

# Mélatonine : les étonnantes vertus de l'hormone de la nuit

MÉDECINE - Connue pour soulager les effets du décalage horaire, la mélatonine a un intérêt thérapeutique dans d'autres situations

**P**révenir les rechutes d'un trouble psychiatrique stabilisé chez des patients avec des problèmes de sommeil, réduire l'anxiété liée à une intervention chirurgicale, ou encore soulager les douleurs d'une fibromyalgie. Connue du grand public surtout pour ses effets sur le *jetlag* et les troubles du sommeil, la mélatonine présente un intérêt dans bien des situations chez l'adulte, selon une conférence de consensus française (recommandation d'experts), à paraître dans la revue *L'Encéphale*.

La molécule est aussi d'actualité en pédiatrie. Un essai clinique international, publié en ligne, le 11 mai, dans le *Journal of Autism and Developmental Disorders*, conclut qu'une formulation à libération prolongée améliore le sommeil d'enfants et d'adolescents avec des troubles du spectre autistique (TSA), mais aussi leur comportement diurne, et même la qualité de vie de leur famille. Conduite par la professeure Carmen Schroder, chef du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent au CHU de Strasbourg, cette étude, randomisée contre placebo, a inclus 125 patients traités pendant treize semaines. Puis tous ont reçu le traitement sur une durée de deux ans.

Sécrétée essentiellement pendant la nuit dans le cerveau, par la glande pinéale, la mélatonine a pour principale fonction de synchroniser les rythmes biologiques d'un individu en réponse à l'alternance jour-nuit.

## Complément alimentaire ou médicament ?

Cet effet, dit chronobiotique, est également retrouvé avec la mélatonine exogène. Il permet d'induire une avance de phase du sommeil dès l'administration de faibles doses (0,125 mg), soulignent les auteurs de la conférence de consensus chez l'adulte, coordonnée par Carmen Schroder et Maria-Antonia Quera-Salva. La mélatonine a aussi une action soporifique qui est, elle, dose-dépendante. En France, son statut réglementaire est particulier. Comme certains minéraux et vitamines, c'est un complément alimentaire à faible dose, et un médicament au-delà d'une certaine limite – 2 mg pour la mélatonine.

Comprimés, solution buvable, spray... à libération immédiate (LI) ou prolongée (LP), diverses formulations sont en vente libre en pharmacie et parapharmacie. L'hormone peut aussi faire l'objet de préparations magistrales, sur ordonnance. Enfin, un médicament à base de mélatonine LP, le Circadin, est commercialisé pour traiter les insomnies des plus de 55 ans.

Au niveau national, la consommation est à la hausse ces dernières années. En 2018, plus de 6 millions de boîtes de compléments alimentaires pour le sommeil contenant de la mélatonine ont été vendues en pharmacie et parapharmacie, indique le Syndicat national des compléments alimentaires (Synadiet), soit un chiffre d'affaires de près de 68 millions d'euros, qui a augmenté de 13% en un an.

Pour optimiser l'utilisation thérapeutique de cette molécule, un groupe d'experts de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS) a examiné la littérature scientifique dans plusieurs troubles psychiatriques de l'adulte. Pour

chacun, ils ont proposé des recommandations, classées en A, B ou C, selon le niveau de preuves. « Globalement, il y a peu d'études cliniques sur la mélatonine, et la plupart sont universitaires. Ce constat contraste avec sa très large utilisation dans le grand public, et nous souhaitons plus d'essais cliniques et des moyens pour les mener », souligne Pierre Alexis Geoffroy, psychiatre et médecin du sommeil (université Paris-Diderot), premier auteur de l'article.

Les experts confirment d'abord l'intérêt de l'hormone dans les troubles du rythme veille-sommeil, associés ou non à des troubles psychiatriques. Elle est ainsi efficace pour traiter les syndromes de retard de phase du sommeil (caractérisés par un endormissement et un réveil tardifs), où elle fait d'ailleurs partie des recommandations thérapeutiques. Par ailleurs, elle améliore la qualité du sommeil sur des paramètres comme le temps d'endormissement, le temps total de sommeil. Son efficacité est en revanche modeste dans l'insomnie chronique.

## Rêveurs lucides

Les données sur d'autres effets de la mélatonine dans diverses pathologies ont aussi été évaluées.



En France, la mélatonine est considérée comme un médicament au-delà de 2 mg. VOISIN/PHANIE

Avec quelques surprises. « Ce qui nous a le plus frappés, c'est la richesse de la littérature concernant ses effets sur l'anxiété dans un contexte chirurgical », indique ainsi Pierre Alexis Geoffroy. Les experts ont attribué une recommandation de grade A (la seule dans cette conférence de consensus) pour le traitement préventif de ce type d'anxiété par une dose de 5-10 mg de mélatonine LI, une à deux heures avant l'opération. Les bénéfices sur les autres troubles anxieux restent, eux, à prouver.

La conférence de consensus souligne l'intérêt de l'hormone pour traiter les troubles du sommeil associés à la dépression. Elle n'a pas d'effet démontré sur les symptômes dépressifs, sauf dans les troubles affectifs saisonniers (TAS), quand un décalage de

phase est associé. La mélatonine peut aussi être considérée dans la prise en charge des épisodes maniaques.

## Evaluation dans l'autisme

En pédiatrie, la molécule est évaluée dans des troubles neurodéveloppementaux, comme l'autisme et le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). « Dans l'autisme, il existe un déficit de sécrétion de mélatonine », souligne Carmen Schroder, en précisant que de nombreux spécialistes en prescrivent déjà à leurs jeunes patients avec TSA. Une version pédiatrique de mélatonine LP, le Slenyto, a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne, et devrait être disponible dès la fin d'année pour les perturbations du sommeil liées à un TSA.

« La mélatonine est un outil de plus dans notre arsenal thérapeutique en psychiatrie, notamment pour les troubles du rythme veille-sommeil, résume le docteur Geoffroy. Quand un patient se plaint de mal dormir, les médecins pensent souvent insomnie et ont tendance à prescrire rapidement un hypnotique. Mais il faut avoir le réflexe de rechercher un problème de rythme qui peut être amélioré par la mélatonine. »

Quid de la tolérance de ce produit souvent consommé hors contrôle médical ? En avril 2018, un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) recommandait à certains publics (notamment enfants, adolescents et femmes enceintes) de ne pas consommer de mélatonine sous forme de complément alimentaire. L'agence avait procédé à une évaluation des risques, à la suite de 90 cas d'effets indésirables transmis au dispositif national de nutrivigilance, survenus chez des personnes ayant pris des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Ceux-ci consistaient en symptômes généraux (céphalée, vertige, somnolence...), troubles neurologiques (tremblements, migraines) et digestifs.

L'Anses plaide aussi pour une harmonisation du cadre réglementaire, très hétérogène en Europe pour ce produit. « A notre connaissance, il n'y a pas eu d'évolution réglementaire », précise la professeure Irène Margaritis, chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition à l'Anses. Selon elle, « il est nécessaire d'établir une dose maximale de mélatonine dans les compléments alimentaires, harmonisée au niveau européen, sur la base d'études de sécurité à des doses inférieures à 2 mg ».

Pour la professeure Schroder et pour le docteur Geoffroy (dont les liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique sont référencés sur [Transparence.sante.gouv.fr](http://Transparence.sante.gouv.fr)), la mélatonine ne pose pas de problème particulier de tolérance, y compris à des doses supérieures à 2 mg. Ils soulignent aussi l'absence de risque d'intoxication, et de pharmacodépendance. Les deux médecins préconisent cependant fortement un encadrement médical, surtout pour les prises au long cours, ou au minimum que le patient avertisse son médecin, notamment en raison du risque d'interactions avec d'autres médicaments, tels les antivitamines K. ■

SANDRINE CABUT

# La narcolepsie, un trouble associé à une grande créativité

NEUROLOGIE - Les personnes souffrant de cette maladie, qui entraîne des assoupissements irrésistibles, seraient plus créatives que la moyenne

**C**e n'est pas un bug, mais une fonctionnalité. C'est ainsi que le généticien américain George Church, l'un des plus inventifs de sa génération, qualifie la narcolepsie. Il n'a pris conscience que tardivement qu'il en était atteint, et lui attribue sa créativité. Le magazine *Stat* l'a longuement interrogé, en 2017, sur ce qui est généralement vécu comme une maladie très invalidante, et qu'il a appris à apprivoiser et même à chérir. Plusieurs de ses innovations ont en effet surgi au sortir de ces siestes impromptues et irrésistibles qui sont la marque de la narcolepsie.

Une étude franco-italienne, publiée dans *Brain* le 29 mai, vient conforter son expérience personnelle. Delphine Oudiette (Centre national de référence pour la narcolepsie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière) et ses collègues ont partis de différentes études suggérant un lien entre le sommeil

paradoxal, cette phase où les rêves sont concentrés, et la créativité. « Il est peu probable que la créativité intrinsèque soit atteinte instantanément à la suite d'une sieste », écrivent-ils cependant. C'est pourquoi les chercheurs ont décidé de faire appel à des « champions » du rêve et du sommeil paradoxal, comme les désigne Delphine Oudiette : des patients atteints de narcolepsie, chez qui sa cosignataire Isabelle Arnulf avait noté qu'ils se livraient fréquemment à des loisirs créatifs.

## Rêveurs lucides

Les personnes narcoleptiques s'endorment subitement pendant la journée, tombent directement en sommeil paradoxal, peuvent entrer en catalepsie (perdre tout contrôle musculaire, en restant conscient), font parfois l'expérience d'hallucinations au moment de l'endormissement, et sont souvent des

rêveurs lucides, c'est-à-dire qu'elles savent qu'elles sont en train de rêver et qu'elles peuvent prendre le contrôle de leurs songes. Plusieurs études ont aussi montré que le rêve lucide est associé à une plus grande créativité.

L'équipe française s'est donc associée à des neurologues de l'université de Bologne pour tester celle de sujets narcoleptiques. Elle a notamment utilisé un test mesurant le type de créativité selon trois profils – « novateur », « imaginaire », « chercheur ». Un second questionnaire demandait aux sujets de faire état de leurs capacités dans dix domaines créatifs (arts, écriture, découverte scientifique, cuisine...). Enfin, une épreuve formelle mesurait les capacités de créativité divergente (inventer autant de fins possibles à une histoire; dessiner autant d'objets possibles à partir d'une forme donnée) et convergente (inventer une histoire à

partir de trois personnages imposés; incorporer une série de formes dans un dessin original).

Malgré leur plus grande fatigue – « ils devaient constamment lutter contre le besoin de dormir » –, il ressort que les sujets présentant une narcolepsie ont un potentiel créatif plus élevé que les sujets du groupe contrôle », concluent les chercheurs. Et ce, que leur narcolepsie soit de type 1 (liée à une déficience dans la production d'un neurotransmetteur, l'hypocrétine) ou de type 2, dont la physiopathologie reste inconnue.

Malgré ce potentiel marqué, seule une minorité avait à son actif des réalisations de type professionnel, comme un roman, une sculpture ou une œuvre musicale, note l'étude. Peut-être leur fatigue chronique les empêche-t-elle de mener leurs idées à terme, avancent les chercheurs.

Près de la moitié (43%) des sujets testés étaient des rêveurs lucides,

contre 3% dans le groupe contrôle. Savoir si le rêve lucide est la cause ou la conséquence de la plus forte créativité « reste une question ouverte », selon les auteurs. Ils soulignent aussi que les personnes narcoleptiques se souviennent mieux de leurs rêves, « qui pourraient leur fournir une source plus vaste d'idées d'où tirer leur inspiration créative ».

## Sommeil paradoxal

Ces observations sont en tout cas à rapprocher d'un modèle de l'activité cérébrale qui voit dans le sommeil paradoxal et les rêves un moyen de générer des scénarios permettant au sujet d'anticiper une foule de situations rencontrées pendant l'éveil.

L'étude de *Brain* fait écho aux propres observations d'Emmanuel Mignot, qui dirige le Centre des sciences et de médecine du sommeil à Stanford (Californie), dont les patients présentent sou-

vent un profil créatif. « Mais il y a un biais, précise-t-il, car ils sont très éduqués. Certains sont artistes, et j'ai même quelques cas qui n'aiment pas être traités avec des sédatifs (Xyrem), car leurs rêves sont supprimés. »

Le « visionnaire » George Church préfère lui aussi éviter les médicaments, susceptibles d'enrayer la machine à rêves de la narcolepsie. « Être différent permet de penser de façon décalée », dit-il dans l'article de *Stat*, où il plaide aussi pour une meilleure inclusion de la neurodiversité présente chez des personnes autistes ou souffrant de troubles obsessionnels compulsifs. « Il y a des forces cognitives dans chaque différence », acquiesce Delphine Oudiette. *La narcolepsie est très gênante si vous voulez devenir chauffeur routier, mais si vous êtes chercheur, cela peut être une vraie force.* ■

HERVÉ MORIN