Médecine du sommeil (2009) **6**, 12—24

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

MISE AU POINT

Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil

Melatonin and sleep-wake rhythm disturbances

B. Claustrat

Service d'hormonologie, centre de médecine nucléaire, groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

Reçu le 3 janvier 2009 ; accepté le 2 février 2009
Disponible sur Internet le 1 avril 2009

MOTS CLÉS
Mélatonine ;
Rythme circadien ;
Veille-sommeil ;
Insomnie

Résumé La mélatonine, hormone produite par la glande pinéale, est sécrétée préférentiellement pendant la nuit avec un pic situé vers 03 h 00 du matin. Ce rythme endogène est généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et entraîné par l'alternance jour/nuit. La lumière artificielle selon les conditions d'administration supprime ou décale la sécrétion de mélatonine. Le rôle de la mélatonine est celui d'un synchroniseur endogène des rythmes circadiens, des rythmes de température et de veille-sommeil en particulier. L'administration de mélatonine est capable d'influencer son rythme endogène selon une courbe de réponse de phase. Cette donnée constitue la base physiologique du traitement des dysrythmies (syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires, syndrome de retard de phase, désynchronisation chez les aveugles). L'intérêt de la mélatonine dans le traitement de l'insomnie, en particulier liée au vieillissement, vient d'être relancé avec la mise sur le marché d'une préparation à libération prolongée.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Melatonin;
Circadian rhythm;
Sleep-wake;
Insomnia

Summary Melatonin, a methoxyindole hormone secreted by the pineal gland, is synthesized at night under normal environmental conditions. The endogenous rhythm of secretion is generated by the suprachiasmatic nuclei and entrained to the light/dark cycle. Light is also able to suppress melatonin production according to the light schedule. Melatonin plays the role of an endogenous synchroniser, able to stabilize or to reinforce the rhythms such as core temperature and sleep-wake cycles. Exogenous melatonin is able to influence the endogenous secretion of the hormone according to a phase response curve. There are practical implications for this property in situations where biological rhythms are disturbed (jet-lag, delayed sleep phase syndrome, blind people, insomnia in elderly people). The recent development of an oral

Adresse e-mail : bruno.claustrat@chu-lyon.fr.

1769-4493/$ — see front matter © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.msom.2009.02.001

controlled-release melatonin preparation has reopened the interest of this compound in the treatment of insomnia, especially related to aging.
© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La mélatonine, hormone sécrétée essentiellement par la glande pinéale, n'est pas une substance de découverte récente, puisqu'elle a été identifiée dès 1958 [1]. Ce composé lipophile de structure indolique qui dérive de la sérotonine après deux étapes de transformation biochimique a pour rôle de renseigner l'organisme sur la position de l'alternance jour/nuit, afin de mettre en phase celui-ci avec l'environnement. Le message hormonal qui s'ajuste sur la durée de la période d'obscurité est traduit à l'échelle des 24 heures et de l'année. Ainsi, la mélatonine participe à la régulation de phénomènes rythmiques, journaliers et saisonniers. Cependant chez l'Homme, son rôle dans le contrôle de phénomènes saisonniers reste difficile à cerner, en particulier sous nos latitudes. Les données développées dans cet article concernent uniquement les interactions de la mélatonine avec les rythmes circadiens. La sécrétion étant positionnée de façon stable pendant la nuit, il était tentant et légitime de vouloir attribuer à cette neurohormone les propriétés d'un hypnotique naturel dès le début de l'aventure scientifique. Après des années de résultats inconstants, la question est relancée avec la mise sur le marché d'une préparation à libération prolongée.

Aspects physiologiques

Le rythme nycthéméral de mélatonine

Le profil journalier et le métabolisme de la mélatonine

En l'absence d'un stockage intraépiphysaire, la mélatonine est directement libérée dans le sang après sa synthèse. Le profil plasmatique de mélatonine représente fidèlement la sécrétion hormonale. Celle-ci se situe préférentiellement pendant la nuit, s'étalant sur environ dix heures ; la concentration maximum est atteinte en moyenne vers 03 h 00 à 04 h 00 du matin, mais cette position varie selon le chronotype, alors que les taux diurnes sont indétectables ou très faibles. Si une périodicité de prélèvement d'une heure est suffisante pour évaluer fidèlement la sécrétion, la mise en évidence d'épisodes sécrétoires nécessite un échantillonnage plus fréquent (Fig. 1) [2].

Le message mélatonine présente une grande hétérogénéité d'un sujet à l'autre, alors qu'il est très reproductible chez un même sujet d'un jour à l'autre. Chez certains individus (5 % environ), la sécrétion peut être très discrète ou même exceptionnellement absente, sans conséquence évidente sur la qualité du sommeil ou les capacités d'adaptation à une perturbation des rythmes. La sécrétion s'amortit progressivement avec l'âge, avec une tendance à l'avance de phase, ou une disparition totale chez le vieillard [3]. Le résultat contradictoire (amplitude conservée), obtenu dans des conditions de constante routine par le groupe de Czeisler, va à l'encontre des données générales rapportées au cours du vieillissement pour la plupart des rythmes chez les mammifères [4].

La mélatonine franchit la barrière hématoencéphalique sang à tissu nerveux en particulier. Des récepteurs à la mélatonine sont présents au niveau du système nerveux central. Une petite fraction de la mélatonine est transformée en dérivés de la kynurénine dont le rôle physiologique est encore imprécis, vraisemblablement en relation avec l'excitabilité neuronale. La plus grande partie de la mélatonine est oxydée en 6-hydroxymélatonine par le cytochrome hépatique *CYP1A2* ou déméthylée par le *CYP2C19*. Le produit de sulfatation de la 6-hydroxymélatonine ou 6-sulfatoxymélatonine (aMT6S) constitue le catabolite majeur éliminé dans les urines [5]. Le dosage urinaire de l'aMT6S sur diurèse fractionnée (par tranche de 3 ou 4 heures) ou le dosage de la mélatonine salivaire constitue une approche non invasive pour évaluer la sécrétion de mélatonine [6]. Cependant, les recueils de ces échantillons biologiques nécessitent de réveiller les sujets.

Le système de régulation de la sécrétion de mélatonine

Horloge interne

Une horloge interne située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) contrôle le rythme de mélatonine, comme l'ensemble des rythmes circadiens (veille/sommeil, température, cortisol, comportement alimentaire, etc.). Le fonctionnement autoentretenu de l'horloge circadienne repose sur des mécanismes impliquant des gènes (*Clock, Bmal, Per, Cry*, etc.) et leurs produits dont certains forment une boucle de rétroaction négative [7]. La sortie du système est représentée par les variations circadiennes de la vasopressine qui constitue le neuromédiateur princeps des NSC. Une combinaison de polymorphismes portant sur les gènes horloges module le chronotype. Un allèle court du gène *Per3* est associé préférentiellement au syndrome de retard de phase [8]. Une mutation du gène *Per2*, conduisant à une modification de la phosphorylation de la protéine de régulation PER2 et par conséquent son *turn-over*, a été mise en évidence chez une famille présentant un syndrome d'avance de phase [9].

La voie principale de régulation de la sécrétion de mélatonine est polysynaptique, empruntant initialement le système nerveux central jusqu'à la moelle thoracique supérieure, puis le système sympathique. Les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus constituent une structure de régulation intermédiaire importante, impliquant une balance glutamate/gaba dans la genèse de la sécrétion [10]. Le contrôle terminal épiphysaire est assuré par des fibres noradrénergiques issues des ganglions cervicaux supérieurs [11]. Il existe un contrôle parasympathique de moindre importance et un contrôle central à partir de l'habenula encore mal connu. De très nombreux neuromédiateurs sont impliqués dans le contrôle de l'activité

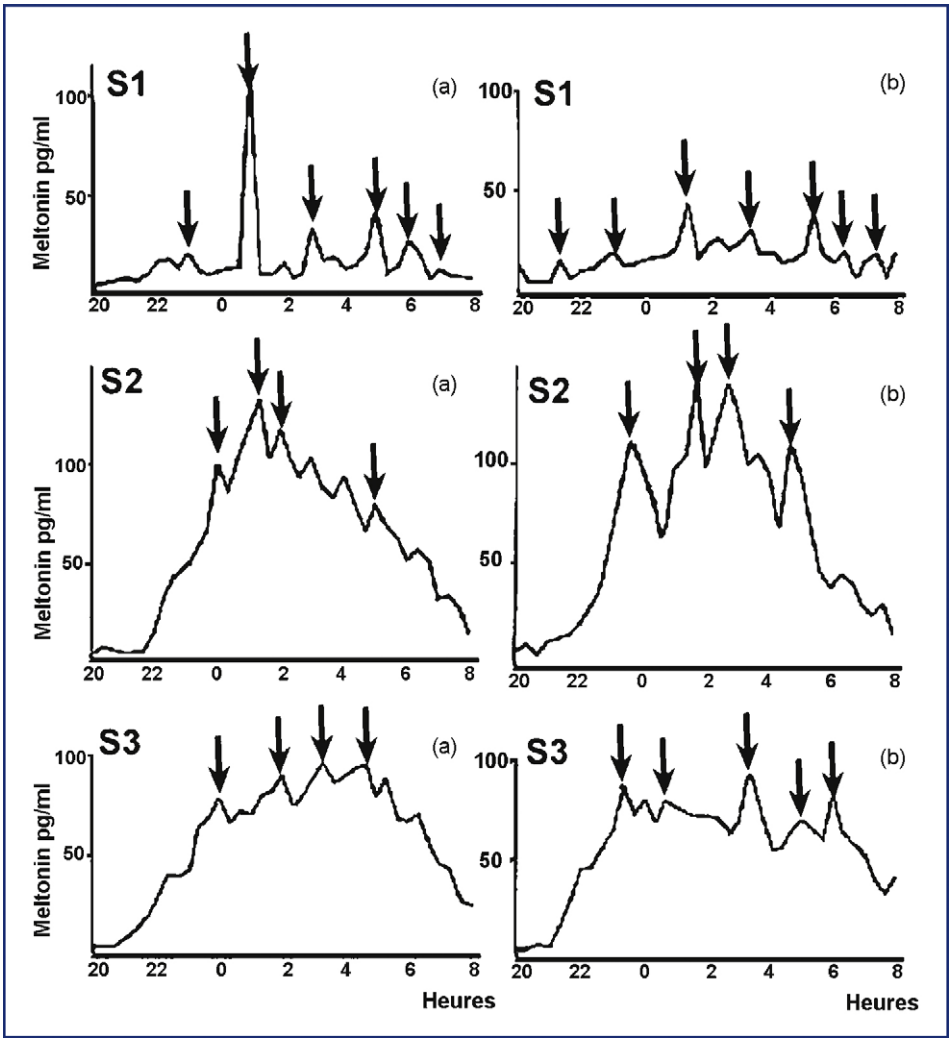

Figure 1. Le profil plasmatique de mélatonine est très hétérogène d'un individu à un autre (S1, S2, S3), mais très reproductible chez un même individu (S1a, b, S2a, b, S3a, b). Les flèches indiquent les pics significatifs.

épiphysaire mais leur rôle contribue seulement à moduler la transmission noradrénergique. Il existe une boucle de rétrocontrôle, n'obéissant pas aux lois classiques de la physiologie endocrinienne par l'intermédiaire de la mélatonine qui module l'activité électrique et métabolique des NSC par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques [12].

L'alternance lumière/obscurité (ou jour/nuit)

L'alternance lumière/obscurité (ou jour/nuit) constitue le synchroniseur majeur du système, par l'intermédiaire des voies d'entraînement photiques. En présence de lumière, l'hyperpolarisation sur la voie rétinohypothalamique inhibe la transmission noradrénergique. Au contraire, celle-ci est activée à l'approche de la nuit et la synthèse de mélatonine est stimulée par suite de l'augmentation de la synthèse de la *N*-acetyltransférase, enzyme-clé qui catalyse l'avant-dernière étape de la biosynthèse de la mélatonine. L'hormone est libérée passivement à partir du pinéalocyte dans le sang veineux et module l'activité cérébrale après passage de la barrière hématoencéphalique [13]. Cet effet synchroniseur de la lumière peut être objectivé par l'administration de lumière artificielle. Lorsque l'éclairement est administré le soir, un retard de phase est obtenu (Fig. 2b). À l'inverse, une avance de phase est observée après administration de la plage lumineuse tôt le matin (Fig. 2c). L'administration simultanée de plages lumineuses vespérale et matinale peut conduire à un rétrécissement de la sécrétion de mélatonine (Fig. 2d). Les modifications de la photopériode naturelle au cours des saisons peuvent-elles se répercuter sur la sécrétion de mélatonine ? Les résultats à ce sujet sont assez divergents, en particulier parce que l'éclairage artificiel peut exercer un effet de masque[1] sur le phénomène. Une variation

[1] « L'effet de masquage est le résultat de l'influence d'un stimulus externe sur un paramètre biologique, sans relation avec sa variation rythmique. Par exemple, l'activité physique, à n'importe quelle heure de la journée, induit une augmentation ponctuelle de la température qui se superpose au rythme circadien. Manger, dormir ou changer de posture « brouillent » le rythme de température, témoin de l'activité de l'horloge circadienne. L'enregistrement en « constante routine » permet de « démasquer » la composante endogène des rythmes en éliminant ou en répartissant régulièrement sur les 24 heures les réponses physiologiques aux stimuli environnementaux ou comportementaux.

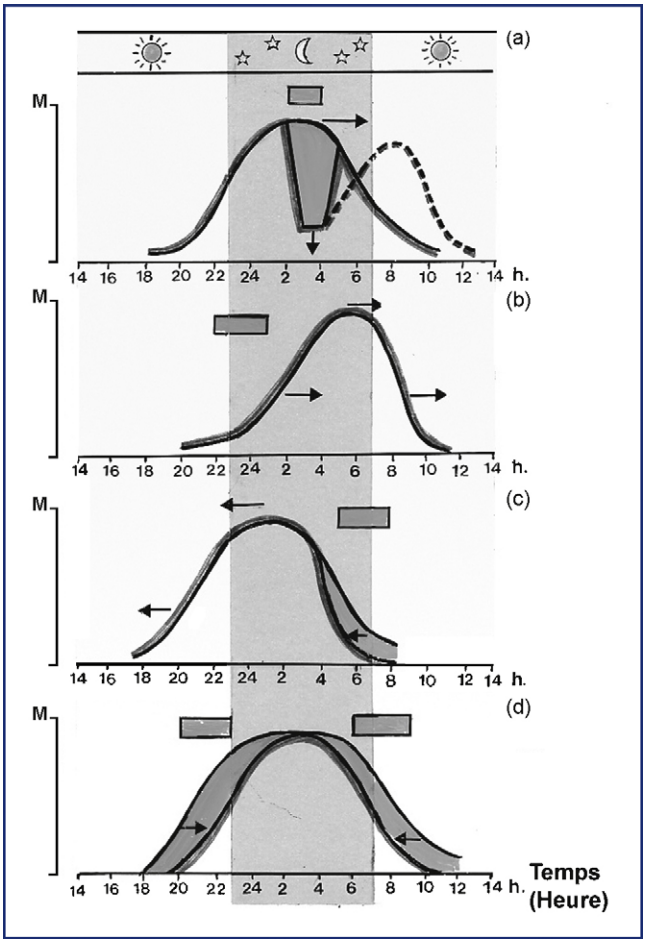

Figure 2. Effets de la lumière artificielle ▭ sur le profil plasmatique de mélatonine. Lorsque la lumière est administrée une seule fois pendant la nuit, la sécrétion est inhibée (a) ——— . Après administration répétée dans les mêmes conditions, la sécrétion se décale progressivement sur le matin (retard de phase, - - - -). Le profil plasmatique est retardé (b), avancé (c) ou rétréci (d) selon l'heure d'administration de la plage lumineuse (soir, b ; matin, c ; soir plus matin, d).

saisonnière est difficile à observer sous nos latitudes, d'autant que les changements d'heure légale au printemps et en automne interfèrent dans les résultats. À une latitude élevée (Finlande), il a été observé chez la femme un élargissement de deux heures du pic sécrétoire de mélatonine en hiver par rapport à la période estivale associé à une réduction du taux des stéroïdes sexuels et une modification du cycle ovarien [14]. L'effet bénéfique de la lumière dans la dépression saisonnière ne trouve pas d'explication dans une modification de la sécrétion de mélatonine, au moins sous nos latitudes.

Effet inhibiteur de la lumière

La lumière peut aussi exercer un effet inhibiteur sur la sécrétion de mélatonine, selon l'heure d'administration de la plage lumineuse, à condition d'administrer un éclairement suffisant et prolongé à un horaire optimum (2500 lux entre 02 h 00 et 04 h 00 du matin) (Fig. 2a). Ce résultat obtenu par Lewy et al. [15] dès 1980 est important car il montre pour la première fois l'influence de la lumière sur les rythmes biologiques chez l'Homme. Cet effet inhibiteur présente une sensibilité spectrale, la lumière bleue (autour de 480 nm) étant la plus active alors que la lumière rouge est sans effet [16]. Il est dose-dépendant et perceptible avec un éclairage de niveau domestique (environ 200 lux), à condition que l'individu y soit directement soumis. Lorsque l'éclairement est administré plusieurs nuits consécutives, la sécrétion de mélatonine échappe à cet effet inhibiteur et se décale progressivement vers le matin (retard de phase).

Chez certains aveugles, en l'absence totale de perception de la lumière, le rythme de mélatonine est en libre-cours, avec une période légèrement supérieure à 24 heures. Cependant, l'effet inhibiteur de la lumière est conservé chez quelques cas [17]. Toute perturbation à un niveau quelconque de l'axe de régulation entraîne de façon non spécifique une altération de la sécrétion de la mélatonine, phénomène observé en particulier dans les lésions cervicales où le rythme de mélatonine est aboli et certaines sympathalgies ou dysautonomies [17] ; dans l'algie vasculaire de la face, une avance de phase de la sécrétion associée à une diminution de l'amplitude a été décrite [18]. La sécrétion de mélatonine des migraineux présente une hypersensibilité à la lumière [19]. Dans les dysautonomies, diabétiques, l'amplitude du rythme de mélatonine est diminuée [20].

Le rythme de mélatonine, un marqueur fidèle de l'horloge circadienne

Il existe une très bonne corrélation entre le score de la réponse au questionnaire de Horne et Ostberg et la phase du rythme de mélatonine, en particulier avec le début de l'ascension nocturne (*melatonin onset*). De plus, une relation étroite entre le pic de mélatonine plasmatique et le minimum de température est observée. Cette relation de phase est conservée dans les conditions de constante routine. Lorsqu'une plage lumineuse est administrée au voisinage du nadir de température, les décalages des rythmes de mélatonine et de température vont dans le même sens et sont équivalents, suggérant un contrôle commun de ces deux rythmes par une même horloge. Cependant, au contraire du rythme de température, le rythme de mélatonine est peu sensible aux effets de masquage[1], hormis celui exercé par la lumière. Pour éliminer ce phénomène, Lewy et al. préconisent d'enregistrer comme marqueur de phase de l'horloge circadienne le début du profil de mélatonine sous lumière faible, inférieure à 50 lux (*dim light melatonin onset*, DLMO) [21].

La mélatonine, un synchroniseur endogène chez l'Homme

Le rôle physiologique de la mélatonine est difficile à étudier chez l'Homme. Si la mélatonine répond à la définition d'une hormone, le modèle de déficit hormonal corrigé par un apport exogène, classique en endocrinologie, n'existe pas dans l'espèce humaine. En effet, les patients dont le rythme de mélatonine est aboli après exérèse d'un pinéalome ne constituent pas un modèle pur de déficit hormonal en raison des séquelles consécutives à la chirurgie et/ou de la radiothérapie, en particulier sur les structures nerveuses adjacentes. En outre, l'étude des effets sur le sommeil de la suppression de mélatonine par la lumière est impossible à

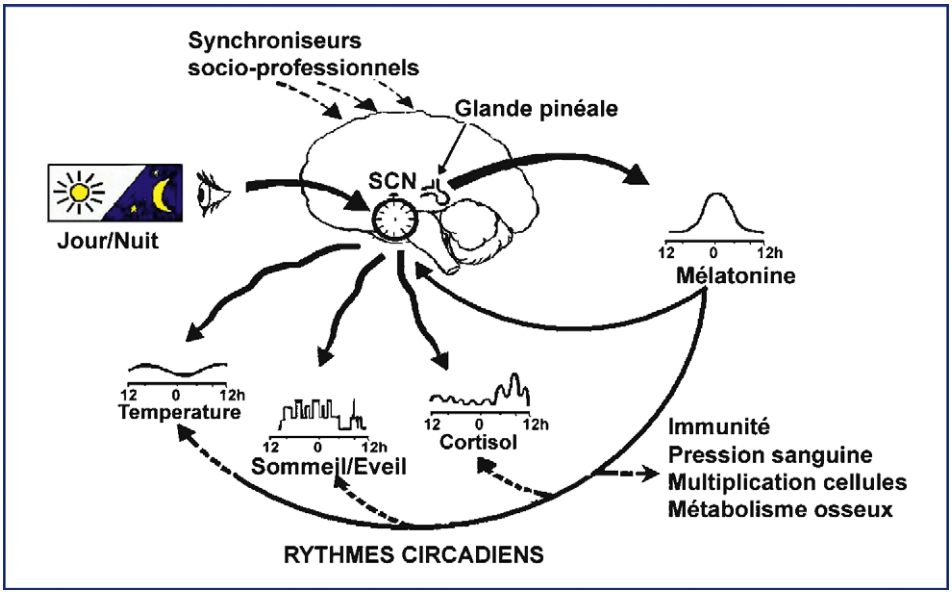

Figure 3. La mélatonine, un synchroniseur endogène.

réaliser, puisque l'administration de lumière nécessite de réveiller les sujets (!) et les β-bloquants possèdent une action propre sur le sommeil. Enfin, des antagonistes spécifiques des différents types de récepteurs à la mélatonine ne sont pas encore disponibles pour des études cliniques.

La sécrétion de mélatonine se positionne en fonction de l'alternance jour/nuit tout en montrant une relative inertie à l'égard de celle-ci. L'idée générale est que la mélatonine constitue un synchroniseur endogène capable de stabiliser les rythmes circadiens, de les renforcer ou de maintenir leur relation de phase (Fig. 3) [22,23]. Ce rôle de synchroniseur endogène s'affirme progressivement dans la régulation de la plupart des grandes fonctions physiologiques, immunité ou régulation de la pression sanguine par exemple.

L'effet sur le rythme de température répond à cette idée, puisque la sécrétion de mélatonine contribue à renforcer la baisse nocturne de la température, facilitant ainsi l'installation du sommeil [24]. Ce résultat est vraisemblablement la conséquence d'une vasodilatation liée à l'activation de récepteurs vasculaires centraux (polygone de Willis, hypothalamus) et/ou périphériques. Les arguments avancés à propos de l'effet sur les rythmes de cortisol et veille-sommeil sont plus indirects. Ainsi, les rythmes de cortisol et de mélatonine conservent une étroite relation de phase dans les conditions de libre-cours ou après décalage horaire. De plus, un effet modulateur direct de la mélatonine sur la sécrétion de cortisol est à considérer [25].

Il existe une relation entre le rythme veille/sommeil et la durée de la sécrétion de mélatonine ou sa position. Les longs dormeurs présentent un allongement de la durée de sécrétion de mélatonine et leur température nocturne reste abaissée plus longtemps [26]. Plusieurs études montrent que, lorsque la sécrétion de mélatonine est décalée vers le matin sous l'effet d'un éclairement nocturne intense et répété, le sommeil diurne de récupération présente une architecture plus physiologique s'il est synchrone de la sécrétion de mélatonine. Dans le même temps, la vigilance nocturne est améliorée [27].

Aspects pharmacologiques

Les récepteurs à la mélatonine

Deux sous-types de récepteurs (MT1 et MT2), couplés aux protéines G, ont été clonés et caractérisés chez les mammifères. Un troisième site de liaison appelé MT3 a été caractérisé comme une enzyme quinone réductase 2. Cette enzyme participe à la protection contre le stress oxydatif. La mélatonine a aussi été décrite comme un ligand pour le récepteur orphelin relié aux rétinoïdes (RZR/RORα). Ces données déjà anciennes n'ont pas été confirmées par des travaux récents. Enfin, la mélatonine interagit avec des protéines intracellulaires telles que la tubuline, la calréticuline et la calmoduline (dont la liaison au Ca^{2+} est antagonisée par la mélatonine).

La distribution des récepteurs MT1 et MT2 est ubiquitaire et varie selon les espèces. Les données chez l'Homme n'ont fait l'objet que de quelques publications [28]. Les récepteurs MT1 et MT2 sont exprimés seuls ou isolement dans différents tissus, en particulier dans le système nerveux central. Le récepteur MT1 présente une affinité supérieure à celle de MT2. Dans l'hypothalamus, ces récepteurs sont présents dans les noyaux paraventriculaires où ils sont colocalisés avec les neurones à CRF et les NSC. Il est à noter que chez l'Homme seuls sont présents à ce niveau les récepteurs MT1 dont l'activation contribue à diminuer l'activité électrique neuronale, alors que l'activation des récepteurs MT2 présents chez le rat modifient la phase du rythme de cette activité. Les récepteurs MT1 et MT2 sont aussi présents dans l'hippocampe, le cervelet où ils modulent l'activité des interneurones gabaergiques et les synapses glutamatergiques. Les récepteurs MT1 sont présents dans les structures dopaminergiques centrales (i.e., *substantia nigra*, putamen, cortex préfrontal, amygdale, hippocampe). Les deux types de récepteurs sont exprimés dans différents types cellulaires de la rétine (cellules horizontales, amacrines, ganglionnaires et segment intérieur des bâtonnets),

suggérant que cette structure est une cible pour l'action de la mélatonine. Ces récepteurs sont aussi mis en évidence sur les neurones à dopamine. La dopamine et la mélatonine exercent une inhibition réciproque sur leur synthèse, variable selon le moment de la journée, la mélatonine facilitant l'adaptation aux faibles intensités lumineuses. Dans la maladie d'Alzheimer, l'expression des récepteurs est en général diminuée, en particulier pour les récepteurs MT1 dans les NSC, le cortex, l'hippocampe et la rétine. L'augmentation isolée de l'expression des récepteurs MT2 pourrait correspondre à un phénomène compensatoire lié à la diminution de l'expression des récepteurs MT1.

La régulation de ces récepteurs est complexe. Le niveau d'expression des ARNm varie sur une base circadienne et est influencé chez l'animal par le niveau de mélatonine circulante qui peut être modifié par pinéalectomie ou par administration de lumière. Pour d'autres auteurs, l'expression maximum de ces récepteurs qui coïncide avec le pic de mélatonine endogène suggère une absence de désensibilisation lors d'un traitement prolongé. La conservation de l'effet d'entraînement par administration chronique de mélatonine chez l'aveugle est un argument supplémentaire.

Pharmacocinétique

L'administration per os de mélatonine à libération immédiate au volontaire sain conduit à des profils plasmatiques très hétérogènes. Il peut subsister une concentration résiduelle de mélatonine significative sur plusieurs heures, malgré un taux de renouvellement très rapide (Fig. 4). L'administration d'une dose aussi faible qu'un milligramme conduit à des taux supraphysiologiques. La phase métabolique très courte (demi-vie de 20 à 40 minutes) est la conséquence partielle d'un effet de premier passage hépatique intense, qui contribue de plus à des profils hétérogènes. Les données physiologiques et cinétiques ont conduit à la mise au point de préparations à libération contrôlée, qui ne permettent pas cependant d'éviter l'effet de premier passage hépatique puisqu'il s'agit de formes orales. Ces préparations génèrent un pic sanguin plus faible avec des concentrations significatives sur une durée prolongée. Leur utilisation doit être privilégiée lorsque la sécrétion endogène est diminuée.

Effet chronobiotique

Notion clé pour comprendre les potentialités thérapeutiques dans les troubles circadiens, l'administration de mélatonine modifie la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase (PRC, cf. article de Claude Gronfier dans ce numéro [67]) et non selon le phénomène de rétrocontrôle négatif classique en endocrinologie. La phase du rythme endogène est modifiée différemment (avance ou retard de phase) selon l'heure d'administration du stimulus exogène [29,30] (Fig. 5). Lorsque la mélatonine est administrée l'après-midi ou dans la soirée, une avance de phase est observée, alors qu'une administration matinale ou à midi conduit à un retard de phase, d'amplitude plus faible ou même absent pour certains auteurs. L'effet avance de phase s'observe aussi sur le rythme de température [31].

L'heure critique d'administration de la mélatonine se situe vers 15 h 00, moment où se situe le changement de direction de l'effet (effet retard de phase avant 15 heures, effet avance de phase après 15 heures). Ce repère horaire est modulé par le chronotype du sujet. L'impact de la mélatonine se situe au niveau des NSC où des récepteurs ont été localisés [12].

Cet effet chronobiotique est observé avec une perfusion d'une dose de mélatonine aussi faible que 20 μg par trois heures, générant des taux sanguins voisins d'un pic nocturne, mais aussi avec une gélule à libération rapide de quelques milligrammes de mélatonine. Étant donné l'hétérogénéité de la pharmacocinétique per os, avec la possibilité d'une concentration résiduelle de mélatonine sur

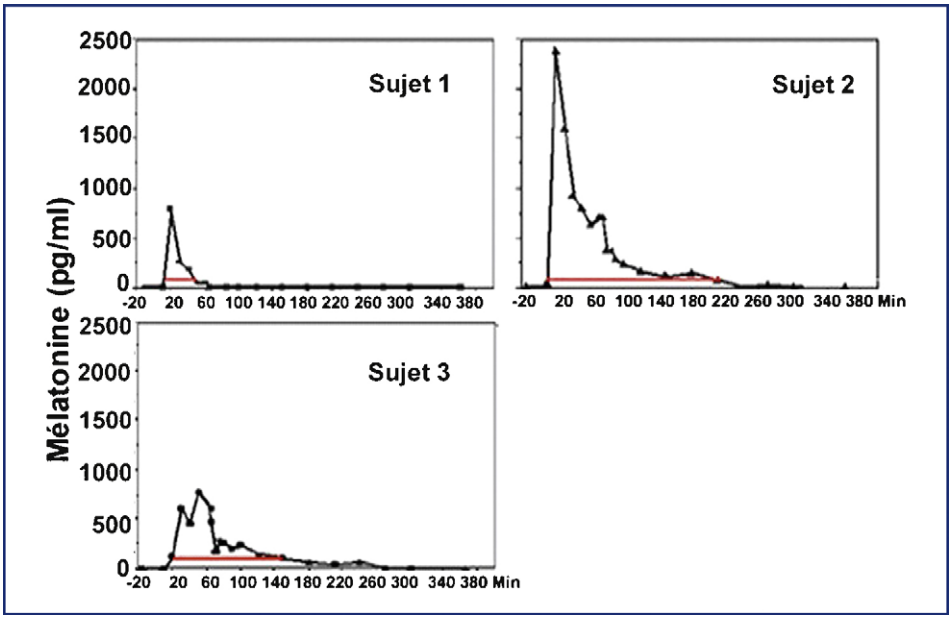

Figure 4. La pharmacocinétique plasmatique est très hétérogène et conduit à des concentrations supraphysiologiques (> 100 pg/ml, trait horizontal) après administration per os d'un milligramme de mélatonine.

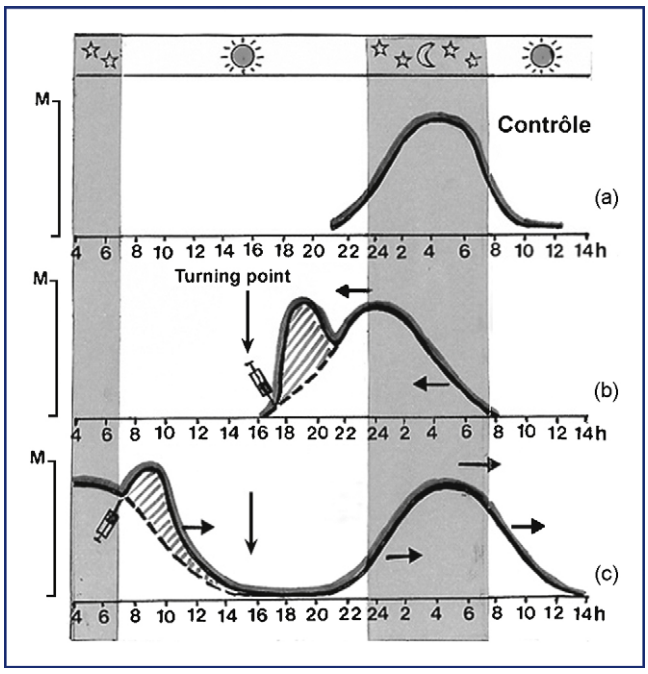

Figure 5. L'administration de mélatonine modifie la sécrétion endogène de mélatonine selon une courbe de réponse de phase (PRC). Témoin (a). Le profil plasmatique présente une avance de phase après administration l'après-midi ou le soir (b), un retard de phase après administration le matin ou à midi (c). L'heure critique (ou *turning point*) qui correspond au changement de sens de la modification de la phase se situe vers 15 h 00.

plusieurs heures liée à la clairance incomplète, le maintien de concentrations élevées au-delà de 15 heures peut annuler l'effet retard de phase. Il est à noter que l'effet retard de phase est moins marqué que l'effet avance de phase. Certains auteurs contestent même l'effet retard de phase. Ainsi, le groupe d'Anna Wirz-Justice ne l'observe pas dans une étude où cependant la pharmacocinétique de mélatonine est mal maîtrisée (administration per os) [32]. Par ailleurs, Scheer et Czeisler considèrent que l'effet chronobiotique rapporté dans certaines études ne correspond pas à un effet sur l'horloge, mais plutôt à une interaction métabolique sur la voie de biosynthèse de mélatonine en l'absence d'une étude en « constante routine » et d'un effet sur d'autres rythmes circadiens comme celui du cortisol [33]. Si pour les puristes, cet effet n'est pas chronobiotique, en pratique, il apparaît intéressant de pouvoir retarder la sécrétion de mélatonine, quel qu'en soit le mécanisme.

Globalement, cet effet de la mélatonine sur sa propre sécrétion est l'inverse de celui observé avec la lumière. Le retard de phase est plus facilement obtenu avec la lumière administrée le soir qu'avec la prise de mélatonine le matin. Inversement, l'avance de phase est plus facilement obtenue avec l'administration vespérale de mélatonine qu'avec la lumière du matin.

Propriétés hypnotiques

Le positionnement nocturne de la sécrétion de mélatonine a conduit à considérer très tôt cette hormone comme un hypnotique naturel ou une substance capable de moduler l'architecture du sommeil. Une relation entre les pics ou les creux du profil plasmatique de mélatonine et les différents stades de sommeil n'a pu être clairement démontrée [2]. Par ailleurs, le caractère épisodique ou pulsatile de la sécrétion reste discuté. La question devrait être réenvisagée en considérant la fréquence des prélèvements sanguins, mais aussi la limite de détection et la précision de la méthode de dosage.

Considérant le couplage précis entre l'augmentation de la sécrétion endogène et l'ouverture de la « porte du sommeil », il est suggéré par Lavie que la mélatonine participe à la régulation du cycle veille-sommeil par inhibition des systèmes d'éveil [34]. L'existence de projections nerveuses à partir des NSC vers l'aire préoptique ventrolatérale inhibitrice des systèmes d'éveil est un argument.

Les résultats concernant les effets sur le sommeil varient selon qu'il s'agit d'une administration unique ou répétée chez le volontaire sain ou l'insomniaque, selon l'heure et la dose. Chez le volontaire sain, l'effet de la mélatonine est plus marqué à 21 h 00 qu'à 12 h 00 sur la propension au sommeil pour une dose de 5 mg [35]. Administrée dans l'après-midi, la mélatonine montre un effet sédatif provoquant une augmentation de la sensation de fatigue, un allongement du temps de réaction, une diminution de la latence d'endormissement, une augmentation de l'activité θ et des fuseaux (stades I et II) [36,37]. Ces effets qualifiés de « soporifiques » par Wirz-Justice et Armstrong ne semblent pas liés directement à un abaissement de température, puisqu'ils apparaissent avec de faibles doses de mélatonine qui ne modifient pas ce paramètre [38].

À forte dose (plusieurs milligrammes), un effet hypnotique inconstant est rapporté par quelques auteurs et les modifications de l'EEG ne sont pas dose-dépendantes. Après plusieurs jours de traitement, l'architecture du sommeil présente des modifications (augmentation de la densité du sommeil paradoxal et du stade II) compatibles avec un effet médié par l'horloge circadienne ou chronohypnotique [39]. Au contraire, des benzodiazépines dont les effets s'échelonnent entre une sédation faible et une anesthésie générale selon la dose, un sujet motivé se maintenant en position debout peut opposer une résistance volontaire aux effets de la mélatonine, même à forte dose. Il n'a d'ailleurs jamais été rapporté d'intoxication aiguë à la mélatonine.

En l'absence de toxicité immédiate, la mélatonine a fait l'objet de multiples études chez l'insomniaque, impliquant différentes méthodes d'évaluation (autoquestionnaire, actimétrie, polysomnographie). La majorité des études a été réalisée avec des préparations à libération immédiate à des doses souvent élevées (plusieurs milligrammes) pour contrebalancer la cinétique d'élimination très rapide. Des effets non spécifiques ont pu être observés, conséquence d'une interaction de la mélatonine avec la plupart des systèmes de neuromédiateurs lors de son administration à forte dose.

La méta-analyse de Brzezinski et al., prenant en considération comme critères d'évaluation la latence d'apparition, l'efficacité et la durée du sommeil, conclut à un effet significatif mais minime chez les sujets normaux et les insomniaques, chez ces derniers en particulier lorsque la sécrétion endogène est diminuée [40]. Une autre étude menée par l'Agency for Healthcare Research and Quality de l'université d'Alberta conclut au peu d'intérêt de la mélatonine comme promoteur de sommeil, sauf dans l'insomnie

par retard de phase [41]. Son intérêt n'est pas confirmé dans le traitement de l'insomnie des personnes âgées. Ces méta-analyses, compliquées par la présence de nombreux sous-groupes de patients, soulignent la nécessité d'une réévaluation de l'effet hypnotique de la mélatonine lors d'essais strictement contrôlés.

Des études récentes ont montré l'efficacité d'une préparation orale de mélatonine (2 mg) à libération immédiate et prolongée (Circadin®) dans l'insomnie primaire de patients de plus de 55 ans, indication pour laquelle cette forme pharmaceutique a reçu une AMM en 2008. Un essai réalisé sur un nombre important de patients montre que la qualité du sommeil et la vigilance du matin sont améliorées après trois semaines de traitement [42]. Il n'existe pas d'effet de sevrage ni d'insomnie de rebond comme il peut être observé avec les benzodiazépines. Une autre étude montre que l'effet hypnotique est d'autant meilleur que la sécrétion de mélatonine est diminuée [43]. Ce résultat montre l'importance d'administrer un signal mélatonine mimant la sécrétion endogène.

Traitement des troubles du rythme veille-sommeil avec la mélatonine

Si l'intérêt thérapeutique de la mélatonine est réel, cette substance naturelle très facile à synthétiser, donc non brevetable en l'état, n'a pas suscité l'intérêt immédiat des laboratoires pharmaceutiques. Seule une forme galénique et/ou éventuellement une indication thérapeutique peut faire l'objet d'un brevet. Le statut de complément nutritionnel aux États-Unis a contribué à freiner le développement d'une préparation répondant aux caractéristiques d'un médicament. Beaucoup d'études ont été réalisées par des équipes académiques sur des petits échantillons de patients, conduisant à des résultats de faible significativité.

L'effet chronobiotique est obtenu avec une forme orale simple, créant une surcharge rapide pendant un intervalle de temps relativement court (quelques 2 à 3 heures). Il est recommandé aux prescripteurs de s'assurer que la mélatonine, matière première, est de qualité pharmaceutique. Cette condition est remplie pour les gélules préparées dans les officines. Cependant, la mélatonine n'est pas inscrite à la pharmacopée européenne et il existe un vide juridique, la mélatonine n'étant ni interdite ni autorisée.

La dernière version de la Classification internationale des troubles du sommeil s'est enrichi de nouveaux items dans le groupe des troubles du rythme veille-sommeil (Tableau 1), montrant ainsi l'intérêt croissant des cliniciens dans la prise en compte de la dimension circadienne dans la pathologie du sommeil. Les différents syndromes sont pour la plupart justiciables d'un traitement à la mélatonine, associé le cas échéant à la photothérapie. Il est à noter qu'actuellement aucun système médical d'administration de la lumière ne présente une ergonomie et une discrétion acceptables pour une utilisation en ambulatoire.

Tableau 1 Classification internationale des troubles du sommeil (American Academy of Sleep Medicine) : sous-groupe : trouble circadien du sommeil.

Syndrome de retard de phase
Syndrome d'avance de phase
Rythme veille-sommeil irrégulier
Syndrome hypernycthéméral ou du cycle veille-sommeil différent de 24 heures ou en libre-cours
Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires (ou *jet-lag* syndrome)
Travail posté
En relation avec un trouble médical
Autre non spécifié
Par drogue ou substance

Syndrome de retard de phase

Il ne s'agit pas d'une insomnie vraie mais d'une impossibilité à s'endormir à une heure conventionnelle. Le rythme veille-sommeil est synchronisé sur 24 heures. Cependant, sa relation temporelle (ou phase) est anormale par rapport aux horaires usuels mais reste stable d'un jour à l'autre. Ce syndrome concerne essentiellement des adolescents. Une fois installé, en général pas avant 02 h 00 du matin, le sommeil est normal en qualité et en quantité si l'heure du réveil spontané est respectée. L'administration de mélatonine permet de choisir une heure d'endormissement plus compatible avec une vie scolaire ou sociale « normale » [44]. Cet ajustement de l'horloge est souvent souhaité plus par l'entourage familial plutôt que par le patient lui-même. La prise de mélatonine le soir, qui contribue à avancer l'heure d'endormissement, est généralement mieux acceptée que la photothérapie matinale, qui peut être ressentie comme une agression par le patient lors de son administration après un lever précoce. Cependant, l'association mélatonine photothérapie ne peut être que bénéfique. La dose de mélatonine préconisée est de quelques milligrammes (2 à 3 mg par exemple) d'une préparation à libération immédiate, absorbée environ cinq heures avant l'endormissement habituel. L'heure d'administration peut être progressivement modifiée à mesure que l'endormissement survient plus tôt. Un effet significatif et stable doit être obtenu au bout d'une quinzaine de jours. Une durée d'administration limitée à quatre semaines maximum chez le garçon est souhaitable, car un effet toxique à long terme ne peut être exclu, en particulier sur la spermatogenèse [45]. Le bénéfice disparaît à l'arrêt du traitement si une hygiène du sommeil suffisamment stricte n'est pas maintenue.

Syndrome d'avance de phase

Le syndrome d'avance de phase est beaucoup moins fréquent que le syndrome de retard de phase, dont il constitue l'image en miroir. La propension incoercible au sommeil peut se manifester dès 17 h 00. En théorie, l'administration matinale de mélatonine, supposée provoquer un retard de phase, constitue une approche thérapeutique légitime. À ce jour, aucun résultat n'est validé dans la littérature. De même pour l'administration vespérale de lumière qui n'a pas fait l'objet d'études contrôlées [46]. Dans notre expérience personnelle (Challamel et al., données non publiées), 15 jours de photothérapie en fin d'après-midi pendant deux

heures ont contribué à retarder l'endormissement d'environ deux à trois heures chez un enfant de 14 ans, sans cependant modifier l'*onset* de mélatonine salivaire.

Syndrome du cycle veille-sommeil différent de 24 heures

Initialement appelé improprement syndrome hypernycthéméral, ce trouble concerne en majorité des sujets totalement aveugles dont l'horloge est en libre-cours, ou très exceptionnellement des patients dont le système visuel est intact. La période en libre-cours se situe autour de 25 heures. L'entraînement de l'horloge sur un rythme de 24 heures, qui contribue à supprimer la somnolence et les siestes diurnes, peut être obtenu avec une dose de mélatonine faible, de l'ordre de 0,5 mg [47]. Ce résultat sera plus facilement obtenu si le traitement est initié un jour où l'*onset* de mélatonine se situe en début de nuit (stabilisation du rythme veille-sommeil par une avance de phase).

Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou *jet-lag* syndrome

Une vingtaine d'années se sont écoulées depuis que Jo Arendt a décrit le premier protocole permettant d'atténuer par l'administration de mélatonine les effets défavorables du décalage horaire sur l'organisme humain [48]. Depuis lors, une douzaine d'études contrôlées en double insu versus placebo ont été publiées [49]. La quantification des symptômes implique des échelles subjectives d'autoévaluation, la polysomnographie ou l'actigraphie. La majorité de ces études rapportent l'efficacité de la mélatonine [50]. L'effet placebo peut être important jusqu'à 30%, chiffre qui n'est pas surprenant dans la mesure où la composante psychologique est importante dans le ressenti des troubles. Seules deux études sont défavorables à la mélatonine, dont l'une implique des sujets insuffisamment adaptés à leur lieu de séjour (5 jours à New York avant leur retour en Norvège) [51] et l'autre ne rapporte des effets positifs que dans les trois premiers jours [52]. Ces résultats ont été globalement confirmés par une première méta-analyse, puis infirmés par une seconde. Dans cette dernière, certaines études positives étaient omises et des groupes de patients hétérogènes étaient mélangés aux volontaires sains soumis au *jet-lag* [53].

La durée de la prise de mélatonine varie de trois jours de présynchronisation sur le lieu de départ à cinq jours de prise vespérale sur le lieu d'arrivée [49]. Pour certains auteurs, la présynchronisation est inutile pour un vol vers l'Est [54], de même qu'elle est discutée pour un vol vers les antipodes (décalage d'environ 12 heures, plus changement de saison) [55].

Les doses de mélatonine impliquées varient entre 0,5 et 10 mg. L'administration d'une préparation à libération prolongée n'apporte pas de bénéfice, en particulier sur le sommeil, vraisemblablement parce que l'effet chronobiotique n'est pas optimum au travers une telle préparation [56]. Cela renforce l'idée que l'effet chronobiotique est prépondérant sur l'effet hypnotique dans la prévention du *jet-lag*.

Utilisation pratique de la mélatonine

Considérant les différents aspects que nous venons de développer, il est possible de définir des règles simples d'utilisation de la mélatonine pour la prévention du *jet-lag* syndrome.

En pratique, le protocole consiste à utiliser l'effet chronobiotique auquel va se superposer l'action hypnotique lors de la prise au moment du coucher sur le lieu d'arrivée :

- lors d'un voyage vers l'Est : la resynchronisation doit s'effectuer par une avance de phase. Première prise, le jour du départ. La mélatonine (2 à 3 mg d'une préparation à libération immédiate) doit être administrée vers 22 h 00 − *n*. 22 h 00 correspond à l'heure de début de la sécrétion endogène et *n* est le nombre d'heures de fuseaux horaires à franchir. Ainsi un voyageur qui se rend de la côte Est des États-Unis vers la France (6 heures de décalage) absorbe le premier comprimé de mélatonine vers 16 h 00 (Fig. 6 supérieure). Si le nombre de fuseaux traversé est supérieur ou égal à sept heures, l'heure d'administration du premier comprimé ne doit jamais être antérieure à 15 h 00. Dans le cas contraire, une absence d'effet ou un retard de phase pourrait être observé

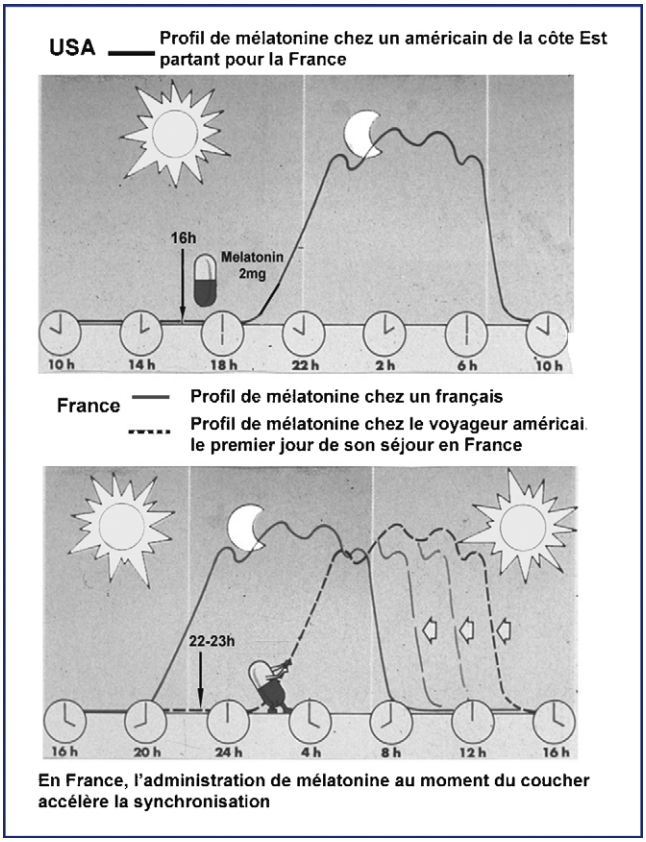

Figure 6. L'administration de mélatonine accélère la resynchronisation après un vol transméridien à partir de la côte Est des États-Unis (6 heures de retard par rapport à l'heure française). La première prise à 16 h 00, heure locale le jour du départ, met d'emblée l'organisme à l'heure française (22 h 00). L'administration au coucher pendant quatre à cinq jours vers 22 h 00 à 23 h 00 accélère la synchronisation.

(zone morte ou retard de phase da la PRC). L'heure du départ du vol n'est pas à prendre en considération. Si le voyageur est dans la file d'attente d'enregistrement à l'heure optimum d'administration, la prise peut être différée jusqu'à l'installation dans l'avion. De même, l'heure de la prise peut être adaptée au chronotype (prise plus tardive chez les sujets du soir). Si le voyage est interrompu par une étape transitoire de courte durée, lors d'un déplacement vers l'Asie par exemple, l'heure de cette première prise devra être ajustée en fonction du nombre d'heures de décalage intermédiaire. Ensuite sur le lieu d'arrivée, la mélatonine est absorbée pendant quatre à cinq jours consécutifs vers 22 h 00 à 23 h 00 (heure locale), au moment du coucher (Fig. 6 inférieure). L'effet hypnotique de la mélatonine va se surajouter à l'effet chronobiotique ;

- si le voyage conduit aux antipodes : le problème est plus complexe car la sécrétion de mélatonine de l'arrivant est en opposition de phase (± 12 heures) avec celle de l'autochtone. L'organisme peut choisir de s'adapter au nouvel environnement en avançant ou en retardant la phase de ses rythmes. L'ajustement par un retard de phase semble cependant le plus fréquent [56]. Plusieurs options de prévention avec la mélatonine sont possibles :
  - quel que soit le sens du voyage, la prise de mélatonine sur le lieu d'arrivée pendant cinq jours au moment du coucher constitue le protocole le plus simple,
  - si le voyage se déroule vers l'est (vers l'Australie par exemple) et dure deux jours environ, la resynchronisation progressive par une avance de phase est possible (prise de mélatonine pendant le voyage à 16 h 00, puis 14 h 00 le lendemain, horaire du lieu de départ). Le traitement sera poursuivi pendant quatre à cinq jours sur le lieu d'arrivée par une prise vers 22 h 00 à 23 h 00 (heure locale). Il faut savoir néanmoins que l'introduction de tout médicament en Australie est interdite ou nécessite une ordonnance,
  - la troisième possibilité consiste à éliminer la sécrétion diurne de mélatonine par la prise matinale d'un β-bloquant (la sécrétion de mélatonine est sous contrôle noradrénergique) sur le lieu d'arrivée. Une prescription médicale de cette classe pharmacologique est indispensable. La prise vespérale de mélatonine est associée à ce traitement au moment du coucher pendant quelques jours ;
- lors d'un voyage vers l'Ouest : la présynchronisation avec la mélatonine n'est pas indispensable puisque nous savons que l'effet retard de phase est inconstant. Le protocole consiste en la prise de mélatonine au moment du coucher (vers 22 h 00—23 h 00, heure locale pendant 5 jours), mais l'individu doit surtout lutter contre le sommeil en différant l'heure du coucher et en s'exposant le plus possible à la lumière le soir (effet retard de phase de la lumière sur la sécrétion de mélatonine) [57]. Certains auteurs préconisent une prise épisodique de mélatonine en cas d'éveil précoce (avant 04 h 00 du matin, heure locale).

Dans toutes les situations, les horaires peuvent être modulés en fonction du chronotype de chacun (sujet du soir ou du matin).

Quelle source de mélatonine ?

La mélatonine n'est pas en vente libre en France en tant que médicament. Elle est disponible en pharmacie sous forme de préparation magistrale à libération immédiate, sur prescription médicale pour des indications bien précises (troubles du rythme veille-sommeil). Le voyageur doit donc se tourner vers la mélatonine, complément nutritionnel, avec les incertitudes qui s'y rattachent (absence de contrôle, dosage approximatif, etc.). Les commandes sur Internet sont déconseillées. Il est possible de s'approvisionner aux États-Unis avec les mêmes interrogations. Cependant, la FDA exige à l'heure actuelle un contrôle minimum de la pureté chimique du produit. Il est rassurant de savoir que la mélatonine vendue est un produit de synthèse chimique totale (elle n'est pas extraite d'épiphyse de bœuf !).

Travail posté

L'intérêt de la resynchronisation des travailleurs postés par la mélatonine reste discuté, en particulier lors d'une rotation rapide où les rythmes ne présentent pas de modification-type de leur phase mais plutôt un amortissement de l'amplitude. L'administration de mélatonine peut faciliter le repos de fin d'après-midi avant la prise de poste, mais les conséquences sur les performances au travail ne sont pas connues. Des études complémentaires sont nécessaires, prenant en compte en particulier l'environnement lumineux. Chez les travailleurs nocturnes permanents, les profils de mélatonine sont hétérogènes, avec pour certains sujets une tendance à décaler spontanément leur sécrétion vers la période de repos matinal [58]. L'administration de lumière favorise ce décalage, conduisant à une amélioration des performances nocturnes et du sommeil de récupération diurne. Cette approche luxthérapie est à privilégier plutôt que l'administration de mélatonine pendant les temps de récupération.

Atteintes neurologiques

L'administration de mélatonine dans les troubles neurologiques sévères d'origine génétique ou acquis, en particulier neurodégénératifs, a fait l'objet de très nombreuses études. Le rationnel du traitement repose sur l'existence d'un rythme veille-sommeil irrégulier et/ou d'une perturbation du rythme (avance ou retard de phase). Selon que les deux symptômes sont associés ou isolés, il faut en théorie s'orienter vers une préparation à libération contrôlée ou une préparation à libération immédiate. Dans tous les cas, il est souhaitable que l'efficacité du traitement soit évaluée par actimétrie.

Chez des enfants présentant des troubles du développement avec retard mental associés à un retard de l'endormissement et/ou un trouble du maintien du sommeil, une étude contrôlée récente impliquant une préparation de mélatonine (5 mg) à libération immédiate et prolongée s'est révélée efficace en réduisant la latence d'endormissement et en augmentant la durée du sommeil nocturne. Une amélioration clinique significative est globalement perçue par les parents et le personnel soignant [59].

La mélatonine est prescrite dans certains troubles d'origine génétique, en particulier dans les syndromes

d'Angelman et de Rett chez lesquels un retard de phase et une fragmentation du sommeil peuvent être observés [60]. Le syndrome de Smith-Magenis, conséquence d'une délétion 17p11.2, constitue un bon modèle physiopathologique impliquant un trouble majeur de la sécrétion de mélatonine. En effet, les patients présentent un profil de sécrétion diurne, donc totalement inversé, avec un phénotype d'avance de phase très marquée (endormissement et éveil très précoces). L'administration d'un β-bloquant le matin et d'une préparation de mélatonine à libération prolongée (Circadin®) à l'heure d'endormissement souhaitée provoque une amélioration majeure des troubles du sommeil, avec pour conséquence une meilleure intégration familiale des patients [61]. Ces prescriptions font l'objet d'une ATU.

Le vieillissement s'accompagne d'une tendance à l'avance de phase et d'une fragmentation du sommeil conduisant à une insomnie vraie. Parallèlement, il existe une diminution de la sécrétion de mélatonine, plus marquée pour certains auteurs chez les sujets insomniaques. Cette perturbation du rythme veille-sommeil est patente chez l'Alzheimer, avec une somnolence diurne et une agitation vespérale (*sundowning*). La concentration de mélatonine est diminuée dans le LCR de ces patients, par rapport à des témoins appariés. Ces données cliniques et biologiques ont conduit à tester l'efficacité de la mélatonine dans l'Alzheimer, éventuellement en association avec la photothérapie. Des effets positifs sont rapportés, dont certains lors d'études en ouvert. En particulier, l'actigraphie montre un allongement du temps de sommeil. Sur des critères subjectifs, la mélatonine à libération prolongée montre une efficacité sur la durée du sommeil et les éveils nocturnes [62]. Ces études doivent être reprises dans des conditions méthodologiques strictes, en privilégiant les préparations à libération contrôlée, qui répondent au concept de synchroniseur endogène.

Nous avons vu que la régulation de la sécrétion de mélatonine est complexe, ce qui explique les nombreuses situations pathologiques s'accompagnant d'un rythme de mélatonine perturbé. Ainsi, l'insomnie, qui constitue une des séquelles observées dans les traumatismes crâniens, peut intégrer une avance ou un retard de phase. D'autres atteintes de la voie de régulation telle que tumeur de la région chiasmatique s'accompagnent d'un rythme veille-sommeil perturbé, voire d'une absence de rythme. Dans certains cas, il est possible d'entraîner les rythmes avec la mélatonine. La condition minimum est la persistance de récepteurs à la mélatonine fonctionnels dans les NSC et une voie de régulation nerveuse intacte jusqu'à la glande pinéale.

Toxicité à court terme, interactions médicamenteuses

La toxicité à court terme est très faible, même si elle n'a pas été systématiquement rapportée dans les essais. Elle est surtout connue au travers des essais *jet-lag*. Les effets secondaires les plus classiques sont des troubles gastro-intestinaux et une céphalée. Cet effet secondaire est cependant à peine plus fréquent cependant qu'avec le placebo. Son apparition est logique dans la mesure où la mélatonine est vasodilatatrice aux doses concernées. Les migraineux ne seront donc pas surpris de voir apparaître une crise.

Dans une étude *jet-lag*, 38 % des sujets montraient une sensation de *rocking* et un sujet développait des difficultés à respirer et à avaler 20 minutes après la prise de mélatonine. Une revue de dermatologie a rapporté l'apparition d'une éruption pénienne chez deux voyageurs italiens [63]. L'anamnèse et les tests cutanés d'allergie ont montré que la mélatonine était bien en cause ! Un cas d'hépatite auto-immune s'est déclaré après prise orale de 3 mg pendant deux semaines [64]. D'ailleurs, les fabricants de compléments nutritionnels sont prudents dans ce domaine en recommandant de s'abstenir aux patients présentant une maladie auto-immune (maladie rhumatoïde), de même qu'aux femmes enceintes et aux sujets ayant des antécédents de troubles psychiatriques. L'administration de mélatonine est une contre-indication majeure dans les situations où son action chronobiotique pourrait renforcer l'avance de phase des rythmes avec une aggravation des symptômes, par exemple chez certains dépressifs [65].

Un aspect qui apparaît sous-estimé est celui de l'interaction avec les médicaments. En effet, la mélatonine étant métabolisée par les cytochromes hépatiques (*CYP1A2* en particulier), les composés inducteurs, substrats ou inhibiteurs de ces cytochromes vont modifier sa biodisponibilité et inversement. La mélatonine peut donc amplifier les effets secondaires ou la réponse à de très nombreux médicaments, dont des psychotropes (antidépresseurs et hypnotiques surtout), des antalgiques, des antiépileptiques et des hormones stéroïdes. Citons aussi l'interaction potentielle avec la warfarine, anticoagulant, antivitamine K. Il est donc souhaitable de se dispenser d'associer la mélatonine à un médicament dont le métabolisme est concerné par ces cytochromes.

Conclusion

La mélatonine constitue un marqueur biochimique fidèle de l'activité de l'horloge circadienne. La détermination de son profil journalier peut apporter une aide au diagnostic des troubles du rythme veille-sommeil et au suivi des manipulations thérapeutiques des rythmes avec la mélatonine exogène et/ou la lumière. L'utilisation de l'effet resynchronisant de la mélatonine se justifie actuellement dans certains troubles du rythme veille-sommeil, bien que la toxicité à long terme et les interactions médicamenteuses ne soient pas connues. La prise en compte individuelle de la phase de l'horloge circadienne des patients doit conduire à optimiser l'heure d'administration, renforçant ainsi la significativité des résultats.

La connaissance du rôle de la mélatonine dans le contrôle des rythmes circadiens, en particulier du rythme veille-sommeil, reste incomplète. Signalons que dans une étude préliminaire chez les patients pinéalectomisés une préparation à libération prolongée a montré un effet bénéfique sur l'insomnie, la vigilance diurne et sur les troubles de l'humeur associés, renforçant le concept de la mélatonine synchroniseur endogène [66].

Références

[1] Lerner AB, Case JD, Takakashi Y, et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J Am Chem Soc 1958;80:2587.

[2] Claustrat B, Brun J, Garry P, et al. A once-repeated study of nocturnal plasma melatonin patterns and sleep recordings in six normal young men. J Pineal Res 1986;3:301—10.

[3] Haimov I, Laudon M, Zisapel N, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. Br Med J 1994;309:167.

[4] Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? Am J Med 1999;107:432—6.

[5] Arendt J, Bojkowski C, Franey C, et al. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:1166.

[6] Vakkuri O. Diurnal rhythm of melatonin in human saliva. Acta Physiol Scan 1985;124:409—12.

[7] Cermakian N, Sassone-Corsi P. Les mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne. Med Sci 2000;4:504—12.

[8] Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. Sleep 2003;26:413—5.

[9] Toh KL, Jones CR, He Y, et al. An h*Per*2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. Science 2001;291:1040—3.

[10] Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Pevet P, Buijs RM. Glutamatergic clock output stimulates melatonin synthesis at night. Eur J Neurosci 2004;19:318—24.

[11] Moller M, Baeres FMM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. Cell Tissue Res 2002;309:139—50.

[12] Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, et al. Putative melatonin receptors in a human biological clock. Science 1988;242:78—91.

[13] Le Bars D, Thivolle P, Vitte PA, et al. PET and plasma pharmacokinetic studies after bolus intravenous administration of ^{11}C melatonin in humans. Nucl Med Biol 1991;18:357—62.

[14] Kauppila A, Kivela A, Pakarinen A, et al. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:823—8.

[15] Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science 1980;210:1267—9.

[16] Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. J Neurosci 2001;21:6405—12.

[17] Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman B, et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. N Engl J Med 1995;332:6—11.

[18] Chazot G, Claustrat B, Brun J, et al. A chronobiological study of melatonin, cortisol growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. Cephalalgia 1984;4:213—20.

[19] Claustrat B, Brun J, Chiquet C, Chazot G, Borson-Chazot F. Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. Cephalalgia 2004;24:128—33.

[20] O'Brien IAD, Lewin IG, O'Hare JP, et al. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. Clin Endocrinol 1986;24:359—64.

[21] Lewy AJ, Sack RL. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. Chronobiol Int 1989;6:93—102.

[22] Cardinali DP, Pevet P. Basic aspects of melatonin action. Sleep Med Rev 1998;2:175—90.

[23] Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev 2005;9:11—24.

[24] Strassmann RJ, Qualls CR, Lisansky EJ, et al. Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. J Appl Physiol 1991;71:2178—82.

[25] Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-Garcia P, et al. mt1 melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:450—8.

[26] Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, et al. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:26—30.

[27] Campbell SS, Dawson D. Enhancement of nighttime's alertness and performance with bright ambient light. Physiol Behav 1990;48:317—20.

[28] Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. Biomed Pharmacol 2006;60:97—108.

[29] Lewy AJ, Ahmed S, Latham Jackson JM, et al. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. Chronobiol Int 1992;9:380—92.

[30] Zaidan R, Geoffriau M, Brun J, et al. Melatonin in able to influence its secretion in humans: description of a phase-response curve. Neuroendocrinology 1994;60:105—12.

[31] Deacon S, English J, Arendt J. Acute phase-shifting effects of melatonin associated with suppression of core body temperature in humans. Neurosci Lett 1994;178:32—4.

[32] Wirz-Justice A, Werth E, Renz C, Muller S, Krauchi K. No evidence for a phase delay in human circadian rhythms after a single morning melatonin administration. J Pineal Res 2002;32:1—5.

[33] Scheer FAJL, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. Sleep Med Rev 2005;9:5—9.

[34] Lavie P. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. J Biol Rhythms 1997;12:657—65.

[35] Tzischinsky O, Lavie P. Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. Sleep 1994;17:638—45.

[36] Cajochen C, Krauchi K, von Arx MA, et al. Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG. Neurosci Lett 1996;207:209—13.

[37] Dijk DJ, Roth C, Landolt HP, et al. Melatonin effect on daytime sleep in men: suppression of EEG low frequency activity and enhancement of spindle frequency activity. Neurosci Letters 1995;201:13—6.

[38] Wirz-Justice A, Armstrong SM. Melatonin: nature's soporific? J Sleep Res 1996;5:137—41.

[39] van Den Heuvel CJ, Ferguson SA, Macchi MM, Dawson D. Melatonin as a hypnotic: con. Sleep Med Rev 2005;9:71—80.

[40] Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev 2005;9:41—50.

[41] Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Summary, evidence report/technology assessment No. 108 (prepared by the University of Alberta evidence-based practice center, under contract No. 290-02-0023). AHRQ publication No. 05-E002-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.

[42] Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res 2007;16:372—80.

[43] Léger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. Am J Med 2004;116:91—5.

[44] Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet 1991;337:1121—4.

[45] Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Nave R, et al. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. J Androl 2002;23:572—8.

[46] Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Response to Zee P., melatonin for the treatment of advanced sleep phase disorder. Sleep 2008;31:923.

[47] Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med Rev 2005;9:25—40.

[48] Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. Br Med J 1986;292:1170.
[49] Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. Sleep 2007;30:1460—83.
[50] Claustrat B, Brun J, David M, et al. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. Biol Psychiatry 1992;32:705—11.
[51] Spitzer RL, Terman M, Williams JBW, et al. Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. Am J Psychiatry 1999;156:1392—6.
[52] Edwards BJ, Atkinson G, Waterhouse J, et al. Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 time-zones. Ergonomics 2000;43:1501—13.
[53] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 2006;332:385—93.
[54] Lino A, Silvy S, Condorelli L, et al. Melatonin and jet lag: treatment schedule. Biol Psychiatry 1993;34:587—8.
[55] Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, et al. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. Br Med J 1989;298:705—7.
[56] Suhner A, Schlagenhauf P, Johnson R, et al. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. Chronobiol Int 1998;15:655—66.
[57] Arendt J. Jet-lag and shift work: therapeutic use of melatonin. J R Soc Med 1999;92:402—5.
[58] Waldhauser F, Vierhapper H, Pirich K. Abnormal circadian melatonin secretion in night shift workers. New Engl J Med 1986;315:1614—5.
[59] Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. J Pineal Res 2008;44:57—64.
[60] Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? Dev Med Child Neurol 2004;46:776—82.
[61] De Leersnyder H, Bresson JL, De Blois MC, et al. β1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. J Med Genet 2003;40:74—8.
[62] Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. A multicenter-placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. Sleep 2003;26:893—901.
[63] Bardazzi F, Placucci F, Neri I, D'Antuono A, Patrizi A. Fixed drug eruption due to melatonin. Acta Derm Venereol 1997;78:69—70.
[64] Hong YG, Riegler JL. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? J Clin Gastroenterol 1997;25:376—8.
[65] Carman JS, Post RM, Buswell R, et al. Negative effects of melatonin on depression. Am J Psychiatry 1976;133: 1181.
[66] Quera-Salva MA, Hartley S, Bensmail D, Claustrat B, Brugere L, Lofaso F. Rythmes circadiens chez des adultes jeunes après pinéalectomie. Communication orale, congrès du sommeil, Lille; 2008 [abstract p. 21].
[67] Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène: des gène horloges aux applications cliniques. Médecine du Sommeil 2009;6:3—11.