peroxydase, de la réductase et de la catalase. [177-180]

b) Propriétés anti-inflammatoires

De plus, la mélatonine pourrait réduire l'inflammation liée à l'infection du coronavirus. [173] [181] En effet des chercheurs suggèrent que le SRAS-Cov-2 peut provoquer une maladie pulmonaire avec un mort cellulaire rapide, la pyroptose. [182] Cette pyroptose peut entraîner une lymphopénie, réduisant l'efficacité du système immunitaire. [183] De plus, l'effet anti-inflammatoire de la mélatonine s'explique notamment par l'inhibition de l'inflammasome NLRP3 [184], responsable de la réponse inflammatoire et la libération des cytokines pro-inflammatoires tels que IL-1 β et IL-18. Les propriétés anti-inflammatoires de la mélatonine ont été retenues dans d'autres études notamment pour inhiber la pyroptose et traiter des pathologies associées. [185]

c) Rôle dans l'immunomodulation

Le système immunitaire suit ses propres rythmes comme le système neuroendocrinien. La libération nocturne de la mélatonine est rythmée avec le pic de prolifération des cellules immunitaires permettant la différenciation ultérieure en granulocytes et en macrophages, [186] [187] et augmente en même temps que l'activité phagocytaire. [188] Une privation de sommeil entraîne une augmentation importante des éléments pro-inflammatoire comme l'augmentation de l'expression d'ARNm de la cytokine IL-1 β , l'augmentation du nombre de récepteurs IL-6 et TNF-alpha [189] [190] [191] et la diminution du taux d'IL-10 anti-inflammatoires [192]. Il a été démontré que les sujets souffrant de troubles du sommeil et immunisés contre le virus de la grippe A ont un taux moins important d'anticorps que ceux qui ont un bon sommeil. [193] Ainsi, une supplémentation de la mélatonine pour restaurer le sommeil peut aider le système immunitaire à lutter contre la COVID-19.

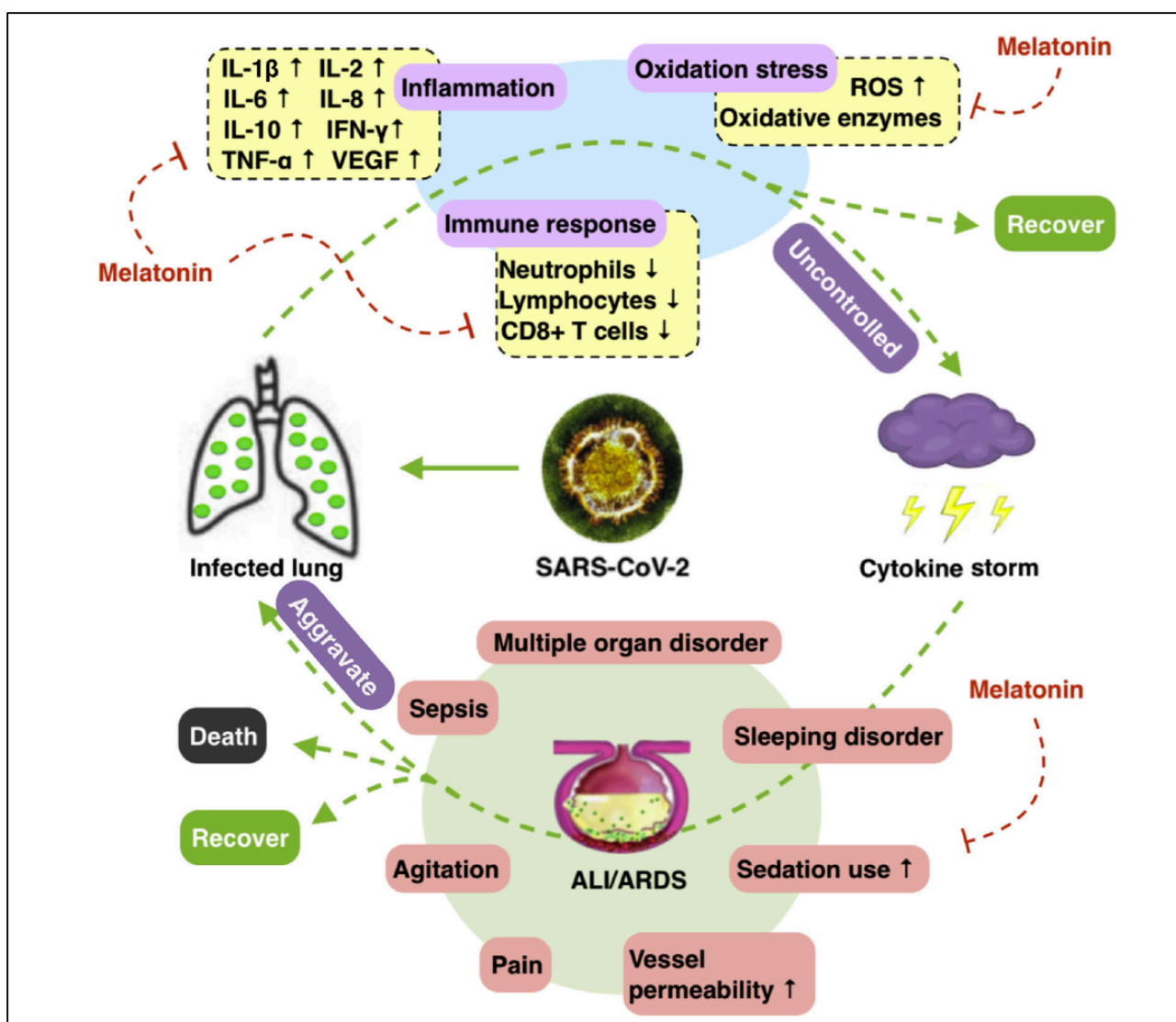


Figure 21 : Pathogenèse de la COVID-19 et effets potentiels de la mélatonine. [181]

La mélatonine pourrait donc être proposée comme traitement adjuvant dans la prise en charge des patients touchés par la COVID-19, sous réserve d'avoir des études plus approfondies.

4. Le rôle du pharmacien d'officine face aux déviations d'usage de la mélatonine

Le pharmacien d'officine est le premier professionnel de santé à détecter les déviations d'usage de la mélatonine, du fait de son statut de complément alimentaire et du fait qu'elle se trouve dans les rayons en vente libre de toutes les pharmacies. Pour rappel, la mélatonine présente de nombreux effets indésirables pouvant être graves comme des infections, des troubles hématologiques et cardiovasculaires. Dans cette troisième et dernière partie, des cas de comptoirs ont été créés avec des conseils associés afin d'aider le pharmacien d'officine à mieux gérer les déviations d'usage de la mélatonine au comptoir.

4.1. Cas de comptoirs

4.1.1. Cas 1

a) Scénario

Un patient, connu dans la pharmacie pour avoir le diabète de type 2, vient demander conseil au pharmacien car il a vu sur internet que la mélatonine peut aider à équilibrer son diabète. Il aimerait partir sur des produits « naturels » et lui dit qu'il a entendu dire que la mélatonine ne présente pas d'effets indésirables.

b) Conduite à tenir et conseils associés

Le pharmacien doit poser des questions au patient :

- Avez-vous des allergies ?
- Avez-vous d'autres maladies chroniques ?
- Comment est votre diabète ?
- Avez-vous déjà consommé de la mélatonine auparavant ?

Dans ce cas précis, le pharmacien a un rôle important sur la sensibilisation des effets indésirables de la mélatonine. La mélatonine n'est pas sans danger malgré le fait que ce soit une hormone naturelle et qu'on peut en trouver dans de nombreuses spécialités comme compléments alimentaires. L'utilisation déviée de la mélatonine peut entraîner de nombreux effets indésirables, tels que des troubles du système nerveux, des troubles hématologiques, des infections type herpès zona, et des troubles cardio-vasculaires.

Il doit expliquer au patient de l'usage détourné de la mélatonine pour le diabète, et qu'il manque des études concrètes pour réellement peser les bénéfices/risques de cette hormone dans la prise en charge du diabète. Si le diabète du patient est déséquilibré, il est plus judicieux de trouver la cause de ce déséquilibre, au cours d'un bilan partagé de médication ou pourquoi pas faire une éducation thérapeutique du patient diabétique. Dans tous les cas, il faut informer le médecin traitant.

4.1.2. Cas 2

a) Scénario

Une patiente vous montre une ordonnance d'une préparation magistrale de mélatonine pour une posologie de 20 mg par jour. Elle a un cancer du sein et ne se plaint pas de troubles de sommeil. Elle vous explique ensuite que son médecin veut lui mettre un traitement adjuvant contre son cancer par la mélatonine pour ses propriétés anti-oxydantes.

b) Conduite à tenir et conseils associés

Premièrement, le pharmacien doit poser les questions suivantes :

- Avez-vous des allergies ?
- Avez-vous d'autres maladies chroniques ?
- Avez-vous déjà consommé de la mélatonine auparavant ?
- Sous quel traitement anti-cancéreux êtes-vous ?

Dans ce cas précis, il s'agit d'une indication hors AMM avec une posologie très élevée par rapport aux recommandations. Les responsabilités pénales et civiles sont engagées en tant que pharmacien pour cette dispensation. Contacter le médecin prescripteur serait un bon réflexe ici pour discuter avec lui de l'intérêt du traitement, ainsi que les bénéfices/risques.

Pour rappel, la posologie maximale autorisée pour la mélatonine et ayant une AMM est de 2 mg par jour. Ici, la posologie prescrite est multipliée par 10 par rapport à la dose recommandée. Cette posologie possède un risque élevé d'effets indésirables. A cette dose, les effets indésirables pouvant être retrouvés sont les céphalées (maux de tête, vertiges, nausées), somnolence et fatigue, effets gastroentérologiques, cardiovasculaires, neurologiques, dermato-allergologiques, effets immunomodulateurs sur les maladies auto-immunes ou inflammatoires, etc...

Le pharmacien peut refuser la dispensation, s'il juge que cela pourrait nuire la santé de la patiente, tout en expliquant et argumentant son choix au médecin et à la patiente.

4.1.3. Cas 3

a) Scénario

Une patiente, maman de deux enfants, vient vous voir car elle aimerait acheter des gommes de mélatonine pour ses enfants et des comprimés de mélatonine pour elle et son mari. Après avoir parlé avec elle, elle vous explique qu'elle a entendu dire que la mélatonine peut aider pour lutter contre la COVID-19. Elle est sous immunosuppresseur et ne veut pas prendre de risques.

b) Conduite à tenir et conseils associés

Premièrement, le pharmacien doit poser les questions suivantes :

- Avez-vous des allergies ?
- Avez-vous d'autres maladies chroniques ?
- Avez-vous déjà consommé de la mélatonine auparavant ?
- Sous quel traitement immunosuppresseur êtes-vous ?

Hun Jade | Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

Le réflexe ici est de rappeler à la patiente que la mélatonine ne possède pas d'indication pour la prévention de l'infection au SARS-Cov19, et qu'il n'y a pas assez d'études pour prouver réellement son efficacité et ses bénéfices/risques. De plus, selon l'avis de l'ANSES sur les risques de la consommation des compléments alimentaires à base de mélatonine, l'utilisation de cette hormone est déconseillée pour les sujets atteints de maladies auto-immunes donc un traitement par immunosuppresseur est nécessaire.

En effet, la mélatonine possède des effets immuno-modulateurs, elle exerce ses propriétés en régulant les différents niveaux du système immunitaire, notamment le maintien de la prolifération des cellules immunocompétentes et renforcer la production des cytokines.

Le pharmacien peut sensibiliser sur l'importance du vaccin anti-COVID dans son cas, et vérifier si elle a eu les doses nécessaires. Si la patiente tient à avoir des compléments alimentaires pour maintenir son système immunitaire, le pharmacien peut lui proposer des compléments alimentaires avec des vitamines (A B, D et C, acide folique) et des minéraux (zinc). Un rappel sur l'importance de garder le masque dans les lieux publics non aérés et le lavage régulier des mains peut être fait.

4.1.4. Cas 4

a) Scénario

Une patiente en surpoids passe à la pharmacie chercher 3 boîtes de compléments à base de mélatonine. En regardant son dossier pharmaceutique, vous remarquez qu'elle a déjà pris 3 boîtes il y a 2 semaines. Elle vous dit avoir des troubles de sommeil et aime bien en avoir en stock.

b) Conduite à tenir et conseils associés

Premièrement le pharmacien doit poser les questions suivantes :

- Avez-vous des allergies ?
- Combien de dose de mélatonine consommez-vous par jour ?
- Avez-vous appliqué les règles hygiéno-diététiques du sommeil pour traiter vos troubles du sommeil ?
- Avez-vous des traitements chroniques ?

Ici, le risque est la déviation d'usage thérapeutique de la mélatonine pour maigrir. En effet, des études ont montré l'efficacité de la mélatonine dans la perte de poids chez des sujets obèses, en régulant les récepteurs membranaires couplés à la protéine G pancréatiques, et donc en régulant la synthèse de

l'insuline. Il est important de rappeler que la mélatonine n'est pas sans danger, surtout si la dose administrée dépasse les doses recommandées.

Il est nécessaire d'en parler au médecin traitant ou au pharmacien avant de détourner l'usage normal de l'hormone. Pour la perte de poids, d'autres solutions existent comme un régime diététique, associé à de l'activité physique, et dans ce cas, il faut orienter la patiente vers un spécialiste comme un nutritionniste.

Le rôle du dossier pharmaceutique est très important dans ce cas. Il permet la traçabilité des traitements chroniques mais également des traitements, compléments alimentaires donnés en conseil au comptoir. Il faut toujours penser à proposer sa création aux patients et l'alimenter, même pour des produits pris en conseil, sans ordonnance.

4.1.5. Cas 5

a) Scénario

Une patiente vient demander conseil pour son fils, connu à la pharmacie pour son traitement antidépresseur et asthmatique. Elle s'est renseignée sur internet des effets bénéfiques de la mélatonine pour la dépression de son fils, qui en plus a des troubles du sommeil. Elle vous demande la dose quotidienne à prendre pour avoir une efficacité.

b) Conduite à tenir et conseils associés

Premièrement le pharmacien doit poser les questions suivantes :

- Votre fils a-t-il des allergies ?
- Son asthme est-il contrôlé ?
- A-t-il déjà consommé de la mélatonine auparavant ?
- A-t-il appliqué les règles hygiéno-diététiques du sommeil pour traiter ses troubles du sommeil ?
- A-t-il d'autres traitements chroniques ?

Selon l'avis de l'ANSES, la consommation de la mélatonine est déconseillée pour les patients épileptiques, asthmatiques, dépressifs, ou/et ayant une maladie auto-immune. Cependant selon les recommandations de la SFRMS, l'utilisation de la mélatonine est recommandée dans la prise en charge de l'insomnie chez des sujets dépressifs. Cela semble contradictoire, et nécessite plus de recherches et d'études cliniques afin d'évaluer le lien de la mélatonine et la dépression.

Ici, le patient est asthmatique en plus d'avoir des troubles dépressifs, il serait plus prudent de déconseiller l'usage de la mélatonine, au vu des effets indésirables déclarés faisant avis d'une alerte de la nutrivigilance.

Il serait plus judicieux de proposer des compléments alimentaires à base de plantes ayant des effets bénéfiques démontrés par des études et ayant un usage traditionnel ou bien établi comme le safran, la griffonia. Les troubles du sommeil peuvent être aussi pris en charge par la phytothérapie comme des spécialités à base de Valériane, Passiflore, ou encore aubépine. Attention cependant quant au choix des spécialités car beaucoup sont en association avec la mélatonine.

4.2. Arbre décisionnel

Ceci est une proposition d'outil qui permet d'aider les pharmaciens d'officine à décider la démarche à suivre en cas de demande de mélatonine au comptoir, en automédication ou sur prescription médicale.

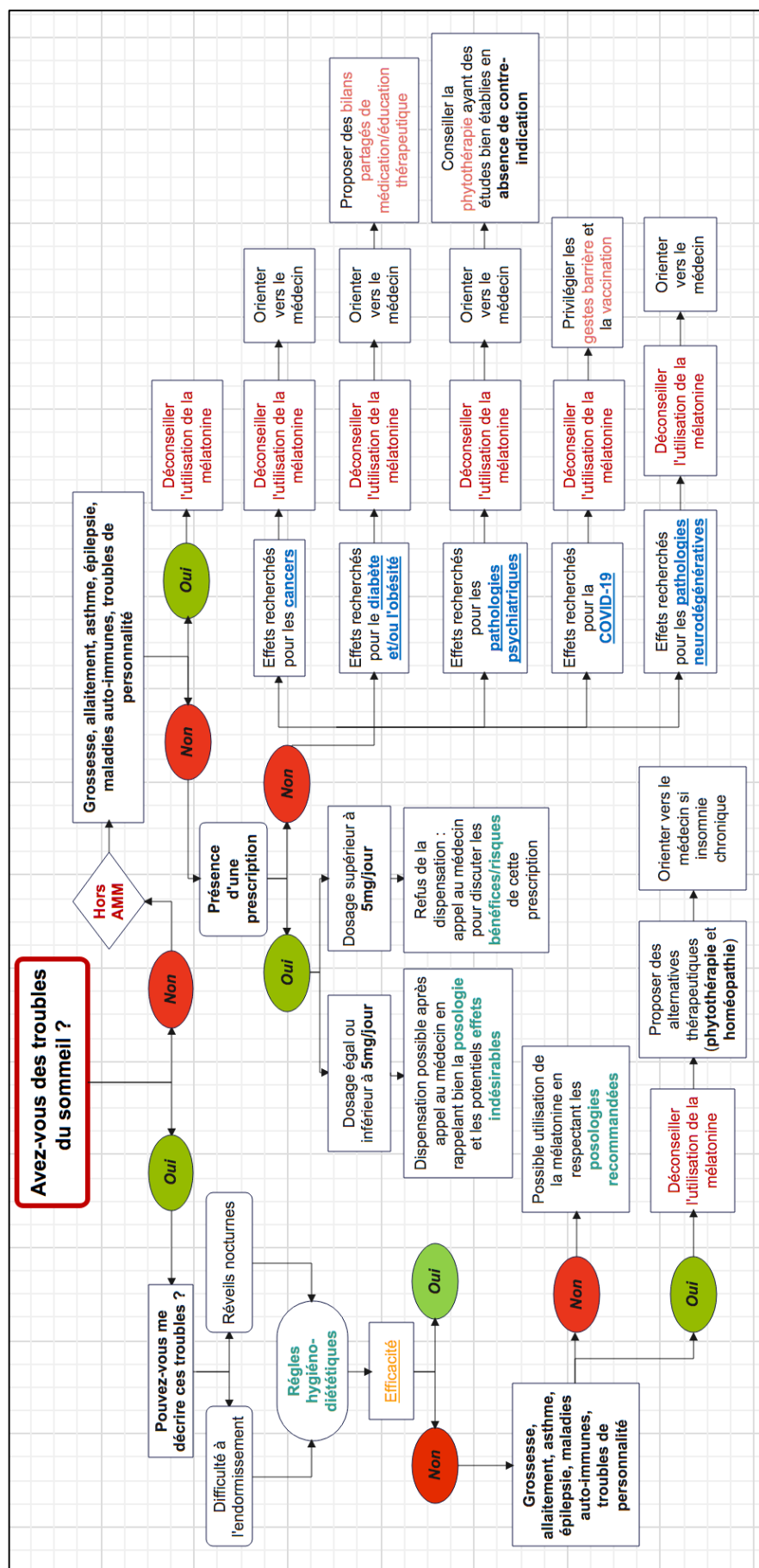


Figure 22 : Arbre décisionnel pour la dispensation des spécialités contenant de la mélatonine

Hun Jade | Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

Conclusion

La mélatonine, ou l'hormone du sommeil est largement utilisée à nos jours pour traiter les troubles du sommeil. Elle est retrouvée dans les spécialités médicamenteuses et dans un large panel de compléments alimentaires. Elle peut aussi être prescrite sur des ordonnances de préparation magistrale. Son statut réglementaire est assez particulier : dosée à 2mg, la mélatonine devient un médicament qui nécessite la présentation d'une ordonnance pour la délivrance. En dessous de 2 mg, elle devient un complément alimentaire et peut être vendue dans les rayons de vente libre en pharmacie.

Cependant, des études ont démontré que la mélatonine peut jouer un rôle dans d'autres maladies et de nouvelles perspectives thérapeutiques commencent à émerger. Selon ces études, la mélatonine posséderait des propriétés anti-oxydantes pouvant être bénéfiques dans des maladies liées à la vieillesse comme l'Alzheimer, le Parkinson et le Glaucome. Elle pourrait également aider la prise en charge des pathologies cancéreuses et les maladies psychiatriques comme les troubles bipolaires, la dépression et la schizophrénie. Enfin, de nouvelles études s'intéressent sur son rôle dans la prise en charge et la prévention à l'infection de la COVID-19.

Le pharmacien a un rôle important quant à la délivrance des médicaments ou compléments alimentaires à base de mélatonine. Il doit poser les bonnes questions afin d'identifier le réel besoin des patients et donner des conseils appropriés. Il doit rester vigilant quant aux effets indésirables de la mélatonine et doit informer le patient de la bonne utilisation des médicaments et compléments alimentaires à base de mélatonine afin d'éviter ces effets indésirables. Un usage détourné de la mélatonine favorise les effets indésirables. Pour le moment, la seule indication reconnue et ayant une AMM de la mélatonine est les troubles du sommeil. Mais le pharmacien peut être confronté aux demandes d'usage dévié de la mélatonine pour d'autres pathologies, comme illustrent les cas de comptoir présentés dans la troisième partie.

Bibliographie

- [1] Inserm. Insomnie, un trouble neurobiologique et psychologique, [en ligne], consulté le 7 juillet 2021. Disponible : <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>.
- [2] Lerner, A. B. Case, J. D. Takahashi, Y. Lee, T. H. Mori, W. Isolation of melatonin, a pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* [en ligne] 1958 [consulté le 7 juillet 2021], 80 (10), 2587. Disponible : <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01543a060>
- [3] C. De Jaeger. Les techniques de lutte contre le vieillissement. 5ème édition. Presses Universitaires de France, 2012. 128 p.
- [4] Valdes-Socin H. Mélatonine, hormone de l'obscurité. *Endocrinologie* [en ligne]. 2019 [consulté le 21 juillet 2021] ; page 27. Disponible : <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/242675/6/Melatonine1-Tempo%20Médical%202019.pdf>
- [5] F. Anton-Tay. J.L Diaz. A. Fernandez-Guardiola. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implication. *Life Sciences* [en ligne]. 1971 [consulté le 21 juillet 2021], volume 10, Issue 15, part 1, 841-850. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/002432057190155X?via%3Dihub>
- [6] Y. Touitou. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. *Endocrinologie-Nutrition* [en ligne]. Janvier 2008 [consulté le 21 juillet 2021]. Volume 5(2), 1-7. Disponible : https://www.researchgate.net/profile/Yvan-Touitou/publication/291573589_Melatonine_de_la_physiologie_a_la_pathologie/links/5a8806070f7e9b1a954d6007/Melatonine-de-la-physiologie-a-la-pathologie.pdf
- [7] B. Claustrat. SFRMS (Société française de recherche et médecine du sommeil). Mélatonine : aspects biochimiques, physiologiques et pharmacologiques en relation avec les phénomènes rythmiques et le sommeil. *Médecine du sommeil* [en ligne]. 2020 [consulté le 21 juillet 2021], volume 17, issue 3, p 177-194. Disponible : <https://www.sciencedirect-com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1769449320300017>
- [8] B. Claustrat, J. Leston. Melatonin : physiological effects in humans. *Neurochirurgie* [en ligne]. Avril-Juin 2015 [consulté le 21 juillet 2021]. Volume 61, issue 2-3, pages 77-84 (8) Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028377015000545>
- [9] E. Seguin, S. Girard, C. Hennebelle, T. Poupon. Substances naturelles indoliques actives sur les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et adrénergique – Pharmacognosie. *Elsevier Masson*, 2020. Chapitre 16, page 383-384.

- [10] Y. Touitou. La mélatonine : hormone et médicament. *Compte-rendu Société de Biologie* [en ligne]. 1998 [consulté le 21 juillet 2021]. Volume 192, page 643-657. Disponible : https://www.researchgate.net/publication/13446150_Melatonin_hormone_and_medication
- [11] Dun-xian Tan, Russel J. Reiter, Lucien C. Manchester, Mei-ting Yan, Mamdouh El-Sawi, Rosa M. Sainz, Juan C. Mayo, Ron Kohen, Mario Allegra, Rudiger Hardeland. Chemical and Physical properties and Potential Mechanisms : Melatonin as a broad spectrum antioxidant and Free Radical Scavenger. *Current topics in Medicinal Chemistry* [en ligne]. 2002 [consulté le 21 juillet 2021] ; Volume 2, Issue 2, page 181-197. Disponible : https://www.researchgate.net/publication/11464976_Chemical_and_Physical_Properties_and_Potential_Mechanisms_Melatonin_as_a_Broad_Spectrum_Antioxidant_and_Free_Radical_Scavenger
- [12] M.-A. Quera-Salva, B. Claustrat. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. *L'Encéphale* [en ligne]. 2018, consulté le 5 avril 2020. Volume 44 : 548-557. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0013700618300940>
- [13] S. Royant-Parola, C. Gronfier, J. Adrien. Les mécanismes du sommeil : rythmes et pathologies. Le Pommier/Cité des sciences et de l'industrie ; 2007. 173 p.
- [14] P. Pévet. La mélatonine, une neurohormone au cœur des rythmes biologiques. *La lettre du pharmacologue* [en ligne]. Octobre-novembre-décembre 2005 [consulté le 21 juillet 2021]. Volume 19, numéro 4, 145-150. Disponible : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/11701.pdf>
- [15] M. Emet, H. Ozcan, L. Ozel, M. Yayla, Z. Halici, A. Hacimuftuoglu. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2016 ; 48 (2), 135-141.
- [16] Khuen Yen Ng, Mun Kit Leong, Huazheng Liang, Georges Paxinos. Melatonin receptors : distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Structure Function* [en ligne]. 2017, [consulté le 11 août 2021]. Volume 222 ; 2921-2939. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1439-6>
- [17] B. Guardiola-Lemaitre. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. [en ligne]. Novembre 2005 [consulté le 11 août 2021]. Volume 63, issue 6, pages 385-400. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0003450905823089>
- [18] P.A Witt-Enderby, J. Bennett, M.J Jarzynka, S. Firestine, M.A Melan. Melatonin receptors and their regulation : biochemical and structural mechanisms/ *Life Sciences*. 2003 ; Volume 72, 2183-2198.

- [19] Collège des enseignants de neurologie. *Neurologie* [en ligne]. 5^{ème} édition. Elsevier Masson ; 2019 [consulté le 11 août 2021]. Page 299-324. Disponible : <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294761690000206#hl0001196>
- [20] Y. Dauvilliers. Les troubles du sommeil. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2019. 437 p.
- [21] Y. Dauvilliers, M. Billiard. Aspects du sommeil normal. *EMC-Neurologie*. 2004 ; Volume 1 (4), 458-480.
- [22] I. Poirot, C. Schröder. Sommeil et psychiatrie. *Dunod* [en ligne], 2016 [consulté le 11 août 2021]. Page 1-15. Disponible : <https://www.cairn.info/sommeil-et-psychiatrie--9782100749560-page-1.htm>
- [23] Institut Européen de Diététique et Micronutrition. Chapitre 1, insomnies et troubles du rythme circadien. Le sommeil et ses troubles [en ligne]. Janvier 2017 [consulté le 11 août 2021]. Page 1-21. Disponible : <https://cabinet-cauderan-republique.fr/wp-content/uploads/2018/01/sommeil-iedm.pdf>
- [24] V.H Nguyen-Michel, X-Y Lâ, C. Sebban. Le sommeil et ses troubles chez le sujet âgé. *L'information psychiatrique* [en ligne]. Janvier 2010 [consulté le 11 août 2021]. Volume 86. Page 57 à 65. Disponible : <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2010-1-page-57.htm>
- [25] M. Billiard, Y. Dauvilliers. Insomnie. *EMC – Neurologie* [en ligne]. Juillet 2004 [consulté le 11 août 2021]. Volume 1, issue 3. Page 209-222. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176242310400031X>
- [26] B. Guay, C. Morin. Le traitement pharmacologique de l'insomnie : controverses et réalités. *Le Médecin du Québec*. Mars 2010 ; Volume 45 (3), 67-71.
- [27] W. Entenmann, J. Schwander, M. Strub. Insomnie chronique : symptôme ou diagnostic ? *Forum Med Suisse*. [en ligne]. 15 octobre 2003 ; Volume 42, 1000-1007. Disponible : <https://pdfs.semanticscholar.org/6e87/d207a32d9f3b95ee232a5b0640c85120ed40.pdf>
- [28] A. Nicolas, P. Lemoine. Antidépresseurs et sommeil. *La Lettre du Psychiatre*. [en ligne]. Janvier-Février 2008 ; Volume 4 (1), 29-32. Disponible : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14004.pdf>
- [29] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses. JORF n°2031 du 5 octobre 2011. ETSP1125961A, Texte 21.
- [30] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Arrêté du 8 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. JORF n°0213 du 15 septembre 2015. AFSP1521295A, Texte n°8.

[31] Conseil d'Etat. Décision n°397644 du 31 mars 2017 du Conseil d'Etat statuant au contentieux. JORF n°0084 du 8 avril 2017. CETX1710901S, Texte n°79.

[32] Vidal. Circadin, [en ligne], <https://www.vidal.fr/medicaments/circadin-2-mg-cp-lp-83685.html>, consulté le 6 avril 2021.

[33] European Medicines Agency (EMA). Circadin, [en ligne], <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin>, consulté le 6 avril 2021.

[34] Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 13 juin 2016 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. JORF du 17 juin 2016. AFSS1616275A, texte n°23.

[35] Vidal. Slenyto, [en ligne], <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/slenyto-88805.html>, consulté le 6 avril 2021.

[36] European Medicines Agency (EMA). Slenyto, [en ligne], <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto>, consulté le 6 avril 2021.

[37] Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Maisons-Alfort : ANSES ; 2018.

[38] Centers for Disease Control and Prevention. Pediatric Melatonin Ingestions – United States, 2012-2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. [en ligne]. Juin 2022 ; Volume 71 (22). Disponible : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/pdfs/mm7122a1-H.pdf>

[39] B. Claustrat, J. Brun, G. Chazot. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Review* [en ligne]. Février 2005 [consulté le 5 septembre 2021]. Volume 9, issue 1, 11-24. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079204000735?via%3Dihub>

[40] Dun-xian Tan, Russel J. Reiter, Lucien C. Manchester, Mei-ting Yan, M. El-Sawi, R. M. Sainz, J. C. Mayo, R. Kohen, M. Allegra, R. Hardeland. Chemical and Physical Properties and Potential Mechanisms: Melatonin as Broad Spectrum Antioxidant and Free Radical Scavenger. *Current Topic in Medicinal Chemistry*. 2002; Volume 2, 181-197.

[41] D.X Tan, L.D Chen, B. Peggeler, L.C Manchester, R.J Reiter. Melatonin : a Potent Endogenous Hydroxyl Radical Scavenger. *Endocrine Journal*. 1993 ; Volume 1, 57-60.

- [42] E.J.X Costa, C.S Shida, M.H Biaggi, A.S Ito. MT. Lamy-Freund. How Melatonin Interacts with Lipid Bilayers : A Study by Fluorescence and ESR Spectroscopies. *FEBS Letters*. 1997 ; Volume 416 ; 103-106.
- [43] C.S Shida, A.M.L Castrucci, M.T Lamy-Freund. High Melatonin Solubility in Aqueous Medium. *Journal of Pineal Research*. 1994 ; Volume 16 ; 198-201.
- [44] Adrian G. Turjanski, Ruth E. Rosenstein, Dario A. Estrin. Reactions of Melatonin and related indoles with Free Radicals : A computational Study. *Journal of Medicinal Chemistry* [en ligne]. 1998 [consulté le 24 septembre 2020]. Volume 41, 3684-3689. Disponible : <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm980117m>
- [45] F. Antunes, L. Ross C. Barclay, K. U. Ingold, M. KING, James Q. Norris, J.C Scaiano, G. Xi. On the antioxidant activity of melatonin. *Free Radical Biology and Medicine* [en ligne]. Janvier 1999 [consulté le 20 mai 2020] ; Volume 26, issues 1-2, 117-128. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9890647/>
- [46] Andrew W. Slu, Russel J. Reiter, Chi Ho To. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *Journal of Pineal Research* [en ligne]. 1998 [consulté le 20 mai 2020] ; Volume 24, 239-244. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9572534/>
- [47] C. Pieri, M. Marra, F. Moroni, R. Recchioni, F. Marcheselli. Melatonin : A peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sciences* [en ligne]. 1994 [consulté le 20 mai 2020]; Volume 55, Issue 15, PL271-PL276. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7934611/>
- [48] Dun-Xian Tan, Lucien C. Manchester, Russel J. Reiter, Benjamin F. Plummer, Lou J. Hardies, Susan T. Weintraub, Vijayalaxmi, Alexander M.M Sherpherd. A Novel Melatonin Metabolite, Cyclic 3-Hydroxymelatonin : A biomarker of in vivo Hydroxyl Radical Generation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [en ligne]. Décembre 1998 [consulté le 28 mai 2020] ; Volume 253, Issue 3, 614-620. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X98998266?via%3Dihub>
- [49] Joan E. Roberts, Dan-Ning Hu, James F. Wishart. Pulse radiolysis studies of melatonin and chloromelatonin. *Journal of Photochemistry and Photobiology* [en ligne]. Février 1998 [consulté le 20 mai 2020] ; Volume 42, issue 2, 125-132. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9540219/>
- [50] A.G Turjanski, D.A Saenz, F. Doctorovich, D.A Estrin, R.E Rosenstein. Nitrosation of Melatonin by Nitric Oxide : A Computational Study. *Journal of Pineal Research*. 2001 ; Volume 31, 97-101.
- [51] A.G Turjanski, Z. Chaia, R.E Rosenstein, D.A Estrin, F. Doctorovich, O. Piro. N-Nitrosomelatonin. *Acta Crystallographica*. 2000 ; C56, 682-683.

- [52] A.G Turjanski, F. Leonik, R.E Rosenstein, D.A Estrin, F. Doctorovich, O. Piro. Scavenging NO by Melatonin. *Journal of the American Chemical Society*. 2000 ; Volume 122, 10468-10469.
- [53] R. Hardeland. Melatonin in aging and disease - multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging and disease*. 2012 ; Volume 3, issue 2, 194-225.
- [54] E.J Van Someren, R.F Riemersma, D.F Swaab. Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. *Progress in Brain Research*. 2002 ; Volume 138, 205-231.
- [55] W.N Charman WN. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression. *Ophthalmic and Physiological Optics* [en ligne]. 2003 [consulté le 6 février 2022] ; Volume 23, 181-187. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377831/>
- [56] Ameli. Comprendre la maladie d'Alzheimer [en ligne]. Décembre 2021 [consulté le 6 février 2022]. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-alzheimer/comprendre-maladie-alzheimer>
- [57] J. Delrieu, B. Vellas. Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. [en ligne]. Mars 2020 ; Volume 204 (3), 237-247. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407920300583>
- [58] Y.H Wu, M.G Feenstra, J.N Zhou, R.Y Liu, J.S Torano, H.J van Kan, D.F Fischer, R. Ravid, D.F Swaab. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: Alterations in preclinical and clinical stages. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 ; Volume 88, 5898-5906.
- [59] J.N Zhou, R.Y Liu, W. Kamphorst, M.A Hofman, D.F Swaab. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *Journal of Pineal Research*. 2003; Volume 35, 125-130.
- [60] Y.H Wu, M.G Feenstra, J.N Zhou, R.Y Liu, J.S Torano, H.J van Kan, D.F Fischer, R. Ravid, D.F Swaab. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: Alterations in preclinical and clinical stages. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 ; Volume 88, 5898-5906.
- [61] Ioanna Vgenopoulou, Maria Efthymia, Foteini Tzavella. Melatonin levels in Alzheimer Disease. *International Journal of Caring Sciences* [en ligne]. Mai-Août 2015 [consulté le 6 février 2022] ; Volume 8, issue 2, 499-506. Disponible : https://www.researchgate.net/publication/318199645_Melatonin_Levels_in_Alzheimer_Disease
- [62] J. Martin, M. Marler, Shochat T. Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with AD's disease. *Chronobiology International*. 2000 ; Volume 17, 405-418.

[63] R.S Osorio, E. Pirraglia, L.F Agüera-Ortiz. Greater risk of AD's disease in older adults with insomnia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 ; Volume 59, 559-562.

[64] A Wirz-Justice, E. Werth, Savaskan. Haloperidol disrupts, clozapine reinstates the circadian rest-activity cycle in a patient with early-onset AD disease. *AD Disease and Associated Disorders*. 2000 ; Volume 14, 212-215.

[65] Y.H Wu YH, D.F Fischer, D.F Swaab (2007) A promoter polymorphism in the monoamine oxidase A gene is associated with the pineal MAOA activity in AD's disease patients. *Brain Research*. 2007 ; Volume 1167, 13-19.

[66] E.E Tuppo, H.R Arias HR. The role of inflammation in AD's disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005 ; Volume 7, 289-305.

[67] J.E Kang, M.M Lim, R.J Bateman. Amyloidbeta dynamics are regulated by orexin and the sleepwake cycle. *Science*. 2009 ; Volume 326(5955), 1005-1007.

[68] Y. Huang, R. Potter, W. Sigurdson. Effects of age and amyloid deposition on A β dynamics in the human central nervous system. *Archives of Neurology*. 2012 ; Volume 69(1), 51-8.

[69] Daniel P. Cardinali, Daniel E. Vigo, Natividad Olivar, Maria F. Vidal, Luis I. Brusco. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease. *Antioxidants* [en ligne]. 2014 [consulté le 3 mars 2021] ; Volume 3, 245-277. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665493/>

[70] M. Serfaty, S. Kennell-Webb, J. Warner, R. Blizzard, P. Raven. Double blind randomized placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. [en ligne]. 2002 ; Volume 17, 1120-1127. Disponible : <https://doi.org/10.1002/gps.760>

[71] C. Singer, R.E Tractenberg, J. Kaye, K. Schafer, A. Gamst, M. Grundman. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. [en ligne]. 2003 ; Volume 26, 893-901. Disponible : <https://academic.oup.com/sleep/article/26/7/893/2707880?login=false>

[72] K. Asayama, H. Yamadera, T. Ito, H. Suzuki, Y. Kudo, S. Endo. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *Journal of Nippon Medical School*. [en ligne]. 2003 ; Volume 70, 334-341. Disponible : https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/70/4/70_4_334/_article

[73] M.F Vecchierini, U. Kilic-Huck, M.A Quera-Salva. La mélatonine (MEL) et son utilisation dans les pathologies neurologiques et l'insomnie : recommandations de la Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine du sommeil* [en ligne]. Juin 2021 [consulté le 4 janvier 2022] ; Volume 18 ; issue 2, 70-89. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769449321000285>

Hun Jade | Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

- [74] A. Iranzo, J. Santamaria, F. Valldeolola, M. Serradell, M. Salameo, C. Gaig, et al. Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*. 2017 ; Volume 82, 419-428.
- [75] R.B Postuma, A. Iranzo, M. Hu, B. Hogl, B.F Boeve, R. Manni, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder : a multicentre study. *Brain*. 2019 ; Volume 142, 744-759.
- [76] I. Antofin, J.C Mayo, R. María Sainz, M. de los Angeles del Brío, F. Herrera, V. Martín, C. Rodríguez. Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease. *Brain Research* [en ligne]. Juillet 2002 [consulté le 6 juin 2021] ; Volume 943, Issue 2, 163-173. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899302025519?via%3Dihub>
- [77] O.R. Tamtaji, R.J. Reiter, R. Alipoor, E. Dadgostar, E. Kouchaki, Z. Asemi. Melatonin and Parkinson Disease : Current Status and Future Perspectives for Molecular Mechanisms. *Cellular and Molecular Neurobiology* [en ligne]. 2020 [consulté le 4 janvier 2022] ; Volume 40, 15-23. Disponible : <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10571-019-00720-5.pdf>
- [78] Haute Autorité de Santé. Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévues à l'article L. 162-17-2-1. Avis de la HAS. 2010.
- [79] B. Jung, N. Admad. Melatonin in Cancer Management : Progress and Promise. *Cancer Research* [en ligne]. 2006 [consulté le 4 janvier 2022] ; Volume 66, 9789-9793. Disponible : <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/66/20/9789.full.pdf> :
- [80] M. Cohen, M. Lippman, B. Chabner. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *The Lancet*. 1978 ; Volume 312, issue 8094, 814-816.
- [81] S.P Megdal, C.H Kroenke, F. Laden, et al. Night work and breast cancer risk : a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. [en ligne]. 2005 ; Volume 41, 2023-32. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804905004910>
- [82] B. Jung, N. Admad. Melatonin in Cancer Management : Progress and Promise. *Cancer Research* [en ligne]. 2006 [consulté le 4 janvier 2022]; Volume 66, 9789-9793. Disponible : <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/66/20/9789.full.pdf>

- [83] P. Lissoni, S. Barni, M. Mandala, A. Ardizzoia, F. Paolorossi, M. Vaghi. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*. 1999 ; Volume 35, 1688-1692.
- [84] G. Cerea, M. Vaghi, A. Ardizzoia, S. Villa, R. Bucovec, S. Mengo. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer : a randomized study of weekly low-dose irinotecan alone versus irinotecan plus the pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil-containing combinations. *Anticancer Research*. Mars 2003 ; Volume 23, issue 2C, 1951-1954.
- [85] P. Lissoni, F. Paolorossi, S. Barni, M. Chilelli, M. Mancuso. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *Journal of Pineal Research*. 1997 ; Volume 23, 15-19.
- [86] DE. Blask, LA. Sauer, RT. Dauchy. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent : cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2002 ; Volume 2, issue 2, 113-132.
- [87] D. Garfinkel, M. Landon, D. Nof, N. Zisapel. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *The Lancet*. 1995 ; Volume 346, 541-544.
- [88] C. Abrial, F. Kwiatkowski, R. Chevrier, F. Gachon, H. Curé, P. Chollet. Potentiel thérapeutique de la Mélatonine dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. *Pathologie Biologie* [en ligne]. Juin 2005 [consulté le 4 janvier 2022] ; Volume 53, issue 5, 265-268. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0369811404002986>
- [89] P. Lissoni, S. Meregalli, V. Fossati. A randomized study of immunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin vs chemotherapy with cisplatin and etoposide as first-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Tumori*. 1994, Volume 80, 464-467.
- [90] P. Lissoni. Modulation of Anticancer Cytokines IL-2 and IL-12 by melatonin and the other pineal indoles 5-Methoxytryptamine and 5-Methoxytryptophol in the treatment of Human Neoplasms. *Annals of the New-York Academy of Sciences*. Janvier 2000 ; Volume 917, issue 1, 560-567.
- [91] SC. Miller, PS. Pandi, AI. Esquifino, DP. Cardinali, GJ. Maestroni. The role of melatonin in immunoenhancement : potential application in cancer. *International Journal of Experimental pathology*. 2006 ; Volume 87, 81-87.

- [92] EJ. Sanchez-Barcelo, S. Cos, MD. Mediavilla. Melatonin and mammary cancer ; a short review. *Endocrine-Related Cancer*. 2003 ; Volume 10, 153-159.
- [93] Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Meng, X., Zhang, J. J., Xu, D. P., & Li, H. B. (2017). Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017 ; Volume 8, 39896–39921.
- [94] P.T Ram, J. Da, L. Yuan, C. Dong, T.L Kiefer, L. Lai, et al. Involvement of the mt1 melatonin receptor in human breast cancer. *Cancer Lett*. 2002 ; Volume 179 (2), 141–50.
- [95] Girgert R, Hanf V, Emons G, Grundker C. Membrane-bound melatonin receptor MT1 down-regulates estrogen responsive genes in breast cancer cells. *Journal of Pineal Research*. 2009 ; Volume 47 (1), 23–31.
- [96] MD. Mediavilla, S. Cos, EJ. Sanchez-Barcelo. Melatonin increases p53 and P21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sciences*. 1999 ; Volume 65, 415-420.
- [97] W. Kim, J. Jeong, J. Kim. CCAR2 deficiency augments genotoxic stress-induced apoptosis in the presence of melatonin in non-small cell lung cancer cells. *Tumor Biology*. 2014 ; Volume 35, 10919-10929.
- [98] A. Slominski, TW. Fischer, MA. Zmijewski. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine*. 2005 ; Volume 27, 137-148.
- [99] R. Gonzalez, A. Sanchez, JA. Ferguson. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma Research*. 1991 ; Volume 1, 237-243.
- [100] P. Lissoni. Modulation of Anticancer Cytokines IL-2 and IL-12 by melatonin and the other pineal indoles 5-Methoxytryptamine and 5-Methoxytryptophol in the treatment of Human Neoplasms. *Annals of the New-York Academy of Sciences*. Janvier 2000 ; Volume 917, issue 1, 560-567.
- [101] P. Lissoni, S. Barni, M. Mandala. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*. 1999 ; Volume 35, 1688-1692.
- [102] S. Vendataramanujan, D. Warren Spence, S.R Pandi-Preumal, I. Trakht, D.P Cardinali. Therapeutic Actions of Melatonin in Cancer : Possible Mechanisms. *Integrative Cancer Therapies* [en ligne]. Septembre 2008 [consulté le 2 février 2022] ; Volume 7, 189-203. Disponible : <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1534735408322846>

- [103] Charles R. Thomas Jr, R.J Reiter, T.S Herman. Melatonin : From Basic Research to Cancer Treatment Clinics. *Journal of Clinical Oncology* [en ligne]. Mai 2002 [consulté le 2 février 2022]; Volume 20, 2575-2601. Disponible : <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2002.11.004>
- [104] N. A Adb El Moneim, H. El Masry, M. Mandouh Sorial, T. I Hewala, A. Embaby, S. Sheweita. A molecular Case-Control Study on the Association of Melatonin Hormone and rs#10830963 Single Nucleotide Polymorphism in its Receptor MTNR1B Gene with Breast Cancer. *Middle East Journal of Cancer*. Janvier 2015 ; Volume 6, 11-20.
- [105] R. C. Travis, D. S. Allen, I. S. Fentiman, T. J. Key. Melatonin and Breast Cancer : A Prospective Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017 ; Volume 96, 475-482.
- [106] A. Karamitri, M. Vincens, M. Chen, R. Jockers. Implications des mutations du récepteur de la mélatonine MT2 dans la survenue du diabète de type 2. *Médecine/Sciences* [en ligne]. 2013 [consulté le 2 février 2022]; Volume 29, 778-784. Disponible : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2013/09/medsci2013298-9p778.pdf>
- [107] RD. Ramracheya, DS. Muller, PE. Squires, et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *Journal of Pineal Research*. 2008 ; Volume 44, 273-279.
- [108] E. Peschke, I. Stumpf, I. Bazwinsky, et al. Melatonin and type 2 diabetes – a possible link ? *Journal of Pineal Research*. 2007 ; Volume 42, 350-358.
- [109] L. Petit, P. de Coppet, et al. Differential signaling of human Mel1a and Mel1b melatonin receptors through the cyclic guanosine 3'-5'-monophosphate pathway. *Biochemical Pharmacology*. 1999 ; volume 58, 633-639.
- [110] A. Bonnefond. Mélatonine et diabète : contribution de la génétique. *Annales d'Endocrinologie* [en ligne]. Septembre 2017 [consulté le 2 février 2022] ; Volume 78, Issue 78, 202-203. Disponible : <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003426617308478?token=F18AB1864E8B6B24B63B54A291356C19B911C6D9D3B2982571FDBEE52C51CAC78AEBFDDFA3ACFECB29FB0DF440FDE0A8&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220116110808>
- [111] A. Karamitri, M. Vincens, M. Chen, R. Jockers. Implications des mutations du récepteur de la mélatonine MT2 dans la survenue du diabète de type 2. *Médecine/Sciences* [en ligne]. 2013 [consulté le 24 mars 2022] ; Volume 29, 778-784. Disponible : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2013/09/medsci2013298-9p778.pdf>

- [112] J. Cipolla-Neto, F.G Amaral, S.C Afech, D.X Tan, R. J Reiter. Melatonin, energy metabolism, and obesity : a review. *Journal of Pineal Research* [en ligne]. 2014 [consulté le 24 mars 2022] ; Volume 56, 371-381. Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jpi.12137>
- [113] A.D Laposky, J. Bass, A. Kohsaka, F.W Turek. Sleep and circadian rhythms : key components in the regulation of energy metabolism. *Febs Letters*. 2008 ; Volume 582, 142-151.
- [114] W. Huang, K.M Ramsey, B. Marcheva. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 ; Volume 121, 2133-2141.
- [115] M. C. Picinato, E.P Haber, A.R. Carpinelli, et al. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat. *Journal of Pineal Research*. 2002 ; Volume 33, 172-177.
- [116] F.B Lima, U.F Machado, I. Bartol, et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *American Journal of Physiology*. 1998 ; Volume 275, 934-941.
- [117] T.C Nogueira, C. Lellis-Santos, D.S Jesus, et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein respinse. *Endocrinology*. 2011 ; Volume 152, 1253-1263
- [118] C.N Borges-Silva, M.H Fonseca-Alaniz, M.I Alonso-Vale, et al. Reduced lipolysis and increased lipogenesis in adipose tissue from pinealectomized rats adapted to training. *Journal of Pineal Research*. 2005 ; Volume 39, 178-184.
- [119] C.N Borges-Silva, M.I Alonso-Vale, S.M Franzoi-de-Moraes. Pinealectomy impairs adipose tissue adaptability to exercice in rats. *Journal of Pineal Research*. 2005 ; Volume, 278-283.
- [120] M.I Alonso-Vale, G.F Anhe, C. Borges-Silva. Pinealectomy alters adipose tissue adaptability to fasting in rats. *Metabolism*. 2004 ; Volume 53, 500-506.
- [121] D.X Tan, L.C Manchester, L. Fuentes-Broto. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism : relation to human obesity. *Obesity Reviews*. 2011 ; Volume 12, 167-188.
- [122] B. Karlsson, B. Lindahl, A. Knutsson. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome ? Results from a population based study of 27,485 people. *Occupational and Environmental Medicine*. 2001 ; Volume 58, 747-752.
- [123] M.A Raskin, B.L Burke, N.J Crites. Olanzapine induced weight gain and increased visceral adiposity is blocked by melatonin replacement therapy in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2007 ; Volume 32, 284-288.

- [124] S.S Puchalski, J.N Green, D.D Rasmussen. Melatonin effects on metabolism independent of gonad function. *Endocrine*. 2003 ; Volume 21, 169-173.
- [125] D.D Rasmussen, D.R Mitton, S.A Larsen. Aging-dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses. *Journal of Pineal Research*. 2001 ; Volume 31, 89-94.
- [126] T. Wolden-Hanson, D.R Mitton, R.L McCants. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*. 2000 ; Volume 141, 487-497.
- [127] P.A Geoffroy, J.A Micoulaud-Franchi. La Mélatonine et ses agonistes : un traitement adjuvant d'intérêt dans le trouble bipolaire. *Médecine du sommeil* [en ligne]. 2016 [consulté le 24 mars 2022] ; Volume 13, 100-108. Disponible : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769449316300322?casa_token=d230AyATyNkAAAAA:T9bgkcX-w-nGI16Q1Cm3-dqeKRBXph8qqaFt_9MdX1cZnF64GddiJfhIduu-OjFCTbFTm56eq
- [128] P.A Geoffroy, J. Scott, C. Boudebessé, M. Lajnef, C. Henry, M. Leboyer, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders : a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015 ; Volume 131, 89-99.
- [129] B. Etain, V. Milhiet, F. Bellivier, M. Leboyer. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2011 ; Volume 21, 676-682.
- [130] C.A McClung. How might circadian rhythms control mood. Let me count the ways. *Biology Psychiatry*. 2013 ; Volume 74, 242-249.
- [131] A.G Harvey. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder : seeking synchrony, harmony, and regulation. *American Journal of Psychiatry*. 2008 ; Volume 165, 820-829.
- [132] P.M.B Rocha, F.S Neves, H. Corrêa. Significant sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry*. 2013 ; Volume 54, 1003-1008.
- [133] J.I Jr Nurnberger, S. Adkins, D.K Lahiri, A. Mayeda, K. Hu, A. Lewy, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Archives of General Psychiatry*. 2000 ; Volume 57, 572-579.
- [134] J.I Jr Nurnberger, W. Berrettini, L. Tamarkin, J. Hamovit, J. Norton, E. Gershon. Supersensitivity to melatonin suppression by light in young people at high risk for affective disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1988 ; Volume 1, 217-223.

- [135] S.H Kennedy, S.P Kutcher, E. Ralevski, G.M Brown. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Research*. 1996 ; Volume 63, 219-222.
- [136] I.M McIntyre, T.R Norman, G ?D Burrows, S.M Armstrong. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *Journal of Pineal Research*. 1989 ; Volume 6, 149-156.
- [137] K.T Hallam, J.S Olver, V. Chamvers, D.P Begg, C. McGrath, T.R Norman. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 ; Volume 31, 867-875.
- [138] B. Etain, A. Dumaine, F. Belliver, C. Pagan, L. Francelle, H. Goubran-Botros, et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Human Molecular Genetics*. 2012 ; Volume 21, 4030-4037.
- [139] P.A Geoffroy, C. Boudebesse, A. Henrion, S. Jamain, C. Henry, M. Leboyer, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms : a pilot study. *Genes, Brain and Behavior*. 2014 ; Volume 13, 299-304.
- [140] V. Milhiet, C. Boudebesse, F. Bellivier, X. Drouot, C. Henry, M. Leboyer, et al. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Frontiers in Bioscience*. 2014 ; Volume 6, 120-137.
- [141] J.S Kennedy, H.E Gwirtsman, D.E Schmidt, B.W Johnson, E. Fielstein, R.M Salmon, et al. Serial cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxy-indoleacetic acid concentrations in healthy human subjects. *Life Science*. 2002 ; Volume 71, 1703-1715.
- [142] A. Valevski, I. Modai, Z. Jerushalmy, L. Kikinzon, A. Weizman. Effect of melatonin on active transport of serotonin into blood platelets. *Psychiatry Research*. 1995 ; Volume 57, 193-196.
- [143] P. Witkovsky. Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica*. 2004 ; Volume 108, 17-40.
- [144] F.D Yocca, V. de Paul Lynch, E. Friedman. Effect of chronic lithium treatment on rat pineal rhythms: N-acetyltransferase. N-acetylserotonin and melatonin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1983 ; Volume 226, 733-737.
- [145] V. Simonneaux, C. Ribelayga. Generation of the melatonin endocrine message in mammals : a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides and other pineal transmitters. *Pharmacology Reviews*. 2003 ; Volume 55, 325-395.

- [146] J.M Robertson, P.E Tanguay. Case study : the use of melatonin in a boy with refractory bipolar disorder. *Journal of the American Academy of child and Adolescent Psychiatry*. 1997 ; volume 36, 822-825.
- [147] A.A Nierenberg. Low-dose buspirone, melatonin and low-dose bupropion added to mood stabilizers for severe treatment-resistant bipolar depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2009 ; Volume 78, 391-393.
- [148] P.A. Geoffroy, J.A. Micoulaud Franchi, R. Lopez, C.M. Schroder, membres du consensus Mélatonine SFRMS. Republication de : Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte : recommandations d'experts de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine du sommeil*. 2020 ; Volume 17, 195-209.
- [149] J.M. Vanelle. Schizophrénie et rythmes circadiens. *Encéphale*. Janvier 2009 ; Volume 35, S80-S83.
- [150] F. Fanget, B. Claustrat, J. Dalery, et al. Mélatonine et schizophrénie. *Encéphale*. 1989 ; Volume 15, 505-510.
- [151] D. Vigano, P. Lissoni, F. Rovelli, et al. A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*. 2001 ; Volume 22, 137-141.
- [152] S. Kumar, C. Andrade, S.G Bhakta, et al. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia : a double-blind placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007 ; Volume 68, 237-241.
- [153] E. Shamir, M. Landon, Y. Barak, et al. Melatonin improves sleep quality of patients with schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000 ; Volume 61, 373-377.
- [154] L. Baandrup, J. Lindschou, P. Winkel, C. Gluud, B.Y Glenthoj. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder : a randomised, placebo-controlled, blinded trial. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2016 ; Volume 17, 514-524.
- [155] L. Baandrup, B.Y Glenthoj, P.J Jennum. Objective and subjective sleep quality : melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Research*. 2016 ; Volume 240, 163-169.
- [156] E. Shamir, Y. Barak, I Plopsy, N. Zisapel, A. Elizur, A. Weizman. Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2000 ; Volume 61, 556-558.
- [157] E. Shamir, Y. Barak, I. Shalman, M. Landon, N. Zisapel, R. Tarrasch, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia : a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Archives of General Psychiatry*. 2001 ; Volume 58, 1049-1052.

- [158] E. Curruble. L'enjeu de la mortalité dans la schizophrénie. *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique*. 2008 ; Volume 63 (3), 247-250.
- [159] F. Romo-Nava, D. Alvarez-Icaza Gonzalez, A. Fresan-Orellana, R. Saracco Alvarez, C. Becerra-Palars, J. Moreno, et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects : an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disorders*. 2014 ; Volume 16, 410-421.
- [160] A. Madabbernia, P. Heidari, R. Soleimani, A. Sobhani, Z.A Roshan, S. Taslimi, et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia : randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Psychiatry Research*. 2014 ; Volume 2014, 133-140.
- [161] C.P Borba, X. Fan, P.M Copeland, A. Paiva, O. Freudenreich, D.C Henderson. Placebo-controlled pilot study of ramelteon on adiposity and lipids in patients with schizophrenia. *Journal of clinical Pharmacology*. 2011 ; Volume 31, 653-658.
- [160] P. Delbrouck. Le système mélatoninergique : nouvelle cible du traitement de la dépression. *La Lettre du Psychiatre*. 2008 ; Volume 4, numéro 3-4, 110-111.
- [163] J.M Azorin, A. Kaladjian. Dépression et rythmes circadiens. *L'Encéphale* [en ligne]. 2009 [consulté le 5 mai 2022] ; Volume 35, S68-S71. Disponible : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001370060975537X?casa_token=LamYisUSqg8AAAAA:3h6yHFB3WLWM1TJImTOc9UXF-H5CR4TPGETDBt8W5IfpYUDdtJ2ZFzvMA0xvyTQrxF8Z0vDNTA
- [164] O.T Dolberg, S. Hirschmann, L. Grunhaus. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1998 ; Volume 155, 1119-1121.
- [165] M.A Serfaty, D. Osborne, M.J Buszewicz, R. Blizard, P.W Raven. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *International Clinical Psychopharmacology*. 2010 ; Volume 25, 132-142.
- [166] INSERM. Glaucome, [en ligne], <https://www.inserm.fr/dossier/glaucome/>, consulté le 16 juin 2021.
- [167] D.A Saenz, A.G Turjanski, G.B Sacca, et al. Physiological concentrations of melatonin inhibit the nitridergic pathway in the Syrian hamster retina. *Journal of Pineal Research*. 2002, Volume 33, 31-36.
- [168] N.A Belforte, M. C Moreno, N. De Zavalia, P. H. Sande, M. S Chianelli, M. I. Keller Sarmiento, R. E Rosenstein. Melatonin : a novel neuroprotectant for the treatment of glaucoma. *Journal of Pineal Research* [en ligne]. 2010 [consulté le 5 mai 2022]; Volume 48, 353-364. Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-079X.2010.00762.x>

- [169] G. Tosini, J. H Boatright. Is the Melatonin Receptor Type 1 involved in the Pathogenesis of Glaucoma ? *Journal of Glaucoma* [en ligne]. 2013 [consulté le 5 mai 2022] ; Volume 22, S49-S50. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049348/>
- [170] H. Iguchi, K.I Kato, H. Ibayashi. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. [en ligne]. 1982 ; Volume 55 (1), 27-29. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7200489/>
- [171] F. Waldhauser, G. Weiszenbacher, E. Tatzer, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. [en ligne]. 1988 ; Volume 66 (3), 648-652. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3350912/>
- [172] N. Blanpain, S. Papon. Décès en 2020 et début 2021 : pas tous égaux face à la pandémie de Covid-19. Insee Références. [en ligne] Edition 2021. Disponible : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5432505?sommaire=5435421&q=covid+age>
- [173] A. Schneider, A. Kudriavtsev, A. Vakhrusheva. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic. *International Reviews of Immunology* [en ligne]. 2020 [consulté le 5 mai 2022]; Volume 39, 153-162. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347747/>
- [175] R. Vijay, X. Hua, D.K. Meyerholz, et al. Critical role of phospholipase A2 group IID in age-related susceptibility to severe acute respiratory syndrome-Cov infection. *Journal of Experimental Medicine*. [en ligne]. 2015 ; Volume 212 (11), 1851-1868. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392224/>
- [176] D.X Tan, L.C Manchester, M.P Terron, et al. One molecule, many derivatives : a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species. *Journal of Pineal Research*. 2007 ; Volume 42, 28-42.
- [177] I. Emerit, P. Filipe, J. Freitas, et al. Protective effect of superoxide dismutase against hair graying in a mouse model. *Photochemistry and Photobiology*. 2004 ; Volume 80, 579-582.
- [178] R.J. Reiter, L. Tang, J.J Garcia, et al. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Science*. 1997 ; Volume 60, 2255-2271.
- [179] R.J Reiter. Melatonin : lowering the high price of free radicals. *Physiology*. 2000 ; Volume 15, 246-250.
- [180] R.J Reiter. Aging and oxygen toxicity : Relation to changes in melatonin. *Age*. 1997 ; Volume 20, 201-213.
- [181] R. Zhang, X. Wang, L. Ni. COVID-19 : Meatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*. 2020 ; Volume 250, 117583.

- [182] M. Yang. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCov infection. *SSRN* [en ligne]. 2020, 1-7. Disponible : https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3527420
- [183] N.S Panesar. Lymphopenia in SARS. *The Lancet* [en ligne]. 2003 ; Volume 361 (9373), 1985. Disponible : <https://www.thelancet.com/retrieve/pii/S014067360313557X>
- [184] S. Ma, J. Cheng, J. Feng, et al. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition. *Oxidative Medecine and Cellular Longevity*. 2018 ; Volume 2018, 1-12.
- [185] Z. Liu, L. Gan, Y. Xu, et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue. *Journal of Pineal Research*. 2017 ; Volume 63 (1), 1-17.
- [186] C. Haldar, R. Singh, P. Guchhait. Relationship between the annual rhythms in melatonin and immune system status in the tropical palm squirrel. *Chronobiology International*. 2001 ; Volume 18 (1), 61-69
- [187] H. Akbulut, F. Icli, A. Büyükcelik, et al. The role of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, cortisol, and melatonin in the regulation of the circadian rhythms of peripheral blood cells in healthy volunteers and patients with breast cancer. *Journal of Pineal Research*. 1999 ; Volume 26(1), 1-8.
- [188] A.B Rodriguez, J.M Marchena, G. Nogales, et al. Correlation between the circadian rhythm of melatonin, phagocytosis, and superoxide anion levels in ring dove heterophils. *Journal of Pineal Research*. 1999 ; Volume 26 (1), 35-42.
- [189] M. Mackiewicz, P.J Sollars, M.D Ogilvie, et al. Modulation of IL-1 β gene expression in the rat CNS during sleep deprivation. *NeuroReport*. 1996 ; Volume 7, 529-533.
- [190] W.T Shearer, J.M Reuben, J.M Mullington, et al. Soluble TNF- α receptor 1 a,d IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001 ; volume 107 (1), 165-170.
- [191] H.L Tan, L. Kheirandish-Goza, G.D Sleep. Sleep disorders, and immune function. *Allergy Sleep*. 2019 ; 3-15.
- [192] T. Lange, S. Dimitrova, J. Born. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010 ; Volume 1193 (1), 48-59.
- [193] K. Spiegel. Effect of Sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*. 2002 ; Volume 288 (12), 1471-1472.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
1. La mélatonine.....	1
1.1. Biosynthèse et pharmacocinétique	2
1.2. Physiologie de la mélatonine	6
1.2.1. Régulation : le rythme circadien	6
1.2.2. Propriétés physiologiques.....	8
1.3. Les récepteurs mélatoninergiques	8
1.3.1. Localisation.....	9
1.3.2. Structures des récepteurs	9
1.3.3. Mécanisme d'action	10
2. La mélatonine et le sommeil : usage et limites thérapeutiques à l'officine	11
2.1. Le sommeil	11
2.1.1. Le sommeil lent.....	11
2.1.2. Le sommeil paradoxal	12
2.1.3. La régulation du sommeil.....	12
a) Le processus circadien	12
b) Le processus homéostatique	13
2.2. Les troubles du sommeil	14
2.2.1. Insomnies.....	15
2.2.2. Les troubles du rythme circadien	17
2.3. Spécialités contenant de la mélatonine	18
2.3.1. Médicament	19
a) Circadin®.....	19
b) Slenyto®.....	19
2.3.2. Compléments alimentaires	20
2.4. Les effets indésirables	22
2.5. Les interactions médicamenteuses	24
2.6. Les contre-indications	25
3. Nouvelles perspectives et déviations d'usage à l'officine.....	26
3.1. Propriétés anti-oxydantes	26
3.1.1. Mécanisme d'action	26
a) Pouvoir donneur d'électrons	27
b) Addition	27
c) Substitution	28
d) Nitrosation	28
3.1.2. Pathologies neurodégénératives liées à la vieillesse	29
a) Alzheimer	29
b) Parkinson.....	31
3.1.3. Cancer	32
a) Rôle sur les cellules immunitaires :.....	33
b) Rôle sur les cellules cancéreuses :	33
c) Recommandations et limites de la mélatonine dans la prise en charge du cancer :	35
3.2. Pathologies métaboliques.....	35
3.2.1. Diabète	35
3.2.2. Obésité	37
3.3. Pathologies psychiatriques	40
3.3.1. Troubles bipolaires.....	40
3.3.2. Schizophrénie	42
3.3.3. Troubles dépressifs	43
3.4. Autres pathologies	44
3.4.1. Glaucome	44
3.4.2. COVID.....	46
a) Propriétés anti-oxydantes :	46
b) Propriétés anti-inflammatoires	47
c) Rôle dans l'immunomodulation.....	47

Hun Jade | Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

4.	Le rôle du pharmacien d'officine face aux déviations d'usage de la mélatonine.....	48
4.1.	Cas de comptoirs	49
4.1.1.	Cas 1	49
	a) Scénario	49
	b) Conduite à tenir et conseils associés	49
4.1.2.	Cas 2	49
	a) Scénario	49
	b) Conduite à tenir et conseils associés	50
4.1.3.	Cas 3	50
	a) Scénario	50
	b) Conduite à tenir et conseils associés	50
4.1.4.	Cas 4	51
	a) Scénario	51
	b) Conduite à tenir et conseils associés	51
4.1.5.	Cas 5	52
	a) Scénario	52
	b) Conduite à tenir et conseils associés	52
4.2.	Arbre décisionnel	53
	54
	CONCLUSION.....	55
	BIBLIOGRAPHIE.....	56
	TABLE DES MATIERES.....	74
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	76
	TABLE DES TABLEAUX	77

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique de la biosynthèse de la mélatonine et de son contrôle. AMPc : acide adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphorique. [6]	3
Figure 2 : Structure chimique de la mélatonine et éléments de pharmacomodulation. [17]	4
Figure 3 : Métabolisme de la mélatonine. [9]	5
Figure 4 : Catabolisme de la mélatonine dans le foie, le cerveau et l'urine. [10]	6
Figure 5 : Régulation de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale : relation avec les rythmes saisonniers et circadiens. <i>TRH</i> : tractus rétino-hypothalamique ; <i>NSC</i> : noyaux suprachiasmatiques ; <i>NPV</i> : noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus ; <i>GCS</i> : ganglions cervicaux supérieurs [12]	7
Figure 6 : La mélatonine, un synchroniseur endogène. <i>NSC</i> : noyaux suprachiasmatiques. [12]	8
Figure 7 : Représentation schématique des voies de signalisation couplées aux récepteurs MT1 et MT2. [17]	11
Figure 8 : Hypnogramme du sommeil de nuit d'un jeune adulte bon dormeur. [20]	12
Figure 9 : Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge circadienne. [20]	13
Figure 10 : Simulation du processus homéostatique augmentant en fonction d'une courbe exponentielle saturante au cours de la veille et diminuant exponentiellement au cours du sommeil. [20]	14
Figure 11 : La voie de la formation de radicaux cationiques mélatoninyle. <i>MLT</i> : mélatonine, <i>MLT•</i> : radical cation mélatoninyle, <i>AFMK</i> : N-acetyl-N-formyl-5-methoxykynuramine (métabolite de la mélatonine). [40]	27
Figure 12 : La voie de réaction proposée lors de l'interaction de la mélatonine avec les radicaux libres et la formation de 3-hydroxymélatonine cyclique. <i>MTL</i> : mélatonine, <i>Cycli 3-OHM</i> : 3-hydroxymélatonine cyclique. [48]	28
Figure 13 : Synthèse et mécanisme d'action de la mélatonine dans les pathologies cancéreuses. [88]	34
Figure 14 : Représentation schématique des effets possibles de la mélatonine sur les fonctions pancréatiques. <i>MLT</i> : mélatonine ; <i>INS</i> : Insuline. [107]	36
Figure 15 : Schéma du locus <i>MTNR1B</i> et localisation des variants génétiques étudiés.	37
Figure 16 : Mélatonine et la régulation circadienne du métabolisme énergétique. [113]	38
Figure 17 : La désynchronisation circadienne entre le rythme circadien de l'activité avec alimentation et le repos avec jeun causée par un manque de production de la mélatonine. [113]	39
Figure 18 : Anomalies du rythme circadien de la mélatonine dans la dépression. [163]	44
Figure 19 : Représentation schématique des niveaux rétinien de glutamate, de monoxyde d'azote, de GABA et des dommages oxydatifs et leur modulation par le glaucome, et la mélatonine. [168]	45
Figure 20 : Schéma illustrant le rôle hypothétique de la mélatonine et du récepteur MT1 dans la pathogenèse du glaucome. Des niveaux accrus de mélatonine pendant la nuit (ligne noire) activent les récepteurs MT1 (triangles noirs) situés dans le corps ciliaire (CB) pour réduire la production d'humeur aqueuse et par conséquent la pression intraoculaire. [169]	46
Figure 21 : Pathogenèse de la COVID-19 et effets potentiels de la mélatonine. [181]	48
Figure 22 : Arbre décisionnel pour la dispensation des spécialités contenant de la mélatonine	54

Table des tableaux

Tableau 1 : Les localisations des récepteurs mélatoninergiques dans le cerveau des mammifères. [16].....	9
Tableau 2 : Les différentes classifications des troubles du sommeil. [22]	15
Tableau 3 : Liste non exhaustive de compléments alimentaires à base de mélatonine sur le marché pharmaceutique.	20
Tableau 4 : Interactions médicamenteuses de la mélatonine.	24

HUN JADE

Face à l'émergence des nouvelles perspectives de la mélatonine, quel rôle peut avoir le pharmacien pour limiter les abus des déviations d'usage à l'officine ?

RÉSUMÉ

La mélatonine, découverte en 1953 par Aaron Lerner, est aujourd'hui largement retrouvée dans les gammes pharmaceutiques, aussi bien dans les médicaments que les compléments alimentaires. En effet, dosée à 2 mg ou plus, elle détient le statut de médicament, nécessitant une prescription pour sa dispensation, mais dosée à moins de 2 mg, elle détient le statut de complément alimentaire. La seule autorisation de mise sur le marché qu'elle détient est de traiter les troubles du sommeil.

Cependant, des études émergentes posent des hypothèses sur son rôle potentiel dans d'autres pathologies telles que les cancers, l'obésité, le diabète, les pathologies psychiatriques, les pathologies de neurodégénérescence liées à l'âge, le glaucome et enfin la COVID-19. Face à ces perspectives thérapeutiques nouvelles, et sachant que la mélatonine est mise à disposition en vente libre dans les officines, il y a un risque de mésusages et de consommation non contrôlée de cette hormone par le grand public. Ces mésusages ne sont pas sans conséquences au vu des effets indésirables de la mélatonine, comme des troubles du système nerveux central ou cardiaques, et des contre-indications comme l'asthme, l'épilepsie, les maladies auto-immunes mais aussi des troubles de personnalité. Un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentaire, de l'environnement et du travail (ANSES) a été publié en 2018 pour sensibiliser l'utilisation de la mélatonine chez certaines populations.

Les pharmaciens d'officine jouent un rôle crucial pour limiter les déviations d'utilisation de la mélatonine afin d'améliorer la prise en charge des patients et de prévenir les risques de l'automédication.

mots-clés : mélatonine, troubles du sommeil, mésusage, pharmacien d'officine, recommandations, effets indésirables

In front of the emergence of new prospects for melatonin, what role can the pharmacist have in limiting the abuse of deviations from use in the pharmacy?

ABSTRACT

Melatonin, discovered in 1953 by Aaron Lerner, is now widely found in pharmaceutical ranges, both in drugs and food supplements. Indeed, dosed at 2 mg or more, it has drug status, requiring a prescription for its dispensation, but dosed at less than 2 mg, it has food supplement status. The only authorization for its use on the market is to treat sleep disorders.

However, emerging studies pose hypotheses on its potential role in other pathologies such as cancers, obesity, diabetes, psychiatric pathologies, age-related neurodegeneration pathologies, glaucoma and finally COVID-19. With these new therapeutic prospects, and knowing that melatonin is available over the counter in pharmacies, there is a risk of misuse and uncontrolled consumption of this hormone by the general public. These misuses are not without consequences in view of the undesirable effects of melatonin, such as central nervous system or cardiac disorders, and contraindications such as asthma, epilepsy, autoimmune diseases but also personality disorders. An opinion from the National Agency for Health, Food, Environment and Labor Safety (ANSES) was published in 2018 to raise awareness of the use of melatonin in certain populations. Community pharmacists play a crucial role in limiting deviations in the use of melatonin in order to improve patient care and prevent the risks of self-medication.

keywords : melatonin, sleep disorders, misuse, community pharmacist, recommendations, adverse effects