

Quelques infos sur la mélatonine (P Millet 2017)

La mélatonine est actuellement assez largement utilisée pour les troubles du sommeil chez l'enfant comme chez l'adulte (en France mais elle est utilisée depuis plus de 20 ans aux USA avec le statut de complément alimentaire).

Pourtant elle n'est disponible que de façon assez particulière

comme médicament (Circadin LP) avec une RTU pour certains troubles du sommeil chez l'enfant présentant certains troubles du développement

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58c9957ff3346fd8dc4072da68e8a54f.pdf

et une AMM chez l'adulte de plus de 55 ans. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbun_circadin_cv_101109.pdf

De façon générale la molécule est soumise à restrictions

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/49ea9ca3b5fce0c48c53d020b0e21ef7.pdf

et essuie certaines critiques

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c44c98732149d5a4964aa4428ee29b45.pdf

Mélatonine : Il n'existe qu'une forme comprimé dosé à 2mg, ce qui n'est pas adapté aux posologies réservées à la population pédiatrique Sa seule indication chez l'enfant est réservée pour les troubles du sommeil des enfants ayant des troubles du développement, or elle est largement utilisée sur une population ne démontrant pas de troubles du développement, mais pour faciliter la réhabilitation du cycle veille-sommeil des enfants atteints de diverses pathologies. De plus la spécialité commercialisée est une forme à libération prolongée et ne peut donc pas être écrasée. Par ailleurs, étant généralement utilisée en dehors de son indication, la spécialité Circadin 2m® n'est pas remboursée par la sécurité sociale, ce qui un problème pour les familles concernées. Par ailleurs, les préparations contenant cette substance n'ont pas de spécification dans la monographie. Les pharmaciens qui réalisent la préparation sont donc contraints de définir eux-mêmes leurs spécifications.

Mais elle est surtout consommée avec un statut de complément alimentaire, malgré la restriction ci dessus. Une inspection serait en cours à ce propos qui a fait l'objet d'un procès.

<http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/06/26/22537-melatonine-encore-vente-libre-malgre-linterdiction>

voir statut des compléments alimentaires (ie opposé à celui des médicaments)

<http://www.synadiet.org/la-reglementation-des-complements-alimentaires-en-2014>

L'utilisation chez l'enfant est décrite ici

<http://www.cps.ca/fr/documents/position/melatonine-pour-traiter-troubles-du-sommeil-enfants-adolescents>

Auteur(s) principal(aux) C Cummings; Société canadienne de pédiatrie ,Paediatr Child Health 2012;17(6):334-6

Résumé

On constate un problème d'initiation et de maintien du sommeil chez 15 % à 25 % des enfants et des adolescents. Il existe des études sur les bienfaits de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil auprès des populations en santé, des enfants et des adolescents ayant un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité, des enfants et des adolescents autistiques et de plusieurs autres populations ayant des problèmes particuliers. Ces études en démontrent les bienfaits, sans compter qu'ils ont des effets secondaires minimes. Cependant, toutes les études portaient sur des petits groupes de sujets et ne traitaient que de l'utilisation à court terme de la mélatonine. Il n'y a pas de données solides sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation prolongée de la mélatonine. D'autres études s'imposent pour en confirmer l'utilité et l'innocuité dans le traitement des troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents.

Et chez l'adulte

Voir les revues (en anglais)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273450/pdf/12937_2014_Article_847.pdf

https://nccih.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/Melatonin_11-18-2015.pdf

http://www.cmse.ch/pdf/colloque_14_octobre/9_melatonine.pdf

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.

Circadin LP

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/circadin_-_ct-5644.pdf

Circadin est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus

Effets secondaires

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395802/>

<http://www.doctissimo.fr/medicament-CIRCADIN.htm>

Dans des essais cliniques (dans le cadre desquels un total de 1931 patients ont pris Circadin et 1642 patients un placebo), 48,8 % des patients recevant Circadin ont rapporté un effet indésirable, alors que ce pourcentage était de 37,8 % chez ceux ayant reçu un placebo. La comparaison des pourcentages de patients ayant eu des effets indésirables par 100 semaines-patients a montré un pourcentage supérieur pour le placebo que pour Circadin (5,743 – placebo vs. 3,013 – Circadin). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées, rhinopharyngite, mal de dos et arthralgies, qui étaient fréquentes, d'après la définition MedDRA, dans le groupe sous Circadin comme dans celui sous placebo.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132329/anx_132329_fr.pdf

Toutefois, Au hasard de la lecture on tombe sur cette information datant du printemps 2016

<http://www.gras-asbl.be/spip.php?article398>

*Pourtant, en 2011, un arrêté ministériel a classé la mélatonine sur la liste II des substances vénéneuses. Un tel classement impose de facto la délivrance en pharmacie, sur ordonnance uniquement. Cinq fabricants de compléments ont contesté cet arrêté et porté l'affaire devant le Conseil d'Etat. En février 2014, ce dernier a confirmé l'arrêté de 2011 et insisté sur le fait que la mélatonine, de par son classement sur cette liste II des substances vénéneuses, ne pouvait pas être commercialisée sous forme de complément alimentaire. **En outre, ce jugement faisait état de données de pharmacovigilance indiquant que « l'absorption de mélatonine peut aboutir à des effets indésirables graves. »** Interpellée sur le sujet en août dernier, la ministre de la Santé, Marisol Touraine, fit savoir qu'elle avait demandé à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes de procéder à des contrôles... qui ne semblent pas encore avoir eu d'effet... ou ne pas encore avoir eu lieu ?*

Le moins qu'on puisse dire est qu'il est difficile de se faire une opinion (je n'ai pas trouvé sur Internet de détails sur ces possibles « effets indésirables graves »). De plus la Melatonine a été utilisée à doses très élevées qui semblent en cause dans certains effets secondaires. Il a été proposé d'utiliser des doses plus faibles (1 mg au plus), ce qui réduit les effets secondaires.

<http://www.touchneurology.com/system/files/private/articles/11132/pdf/wurtman.pdf><http://www.touchneurology.com/system/files/private/articles/11132/pdf/wurtman.pdf>

<https://vanwinkles.com/the-dark-side-downsides-side-effects-of-melatonin>

<http://news.mit.edu/2001/melatonin-1017>

La mélatonine doit être évitée chez les personnes ayant des troubles immunologiques et chez les insuffisants hépatiques et rénaux ainsi qu'au cours de la grossesse et de la lactation mais plutôt en l'absence d'évaluation, Remarquons toutefois que la mélatonine est une hormone avec des actions sur de nombreux systèmes endocriniens, donc la prudence est ici « raisonnable » .

Un auteur australien , Le Professeur Kannaway, qui avait développé la mélatonine comme produit **vétérinaire** pour avancer l'**ovulation des brebis** met en garde contre les effets endocriniens potentiels chez l'enfant et l'adolescent.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643981>

Safety

Because melatonin is considered a dietary supplement and not a drug in the USA, it has not been appropriately evaluated for safety by the FDA in any population group, including children.

Despite this, melatonin use has generally been regarded as safe by study authors and reviewers, despite the lack of rigorous clinical trials assessing its safety.

Those studies that have attempted to address the issue in children have had major shortcomings.

Van Geijlswijk et al. asked 69 children who had taken melatonin for an average of 3.1 years three Tanner score questions (the age at first ejaculation for boys, the ages of menarche of their mothers and the first ejaculation of their fathers) and compared the results against the Dutch population. There were no endocrine assessments performed. Only 33% of the children had reached the age of 13 in the study, and only 62% of boys and 91% of girls answered the questions, but the authors concluded that puberty onset seems to be undisturbed after 3.1 years of melatonin usage.

A previous study by Hoebert et al. 46 did not conduct any laboratory endocrine tests or address any reproductive issues but concluded that long-term use of melatonin did not show safety concerns in children regarding serious adverse events.

A study by Carr et al. 47 of 44 children with multiple neurodevelopmental disabilities treated with melatonin for an average of 4.3 years between the ages of 6 and 9.9 years of age stated that there were no adverse physical or neurological changes, but it did not provide details of their evaluations.

These studies highlight the inadequacies of the studies aimed at determining safety beyond acute effects. If melatonin is to be used for treatment of sleep disorders in children, it is important that appropriate rigorous follow-up studies are conducted into early adulthood.

In Australia, a Therapeutic Goods Administration (TGA) report stated in relation to paediatric melatonin use, 'There are no adequately conducted nonclinical studies in young animals to support the use of melatonin in children, and treatment of paediatric patients is not proposed'.

And specifically for Circadin, it stated that it 'is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy'.

The National Institutes of Health (NIH) states that 'Melatonin should not be used in most children. It is possibly unsafe. Because of its effects on other hormones, melatonin might interfere with development during adolescence.'

These statements actually underplay the knowledge in the area because, as just discussed, there have been hundreds of experiments on young and adult animals reporting major influences on the reproductive system and indeed other systems not discussed here.

The Australian Sleep Health Foundation is a body that aims to foster the common ground between community, professional and business interests in relation to identifying and dealing with sleep problems.

One of its partners is the Australasian Sleep Association. In contrast to the statements by the TGA and NIH, it states on its website that melatonin 'may benefit children who are developing normally as well as children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, autism, other developmental disabilities or visual impairment. Short term use is effective and safe. Studies so far suggest that long term use in children is also safe.'

Clearly, there are mixed signals being sent to the health profession, the patients and their carers. Of course in some situations, the sleep disorders of children with neurological or other disorders may be so severe, and the impact upon their carers so great that the potential risks of prescribing melatonin are outweighed by the benefits of achieving control over sleep behaviours. In these situations, the short-term use of melatonin may be acceptable; however, a thorough evaluation of the sleep disorder should still be conducted before prescribing melatonin.

(voir traduction ci dessous)

Traduction = **Sécurité**

Parce que la mélatonine est considérée comme un complément alimentaire et non un médicament aux États-Unis, elle n'a pas été correctement évaluée par la FDA au niveau de la sécurité pour n'importe quel groupe de la population, y compris les enfants.

Malgré cela, l'utilisation de la mélatonine a généralement été considérée comme sans danger par les auteurs d'articles et de revues, en dépit de l'absence d'essais cliniques rigoureux évaluant sa sécurité.

Les études qui ont tenté d'aborder la question chez les enfants ont eu des lacunes majeures.

Van Geijlswijk et al. a demandé à 69 enfants qui avaient pris de la mélatonine pendant une moyenne de 3,1 ans trois questions de score Tanner (l'âge à la première éjaculation pour les garçons, les âges de la ménarche de leur mère et la première éjaculation de leurs pères) et comparé les résultats à ceux la population néerlandaise générale. Aucune évaluation endocrinienne n'a été effectuée. Seulement 33% des enfants avaient atteint l'âge de 13 ans dans l'étude, et seulement 62% des garçons et 91% des filles ont répondu aux questions, mais les auteurs ont conclu que l'apparition de la puberté semble être non altérée après 3,1 ans d'utilisation de la mélatonine.

Une étude antérieure de Hoebert et al. 46 n'a pas effectué de tests endocriniens de laboratoire ou n'a abordé aucun problème de reproduction, mais a conclu que l'utilisation à long terme de la mélatonine ne montrait pas de problèmes de sécurité chez les enfants, du moins en ce qui concerne les événements indésirables graves.

Une étude de Carr et al. 47 des 44 enfants souffrant de multiples déficiences neurodéveloppementales traitées par la mélatonine pendant une moyenne de 4,3 ans entre les âges de 6 et 9,9 ans a déclaré qu'il n'y avait pas de modifications physiques ou neurologiques défavorables, mais elle n'a pas fourni des détails sur les évaluations.

Ces exemples mettent en évidence les insuffisances des études visant à déterminer la sécurité au-delà des effets aigus. Si la mélatonine doit être utilisée pour le traitement des troubles du sommeil chez les enfants, il est important que des études de suivi rigoureuses appropriées soient menées au début de l'âge adulte.

En Australie, un rapport de l'Administration des produits thérapeutiques (TGA) a déclaré en rapport avec l'utilisation de la mélatonine pédiatrique, «Il n'existe pas d'études expérimentales chez l'animal soutenant l'utilisation de la mélatonine chez les jeunes, et le traitement des patients pédiatriques n'est pas proposé».

Et spécifiquement pour Circadin, il a déclaré qu'il «n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité».

Les National Institutes of Health (NIH) affirme que " la mélatonine ne devrait pas être utilisé chez la plupart des enfants. Il est possiblement dangereux. En raison de ses effets sur d'autres hormones, la mélatonine pourrait interférer avec le développement pendant l'adolescence".

Ces énoncés sous évaluent les connaissances réelles sur ce sujet parce que, comme nous venons de le voir, il ya eu des centaines d'expériences sur des animaux jeunes et adultes signalant des influences majeures sur le système reproducteur et même d'autres systèmes non abordés ici.

La Fondation australienne pour la santé du sommeil est un organisme qui vise à favoriser un terrain d'entente entre les intérêts communautaires, professionnels et commerciaux en ce qui concerne l'identification et le traitement des problèmes de sommeil.

L'un de ses partenaires est l'Australasian Sleep Association. Contrairement aux déclarations de la TGA et des NIH, elle indique sur son site Web que "la mélatonine peut bénéficier aux enfants qui se développent normalement ainsi qu'aux enfants atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, d'autisme, d'autres troubles du développement ou d'une déficience visuelle. L'utilisation à court terme est efficace et sécuritaire. Des études jusqu'à présent suggèrent que l'utilisation à long terme chez les enfants est également sécuritaire".

De toute évidence, des signaux complexes et opposés sont envoyés aux professionnels de santé, aux patients et à leur entourage. Bien sûr, dans certaines situations, les troubles du sommeil des enfants atteints de troubles neurologiques ou autres peuvent être si graves et l'impact sur leurs parents si grande que les risques potentiels de prescrire la mélatonine sont compensés par les avantages de la maîtrise des comportements de sommeil. Dans ces situations, l'utilisation à court terme de la mélatonine peut être acceptable; Cependant, une évaluation approfondie du trouble du sommeil doit encore être effectuée avant de prescrire la mélatonine.

Cet auteur a interpellé les auteurs de recommandations en neurologie pédiatrique
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779601>

Recommandations
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25553845>

qui répondent qu'en effet il n'y a pas de preuve formelle, actuellement, de l'inocuité de la mélatonine chez l'enfant et l'adolescent et affirment qu'ils ne recommandent pas l'utilisation sur plusieurs années

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981980>

Regarding long-term treatment we stated the following.

"Treatment duration should be tailored to the specific patient in relation to the peculiar neurodevelopmental disabilities but in general should be not less than 1 month."

There is no contradiction with Kennaway's statements. We do not recommend that melatonin should be used for many years, although this is what often happens in clinical practice.

Traduction

En ce qui concerne le traitement à long terme, voici notre avis..

"La durée du traitement doit être adaptée aux spécificités de chaque patient en relation avec ses handicaps de développement neurologique particulier, mais en général ne devrait pas être inférieure à 1 mois."

*Il n'y a pas de contradiction avec les déclarations de Kennaway. **Nous ne recommandons pas que la mélatonine soit utilisée pendant de nombreuses années, même si c'est ce qui arrive souvent dans la pratique clinique.** (graisage fait par l'auteur de cet article)*

Les deux auteurs sont d'accord sur la recommandation d'explorer la chronologie de la sécrétion de mélatonine (par des prélèvements salivaires répétés) avant toute prescription et de ne pas se contenter de l'observation clinique des temps d'endormissement. Chez l'adulte 35 % des « indications cliniques » n'ont pas été confirmées par l'analyse de la mélatonine salivaire.

Voir aussi des articles ne mettant pas en évidence d'effet négatif

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20028959>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486273>

et cette revue plus « balancée » et rappelant aussi l'intérêt des règles d'hygiène du sommeil

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830653/>

Encadré 1.

Recommandations pour une bonne hygiène du sommeil pour les enfants

Faire la sieste pendant la journée doit être évité

L'heure du dîner doit être au moins 2 heures avant le coucher

Le temps devant les écrans (c'est-à-dire regarder la télévision, jouer à l'ordinateur ou à des jeux vidéo) doit être interrompu au moins une heure avant le coucher

Des habitudes de sommeil régulières, y compris pour le sommeil de routine et les heures de réveil, doivent être maintenues

Les enfants doivent dormir dans leur propre lit

L'environnement de sommeil doit être sombre et silencieux; La chambre ne doit pas être trop chaude

La caféine, la nicotine et l'alcool doivent être évités

Utilisation à long terme

Une étude montre un épuisement de l'effet après 6 à 12 mois chez des patients hémodialysés.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432361> et son pdf

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853526/>

Pourtant beaucoup d'utilisateurs en prennent des années et il ne semble pas qu'il y ait d'effet secondaire notable signalé mais s'agissant d'un complément alimentaire la surveillance n'est pas celle qui accompagne les médicaments. Il serait utile que l'ANSM publie ses données de pharmacovigilance.

Ce débat sur un forum d'utilisateurs de drogues (anglophone) montre la diversité des avis

https://www.reddit.com/r/Nootropics/comments/2zg8xv/what_are_the_effects_of_prolonged_melatonin_usage/

Dans la plupart des cas, après sevrage, les troubles du sommeil récidivent mais il existe des témoignages d'effet positif persistant après arrêt.