

Mélatonine et sommeil

Extrait de la liste des médicaments de la PIC

Édition juin 2015

2. Mélatonine et sommeil

Nicolas Schaad

La mélatonine, une hormone sécrétée par la glande pinéale, a le statut de supplément nutritionnel aux USA depuis 1994. Depuis lors, elle est vendue sans ordonnance, représentant ainsi ce qui a été considéré comme le plus grand essai non contrôlé d'un médicament sur le marché américain¹. Les indications les plus diverses ont été proposées pour cette hormone, qui possède des propriétés hypnotiques et antioxydantes bien établies.

1. Rappel physiologique

La glande pinéale des vertébrés sécrète la mélatonine durant la phase nocturne du rythme circadien. Chez les mammifères, ce rythme est généré par une horloge biologique interne située au niveau des noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. La durée de la sécrétion de la mélatonine chez les animaux, est plus longue en hiver qu'en été. Chez l'homme, la différence de sécrétion entre les saisons est moins évidente. La modification de cette durée est particulièrement importante chez les animaux à reproduction saisonnière chez qui le raccourcissement de la phase sécrétoire nocturne déclenche des modifications physiologiques et comportementales nécessaires à la reproduction.

La stimulation nocturne de la glande pinéale menant à la sécrétion de mélatonine est essentiellement adrénérgique. L'administration de bêta-bloqueurs (atenolol, metoprolol, propranolol), à doses thérapeutiques est associée à une réduction marquée de production de l'hormone^{2,3}. Les rares troubles du sommeil décrits avec cette classe de médicaments pourraient être consécutifs à une baisse des taux plasmatiques de

mélatonine⁴. La quantité de mélatonine sécrétée par l'homme durant la phase nocturne est inférieure à 100 µg.

Tableau

Quelques fonctions physiologiques circadiennes
Température corporelle
Pression artérielle
Fréquence cardiaque
Sécrétion de cortisol
Activité locomotrice
Comportement alimentaire
Cycles veille-sommeil
Synthèse endogène de cholestérol
Sécrétion de mélatonine

2. Les effets de la mélatonine

Il est connu depuis le début du XX^{ème} siècle que la glande pinéale réduite en poudre éclaircit la peau des batraciens. En 1950, le dermatologue Lerner isole la mélatonine à partir de glandes pinéales broyées et lui attribue la propriété exclusive de favoriser l'agrégation des pigments de mélanine des mélanophores. La peau humaine étant pourvue de mélanocytes, et non de mélanophores, la mélatonine n'a aucun effet sur la coloration cutanée. Utilisée par ailleurs depuis cette époque dans de nombreuses pathologies (Alzheimer, SIDA, cancers, hypercholestérolémie, etc.), il n'a pas été possible de mettre en évidence une propriété quelconque de la mélatonine dans des études cliniques d'évaluation tout à fait rigoureuses.

Bien que la mélatonine soit un dérivé de la sérotonine, elle a des actions totalement différentes. Elle se lie avec une très haute affinité à des récepteurs spécifiques, dont au moins deux sont présents chez l'homme. Leur densité est particulièrement élevée au niveau des NSC dont l'importance physiologique a été évoquée plus haut. Elle aurait donc un rôle déterminant à jouer dans la régulation de nos rythmes circadiens.

3. Pharmacocinétique

Après administration orale, la biodisponibilité de la mélatonine est de l'ordre de 10-15 %^{5,6}. Elle est métabolisée par le CYP1A2⁷ et éliminée dans les urines sous forme de 6-sulfatoxymélatonine, dont les taux reflètent la sécrétion de l'hormone. La demi-vie de la mélatonine est d'environ 40 min⁸. Après administration orale d'une dose de 3 mg de mélatonine, les taux mesurés sont plus élevés que les taux physiologiques durant environ 4 heures⁹.

4. Mélatonine et sommeil

Il existe de grandes différences de taux de mélatonine au sein d'une population d'un même âge, et l'on peut mettre en évidence une réduction des concentrations plasmatiques chez la personne âgée. De plus, un déclin rapide des taux plasmatiques, survenant précocement après le pic nocturne, peut être observé dans cette population. Les

patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent un rythme fragmenté de sécrétion de mélatonine, pouvant être associée à une production diurne de l'hormone^{10,11}. Ces observations ont mené à formuler l'hypothèse de substitution en mélatonine, en se basant sur le fait que 1) le déclin du taux de mélatonine observé contribuerait à la survenue d'insomnie et 2) une thérapie de substitution avec de la mélatonine améliore le sommeil. Cette hypothèse est vraisemblablement trop simpliste, car les patients présentant une difficulté au maintien de leur sommeil n'ont pas de déficit de sécrétion de mélatonine¹².

L'effet hypnotique de la mélatonine a été mis en évidence par le dermatologue qui a pu isoler la mélatonine, et qui tentait de mettre en évidence un effet sur la coloration cutanée. Depuis cette observation initiale, la mélatonine a été administrée à des volontaires sains, ainsi que chez des patients insomniaques. Chez de jeunes volontaires sains, la mélatonine a un effet hypnotique marqué lorsqu'elle est administrée en début de soirée, mais n'a que peu d'effet si elle est administrée plus tardivement¹³. Dans ces conditions, la mélatonine augmente la durée totale du sommeil de 100 minutes par rapport au placebo, soit d'une durée analogue à celle observée avec une benzodiazépine¹⁴. Il semble donc que l'horaire d'administration soit crucial pour observer un effet hypnotique de la mélatonine, qui ne serait efficace que si le taux endogène est bas, comme c'est le cas pendant la journée ou le début de la soirée. Si la mélatonine est administrée plus tardivement, lorsque la sécrétion endogène est élevée, aucun effet hypnotique ne peut être mis en évidence. Elle pourrait donc s'avérer particulièrement utile en milieu hospitalier, car la sécrétion de mélatonine est perturbée durant les 3 premières nuits suivant une opération chirurgicale¹⁵. La mélatonine augmente le nombre de phases de sommeil paradoxal, ainsi que la durée du stade II. De nombreuses publications attestent de l'efficacité de la mélatonine, mais d'autres n'ont pu mettre en évidence un quelconque effet de cette hormone¹⁶. Les raisons de ces différences ne sont pas claires, car indépendamment de l'horaire d'administration, la mélatonine n'est efficace que chez les patients insomniaques, alors qu'aucun effet tangible n'est mesuré dans une population ne présentant pas de troubles du sommeil¹⁷.

Chez les patients âgés

Les quelques études cliniques publiées jusqu'à ce jour montrent que la mélatonine améliore la qualité du sommeil (estimée par la durée totale des périodes d'éveil/durée totale de l'endormissement) de patients gériatriques¹⁸, ainsi que des patients de plus de 50 ans¹⁷. Son efficacité dans cette indication s'expliquerait par une diminution de sa sécrétion endogène qui apparaît avec l'âge^{19,20,21}. Dans ce contexte, Léger et al.²² ont étudié l'effet de la mélatonine chez 517 patients âgés de plus de 55 ans en relation avec le taux de sécrétion endogène de mélatonine. La réponse au traitement a été meilleure dans le groupe de patients qui sécrétaient peu de mélatonine. Une revue systématique évaluant l'effet de la mélatonine comme hypnotique conclut à une certaine efficacité chez les patients âgés insomniaques²³, mais souligne que parmi les 78 publications passées en revue, la qualité méthodologique est souvent mauvaise.

Patients aveugles

Plusieurs travaux d'excellente qualité méthodologique ont démontré un effet bénéfique de la mélatonine sur le sommeil des patients aveugles. La mélatonine, de par son action au niveau des NSC, agit comme un « resynchronisateur » des rythmes circadiens souvent perturbés dans cette population, en plus de son effet hypno-inducteur. En effet, les NSC sont entraînés quotidiennement par l'alternance jour/nuit. En absence d'une stimulation lumineuse au niveau de la rétine, l'activité des neurones de ces noyaux hypothalamiques suit un rythme endogène voisin de 24 h. Ainsi, les rythmes circadiens d'un groupe de 7 patients totalement aveugles est de 24.5 heures²⁴, ce qui signifie que chaque jour, un décalage d'une demi-heure des rythmes circadiens peut être mesuré. Il en résulte une perte du rythme de sécrétion de certaines hormones tels que le cortisol, qui a lieu normalement le matin ou de mélatonine, sécrétée durant la nuit. En absence de rythme circadien synchronisé à l'environnement, des troubles du sommeil sont fréquents. L'administration de mélatonine le soir permet de ré-entraîner les NSC à un rythme de 24 heures, tout en améliorant le sommeil²⁵. Dans cette indication, les doses de mélatonine efficaces se situent en dessous de 1 mg²⁶.

Patients asthmatiques ou présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Les benzodiazépines sont en principe contre-indiquées chez les patients présentant un BPCO, car elles pourraient induire une dépression respiratoire²⁷. Dans un groupe de 8 patients, la mélatonine a amélioré le sommeil de patients présentant une décompensation de BPCO et admis dans une unité de soins intensifs²⁸. Chez les patients asthmatiques ambulatoires, qui présentent fréquemment des troubles du sommeil²⁹, la mélatonine améliore subjectivement le sommeil sur une durée de 4 semaines, sans affecter le décours de la maladie³⁰.

Autres patients adultes

L'effet de la mélatonine a été évalué dans un petit collectif d'un service de médecine interne d'un hôpital chez qui un traitement hypnotique était envisagé³¹. Chez ces patients, un délai d'endormissement supérieur à 30 minutes était observé. Ils présentaient des pathologies courantes (diabète, atteintes cérébro- et cardio-vasculaires, etc.). La mélatonine a réduit la durée moyenne d'endormissement par rapport groupe recevant un placebo, tout en améliorant la qualité du sommeil.

La mélatonine améliore la qualité du sommeil de patients traités par de la fluoxétine, un antidépresseur inhibant la recapture de la sérotonine³². De même, un effet bénéfique a été mis en évidence chez des patients souffrant de dépression saisonnière³³.

Chez l'enfant

La mélatonine est utilisée depuis de nombreuses années chez des patients pédiatriques présentant des troubles du sommeil, associés ou non à diverses pathologies neurologiques ou visuelles^{34,35,36}. Les doses utilisées chez les enfants ne sont pas plus basses que celles couramment

prescrites à des patients adultes³⁷. Il est possible que chez l'enfant, chez qui la sécrétion de mélatonine est élevée, la densité des récepteurs au niveau des NSC soit plus faible, si bien que les doses réputées efficaces sont relativement élevées par rapport au poids. Chez les enfants âgés de plus de 6 ans présentant un retard d'endormissement, la mélatonine (5 mg) réduit la latence du sommeil³⁸. Chez des enfants de 1 à 11 ans, une dose de 3 mg a été utilisée³⁹. Des doses similaires ont été utilisées chez les enfants âgés de plus de 1 an⁴⁰. En pédiatrie, la tolérance de la mélatonine semble être bonne, mais peu de données existent à ce sujet. D'un point de vue théorique, il n'est pas exclu que son effet antigonadotrope se traduise par un retard pubertaire.

Mélatonine et benzodiazépines

L'arrêt brutal des benzodiazépines peut s'accompagner d'une insomnie de rebond, secondaire à la tolérance qui s'installe lors de l'utilisation de cette classe de médicaments⁴¹. Une diminution graduelle des doses est donc recommandée, particulièrement lors de traitement prolongé. Un protocole prévoyant une réduction des doses de benzodiazépines sur 4 semaines avec et sans mélatonine a montré que seuls 25% des patients avaient stoppé les benzodiazépines dans le groupe placebo, alors que 78% des patients traités en association avec de la mélatonine avaient arrêté les somnifères⁴².

5. Mélatonine et décalage horaire

Le phénomène du "jet lag" a été décrit pour la première fois par Post et Gatty lors du 1^{er} vol autour du globe en 1931. Les symptômes les plus courants incluent des troubles du sommeil, une fatigue diurne, une baisse de la concentration, ainsi que des troubles digestifs. Ils sont dus à un décalage entre les rythmes endogènes générés par les NSC et le jour solaire. Après un voyage transmériidien, la mélatonine est sécrétée trop tard (voyage vers est) ou trop tôt (voyage vers l'ouest). Les rythmes de sécrétion d'autres hormones telles que le cortisol, ainsi que celui de l'abaissement nocturne de la température corporelle sont également altérés. Certains rythmes circadiens se normalisent plus rapidement que d'autres. Ainsi celui la sécrétion de cortisol est adaptée au nouveau fuseau-horaire après 8 jours, alors que celui de la tension artérielle met près de 11 jours à être en phase avec le rythme jour/nuit du pays de destination. Il est recommandé d'absorber la mélatonine le soir de l'arrivée dans le pays de destination, ce qui favorise la resynchronisation du sommeil (endormissement et maintien du sommeil) et la sécrétion rythmique de certaines hormones. Son efficacité est plus grande lors de décalages supérieurs à 5 h, ainsi qu'en voyageant vers l'est plutôt que vers l'ouest⁴³. La dose recommandée est de l'ordre de 1-10 mg à prendre avant de s'endormir à l'heure du pays de destination et non pas à l'heure habituelle du coucher dans le pays de départ ! Ces conclusions ont récemment été confirmées par une méta-analyse de la Cochrane Collaboration, qui a peut répertorié 10 études évaluant l'efficacité de la mélatonine, dont 8 ont conclu à un effet bénéfique⁴³. La lumière (solaire ou artificielle) bloque la sécrétion de mélatonine. Ainsi, lors de voyages vers l'est, une exposition au soleil durant la fin de la journée permet également de diminuer les symptômes du "jet lag".

6. Mécanisme d'action

Les relations entre mélatonine et sommeil sont complexes. D'un point de vue physiologique, la sécrétion de mélatonine n'est en soit pas indispensable à la survenue de sommeil, car chez les patients traités par bêta-bloqueurs, qui réduisent sa sécrétion de 80 %, les troubles du sommeil sont rares et ne surviennent pas chez tous les patients. Par contre, des troubles du sommeil, résolus par l'administration de mélatonine, sont observés chez des patients présentant une tumeur de la glande pinéale associée à une baisse de la sécrétion hormonale^{44,45}.

Le mécanisme par lequel la mélatonine influence le sommeil est encore sujet à controverses. L'hypothèse la plus en vogue actuellement est que la mélatonine, en agissant au niveau des NSC, avance ou recule la période de la journée durant laquelle notre organisme a le plus tendance à s'endormir. En effet, cette propension au sommeil suit un rythme voisin de 24 h, avec un premier pic durant l'après-midi, à l'heure de la sieste, et un second, beaucoup plus important, vers 23 h⁴⁶. Une absence de synchronisation entre le rythme endogène de propension à l'endormissement et l'environnement serait source de troubles du sommeil. Ce rythme suit d'environ 1 h celui des taux plasmatiques de mélatonine. La mélatonine exogène permettrait d'obtenir une tendance maximale à l'endormissement dans l'heure qui suit son administration.

En parallèle à l'augmentation de la propension au sommeil qui survient le soir, une baisse de température corporelle est observée, avec une diminution de la production de chaleur et une augmentation de la déperdition calorifique. L'augmentation des taux de mélatonine observée pendant la nuit semble être le signal menant à cette déperdition calorifique⁴⁷. L'administration d'atenolol, qui bloque la production de mélatonine, réduit d'environ 40% la baisse de température observée naturellement au cours du sommeil, et cet effet du β -bloquant est aboli par la mélatonine exogène⁴⁸. Administrée à faibles doses (0.1-10 mg) au milieu de la journée, la mélatonine diminue la latence du sommeil et abaisse la température corporelle de volontaires^{49,50}. Cette hypothermie pourrait également être responsable de son effet hypno-inducteur, mais les doses nécessaires à produire une hypothermie (3 mg) sont supérieures à celles régularisant le sommeil¹⁷.

7. Les effets indésirables de la mélatonine

La mélatonine n'étant pas considérée comme un médicament au sens entendu par les autorités d'enregistrement, ses effets indésirables ne sont donc pas aussi bien répertoriés que ceux d'une spécialité pharmaceutique classique. Dans la plupart des études évaluant son efficacité, la tolérance de la mélatonine est jugée comme bonne, sans que des détails soient donnés à ce sujet. Aucun effet indésirable grave menant au décès ne semble avoir été répertorié⁵¹. La toxicologie de la mélatonine a été étudiée chez 40 volontaires recevant durant un mois une dose quotidienne de 10 mg de mélatonine⁵². Parmi les nombreux paramètres biologiques étudiés (chimie et formule sanguines, bilan lipidique, fonctions thyroïdiennes, rénales et hépatiques), aucun n'est altéré lors du traitement. Quelques cas de céphalées et de somnolence

diurne sont tout de même rapportés par les patients, mais la fréquence de ces effets indésirables n'est pas statistiquement différente de celle observée dans le groupe recevant un placebo.

Effets cardio-vasculaires

La mélatonine n'a que peu d'effet sur la tension artérielle, si ce n'est une baisse plus marquée des valeurs mesurées durant la nuit⁵³. Administrée chroniquement le soir à des patients hypertendus, la mélatonine réduit les tensions systoliques et diastoliques de 6 et 4 mm Hg, tout en augmentant l'amplitude des variations jour/nuit de pression artérielle. Dans ces conditions expérimentales, la fréquence cardiaque n'est pas modifiée⁵⁴.

8. La mélatonine en pratique

Doses

La dose de mélatonine nécessaire à régulariser le sommeil n'est pas établie avec précision. Des études récentes montrent que des faibles doses (0.3-1 mg) ont un effet bénéfique chez les patients d'âge moyen⁵⁵. Les doses voisines de 1 à 5 mg s'accompagnent de taux plasmatiques de 10 à 100 x plus élevés que les concentrations physiologiques dans l'heure qui suit son ingestion.

Comme mentionné plus haut, il semble que l'heure d'administration soit importante pour observer un effet hypnotique de la mélatonine. Le moment optimal de la prise de mélatonine n'est pas connu avec certitude, mais semble se situer 90 min environ avant l'heure désirée de l'endormissement.

Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indications absolues à l'administration de mélatonine. Par mesure de prudence, on s'abstiendra de l'utiliser chez la femme enceinte ou qui allaite. Certains travaux rapportant un effet bénéfique de la mélatonine sur le système immunitaire, il pourrait être prudent de ne pas l'administrer à des patients présentant des pathologies auto-immunes. Si la mélatonine n'est pas administrée à l'heure indiquée, des troubles du sommeil peuvent survenir⁵⁶.

Prescription

La mélatonine a été récemment enregistrée en Suisse sous le nom de Circadin, mais cette spécialité contenant 2 mg de mélatonine sous forme de cpr à libération prolongée n'est pas remboursée par les caisses malaadie. La qualité des spécialités pharmaceutiques à base de mélatonine importées n'est pas garantie, car non attestée par une autorité d'enregistrement. Elles contiennent souvent en association des vitamines du groupe B, dont l'utilité est douteuse. La prescription de mélatonine est possible sous forme de prescription magistrale nominative, que ce soit à l'hôpital ou en médecine ambulatoire. Dans ce contexte, il arrive que des assurances maladie refusent de prendre en charge ce médicament, qui n'est pas mentionné ni dans la liste des spécialités ni dans la liste des médicaments avec tarifs.

9. Conclusions

Par rapport aux benzodiazépines, la mélatonine n'induit pas de dépendance ni de tolérance. Une augmentation du risque de chute, fréquemment associée à l'utilisation de benzodiazépines, n'est pas décrite avec la mélatonine. De par la localisation préférentielle des récepteurs à la mélatonine au niveau hypothalamique, la mélatonine n'a que peu d'effets sur les fonctions supérieures⁵⁷. Dans ce contexte, une étude comparant la tolérance du témazépam à celle de la mélatonine, il est apparu que cette hormone produit moins d'effets indésirables sur la mémoire et la vigilance que les benzodiazépines⁵⁸. Ces avantages devraient donc encourager l'utilisation de la mélatonine dans certains groupes de patients, en particulier les enfants, et les personnes âgées.