



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Republication de : Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte : recommandations d'experts de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS)☆



Republication of: Melatonin in psychiatric disorders: Recommendations of experts from the Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS)

**P.A. Geoffroy^{a,b,c,*}, J.-A. Micoulaud Franchi^{d,e},
R. Lopez^{f,g}, C.M. Schroder^{a,b,h},
membres du consensus Mélatonine SFRMS¹**

^a Sleep Disorders Center & CIRCSom (International Research Center for ChronoSomnology), university Hospital, 1, place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

^b CNRS UPR 3212, Institute for Cellular and Integrative Neurosciences, 5, rue Blaise-Pascal, 67000 Strasbourg, France

^c Paris Diderot University - Paris VII, 5, rue Thomas-Mann, 75013 Paris, France

^d Services d'explorations fonctionnelles du système nerveux, clinique du sommeil, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^e USR CNRS 3413 SANPSY, université de Bordeaux, CHU Pellegrin, Bordeaux, France

^f Centre national de référence narcolepsie, hypersomnies rares, unité des troubles du sommeil, département de neurologie, hôpital Gui-de-Chauliac, 34000 Montpellier, France

^g Inserm U1061, 34000 Montpellier, France

^h Department of Child and Adolescent Psychiatry, Strasbourg University Hospital, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

Disponible sur Internet le 24 avril 2020

☆ Cet article a fait l'objet d'une publication princeps en anglais dans le journal l'Encéphale sous le titre : *The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS)*. Encéphale 2019;45(5):413–23.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.a.geoffroy@gmail.com (P.A. Geoffroy).

¹ Membres de la conférence de consensus sur la Mélatonine mandatés par la SFRMS (Société française de recherche et médecine du sommeil), en plus des auteurs : B. Claustrat ; P. Bourgin ; U. Kilic-Huck ; P. Franco ; M. Lecendreau ; M.-F. Vecchierini ; M.-A. Quera-Salva.

MOTS CLÉS

Mélatonine ;
Sommeil ;
Rythmes circadiens ;
Trouble bipolaire ;
Dépression ;
Schizophrénie ;
Troubles anxieux ;
Autisme ;
Trouble déficit de
l'attention
hyperactivité

Résumé La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale la nuit. Cette hormone possède plusieurs fonctions physiologiques dont la principale est celle de synchroniser les rythmes biologiques d'un individu. La mélatonine exogène exerce cette même action « chronobiotique » dès l'administration de faibles doses (0,125 mg). De plus, une action promotrice du sommeil (dite « soporifique ») apparaît en relation dose–effet, c'est-à-dire avec l'augmentation de dose. Dans les troubles psychiatriques, ces deux actions pourraient avoir des effets intéressants en pratique clinique. La Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS) a mandaté un groupe d'experts au sein d'une conférence de consensus qui a consacré son travail aux indications de la mélatonine et aux conditions de sa prescription. Nous rendons compte ici des conclusions concernant les troubles psychiatriques de l'adulte (rendues oralement au Congrès du Sommeil, Marseille, 23 novembre 2017). La mélatonine exogène présente un intérêt chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique stabilisé ou en rémission afin de prévenir la rechute quand une plainte d'insomnie, de mauvaise qualité du sommeil ou de syndrome de retard de phase, est associée. Au cours des phases aiguës, la mélatonine pourrait être utilisée comme un traitement adjuvant lorsqu'il existe des symptômes d'insomnie dans les troubles thymiques (trouble bipolaire, trouble dépressif, trouble affectif saisonnier), dans le TDAH, dans l'anxiété périopératoire, et dans la schizophrénie. Dans les troubles somatoformes, la mélatonine est un traitement possible des symptômes douloureux de la fibromyalgie, du syndrome de l'intestin irritable, du syndrome dyspeptique fonctionnel, et du trouble temporomandibulaire.

KEYWORDS

Melatonin;
Sleep;
Circadian rhythms;
Bipolar disorder;
Depression;
Schizophrenia;
Anxiety disorders;
Autism;
Attention deficit
hyperactivity
disorder

Summary Melatonin is a neurohormone secreted by the pineal gland at night. Among its many physiological functions, the main role of melatonin is to synchronize an individual's biological rhythm. Exogenous melatonin exerts the same "chronobiotic" action, even when administered at low doses (0.125 mg). Additionally, a sleep-promoting action (called "soporific") appears with increasing doses. In psychiatric disorders, each of these two actions and their combination could have interesting effects in clinical practice. The French Society of Sleep Research and Sleep Medicine (Société française de recherche et médecine du sommeil [SFRMS]) has mandated a group of experts to lead a consensus conference focusing on the indication of melatonin and the conditions of its prescription. We report here on the conclusions concerning adult psychiatric disorders (delivered at the French Sleep Congress, Marseille, France, 23 November 2017). Melatonin treatment is of interest in patients with a stabilized or remitted psychiatric disorder if a complaint of insomnia, poor sleep quality or phase delay syndrome is associated, notably in order to prevent relapse. During the acute phase, melatonin could be used as an adjuvant treatment for symptoms of insomnia associated with mood disorders (bipolar disorder, major depressive disorder, seasonal affective disorder), ADHD, schizophrenia, or for perioperative anxiety. In somatoform disorders, melatonin is a possible treatment for the pain symptoms associated with fibromyalgia, irritable bowel syndrome, functional dyspeptic syndrome, and temporomandibular disorder.

Introduction

La mélatonine ou *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine, identifiée en 1958, est une hormone produite et sécrétée au niveau cérébral par la glande pinéale [1–4]. La mélatonine est synthétisée à partir de la sérotonine à l'aide de deux enzymes : la Sérotonin-*N*-Acetyl-Transferase (AANAT) qui convertit la sérotonine en *N*-acetyl-sérotonine, l'enzyme clé limitant cinétiquement la synthèse de la mélatonine, puis la Acetyl-Sérotonin-Methyl-Transferase (ASMT) qui produit la dernière conversion en mélatonine [1–5]. Cette sécrétion est essentiellement nocturne, alors que pendant la journée la mélatonine est quasi indétectable [6]. Les taux nocturnes sont ainsi environ dix fois supérieurs à ceux de

la journée, sachant que la variabilité inter-individuelle de la sécrétion de mélatonine est importante [7]. Cette hormone possède plusieurs fonctions physiologiques dont la principale est celle de synchroniser les rythmes biologiques d'un individu en réponse aux photopériodes, c'est-à-dire l'alternance jour/nuit [8].

La mélatonine exogène exerce cette même action, que l'on peut nommer action « chronobiotique », dès l'administration de faibles doses (0,125 mg). Un chronobiotique est une substance capable de modifier un paramètre caractéristique d'un rythme (période, amplitude ou phase). La mélatonine exogène influence le fonctionnement de l'horloge biologique (noyaux suprachiasmatiques) qui répond par une avance ou un retard, selon l'heure

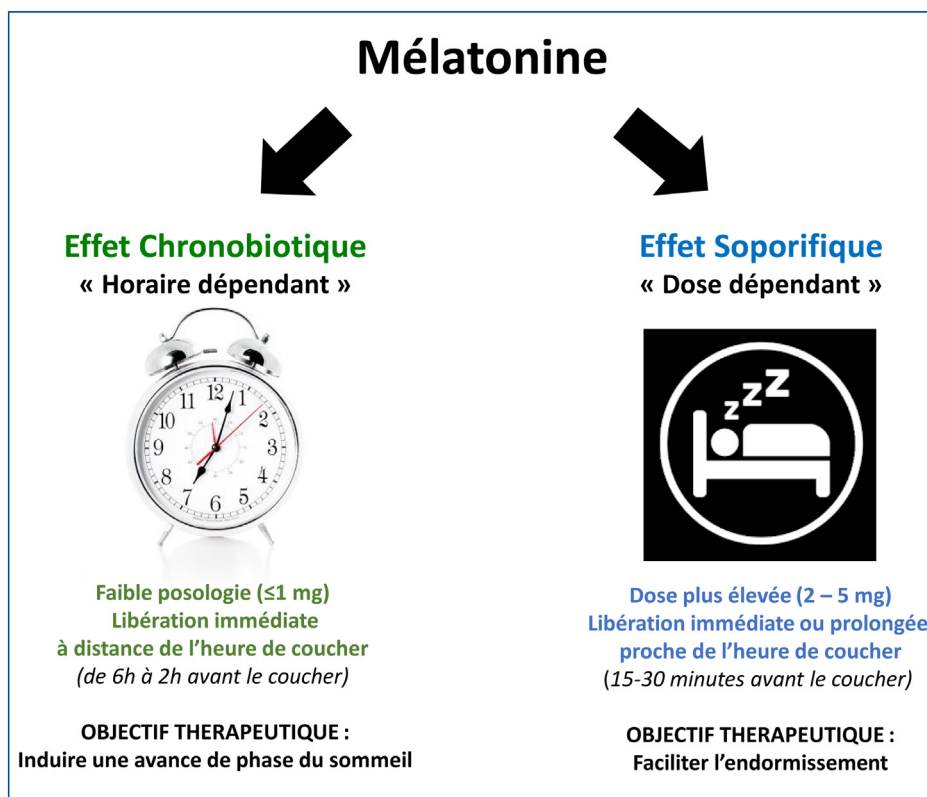


Figure 1.

d'administration [2]. Quand la mélatonine est administrée dans l'après-midi (début et fin), une avance de l'ensemble des rythmes biologiques est observée, l'effet maximum étant obtenu quand la prise de mélatonine se situe 4 à 5 heures avant le début de la sécrétion endogène. Cet effet est mis à profit pour le traitement du syndrome de retard de phase. Quand la mélatonine est administrée le matin, un retard des rythmes biologiques est observé, qui se répercute en particulier sur le rythme veille–sommeil [2]. Par ailleurs, la mélatonine exerce une action promotrice du sommeil, que l'on peut nommer « soporifique », qui apparaît en relation dose–effet, c'est-à-dire qui augmente avec la dose (la Fig. 1 illustre ces deux actions distinctes de la mélatonine). L'augmentation de dose de la mélatonine s'accompagne alors d'une augmentation de l'effet soporifique mais a priori avec des effets chronobiotiques similaires [9]. Dans les troubles psychiatriques, l'une et l'autre de ces deux actions, chronobiotique et soporifique, ou encore leur effet cumulatif, pourraient avoir des effets intéressants en pratique clinique.

En France, devant l'absence de données appréciant la dangerosité du produit, la mélatonine est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses en 2011 (arrêté du ministère de la santé du 23 septembre 2011, confirmé par le Conseil d'État n° 332376 du 26 février 2014), puis exonérée à la dose de 1 mg (arrêt ministériel du 15 septembre 2015), dosage considéré comme complément alimentaire. En revanche, les doses de mélatonine à partir de 2 mg sont considérées comme pharmacologiquement actifs (Conseil d'État) et correspondent à une dose médicamenteuse relevant de la seule prescription médicale (ANSM) [10]. La mélatonine

exogène est ainsi accessible en vente libre, et sous plusieurs formes : comprimé, gélule, orodispersible, en solution buvable ou en spray, en libération immédiate (LI) ou prolongée (LP). La mélatonine peut également faire l'objet d'une prescription en préparation magistrale en pharmacie, sans limite de dose ni de restriction d'âge. Par ailleurs, des formulations de mélatonine à libération prolongée ont été développées pour mimer la sécrétion endogène de la mélatonine. Ainsi, le (Circadin®) est disponible en France à la prescription sans remboursement, ayant obtenu en 2007 une AMM dans l'insomnie du sujet de plus de 55 ans [11]. Ce produit bénéficie également d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) chez l'enfant de plus de 6 ans jusqu'à 18 ans, à la dose de 2 à 4 mg par jour, dans les perturbations du cycle veille–sommeil liés à un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou encore des maladies neurogénétiques tels que les syndromes de Rett, de Smith-Magenis, d'Angelman ou la sclérose tubéreuse de Bourneville [12]. Plus récemment, une AMM européenne a été obtenue pour la version pédiatrique de la mélatonine à LP (Slenyto®) pour les troubles du rythme veille–sommeil associés aux TSA et au syndrome de Smith-Magenis [13,14], spécifiquement, pour les enfants et adolescents âgés de 2–18 ans [15].

Nous assistons actuellement à l'augmentation de la consommation grand public de cette substance comme complément alimentaire ou de sa prescription médicale à visée hypnotique [10]. La Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS), particulièrement consciente des enjeux liés à la consommation de plus en plus importante de la mélatonine et souhaitant optimiser son utilisation thérapeutique, a mandaté un groupe d'experts de

différentes spécialités au sein d'une conférence de consensus qui a consacré son travail aux indications de la mélatonine et aux conditions de sa prescription. Les conclusions de ce groupe ont été rendues oralement lors d'une session au congrès de la société (Congrès du Sommeil, Marseille, 23 novembre 2017). Le groupe a également commenté l'avis de l'Anses (saisine n° 2016-SA-0209) relatif aux risques liés à la consommation d'aliments complémentaires contenant de la mélatonine [10].

De manière intéressante, la mélatonine a pu montrer son intérêt dans diverses indications de trouble des rythmes circadiens et de sommeil [16], dont pour :

- traiter le syndrome de retard de phase, où elle fait partie des recommandations thérapeutiques [17] ;
- traiter le trouble insomnie chronique mais avec une efficacité très modeste [18,19] ;
- améliorer la qualité du sommeil sur un ensemble de paramètres objectifs tels la latence d'endormissement, le temps total de sommeil et l'efficacité du sommeil [19].

La mélatonine a par ailleurs été suggérée comme un traitement qui puisse avoir des effets plus ciblés sur les symptômes des troubles psychiatriques comme les troubles de l'humeur [16,20], les troubles schizophréniques [21], les troubles somatoformes [22], les troubles du spectre de l'autisme [13,14,23–25] et le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) [26]. Dans ce contexte d'intérêt croissant des médecins pour la mélatonine et des prescriptions grandissantes en dehors de champs de recommandations, nous rendons ici par écrit un résumé de cette conférence de consensus d'experts du sommeil et de psychiatrie de la SFRMS sur les indications de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte.

Méthode

Un groupe de 11 experts a effectué une analyse de la littérature scientifique jusqu'en novembre 2017, en utilisant le moteur de recherche PubMed, sur l'usage de la mélatonine dans les troubles psychiatriques de l'adulte suivants : troubles bipolaires, troubles dépressifs, troubles affectifs saisonniers, les troubles psychotiques, les troubles anxieux dont l'anxiété périopératoire, le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et les troubles somatoformes. Les critères de sélection des études étaient larges et devaient avoir pour objectif l'étude de l'efficacité de la mélatonine dans ces indications psychiatriques et la présentation de données originales. Ces études étaient classées selon les niveaux de preuve proposés par la HAS [27]. En l'absence de données scientifiques suffisantes, les experts statuaient sur des recommandations formalisées afin d'aider le praticien dans sa réflexion de prescription.

À noter que les études sur l'antidépresseur agomélatine ont été exclues de l'analyse de la littérature scientifique, étant donné que l'agomélatine partage certes une action agoniste des récepteurs mélatonine 1 et 2, mais également une action sérotoninergique par inhibition des récepteurs de la sérotonine 5HT_{2c}. L'agomélatine possède en France une AMM dans l'épisode dépressif caractérisé.

Brièvement, les niveaux de preuve et recommandations de bonne pratique selon le système proposé par la HAS [27] sont des propositions de recommandations classées en grades A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve : par exemple, essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve : par exemple, essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve : par exemple, études cas-témoin, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un accord d'experts.

L'existence d'une évidence scientifique forte entraîne systématiquement une recommandation de grade A, quel que soit le degré d'accord d'experts.

En l'absence d'étude de fort niveau de preuve et d'accord d'experts, les alternatives seront exposées sans formulation de recommandations en faveur de l'une ou de l'autre.

Résultats

Les résultats des recommandations d'experts de la SFRMS (Société française de recherche et médecine du sommeil) concernant les indications possibles de la mélatonine des troubles psychiatriques de l'adulte sont résumés dans un [Tableau 1](#), présentant une synthèse globale transnosographique, et détaillées dans le texte ci-dessous par trouble psychiatrique.

Troubles bipolaires

Au total, nous rapportons la synthèse qualitative de 5 essais randomisés contrôlés [28–32], 1 essai ouvert [33], 1 étude de cohorte [34], et 2 études de cas [35,36]. L'utilisation de la mélatonine dans les troubles de l'humeur est particulièrement intéressante du fait de la mise en évidence d'altérations des rythmes biologiques associées à la pathogenèse et aux manifestations de ces troubles [8]. Les altérations de la sécrétion de la mélatonine dans les troubles bipolaires (TB) ont été observées dès les années 1980 avec l'observation d'un pic retardé de sécrétion nocturne, une amplitude diminuée de sécrétion, et une sensibilité plus importante à la suppression par la lumière [20]. Ces observations ont conduit à mener des essais thérapeutiques évaluant l'intérêt de la mélatonine à la fois pour traiter les troubles des rythmes veille-sommeil mais aussi pour stabiliser l'humeur [20].

Les éléments de preuve dans le TB ont débuté par la description de cas cliniques, avec, en 1997, un premier rapport de cas relevant une possible utilité de la mélatonine exogène chez un enfant de 10 ans atteint d'une forme sévère de

Tableau 1 Synthèse des recommandations d'experts de la SFRMS concernant les indications possibles de la mélatonine dans le contexte de troubles psychiatriques chez l'adulte.

Mélatonine ^a	Recommandations des experts
Pas d'indication	Données non concluantes sur un effet dans le trouble insomnie et/ou troubles des rythmes veille–sommeil associés aux troubles anxieux et somatoformes Données non concluantes sur un effet propre sur l'humeur (antidépresseur/maniaque) Données non concluantes sur une action anxiolytique propre dans le cadre des troubles anxieux ou des pathologies chroniques Données non concluantes sur une action propre sur les symptômes d'inattention, d'hyperactivité ou d'impulsivité dans le TDAH chez l'adulte
Indications possibles	Dans le trouble insomnie comorbide du trouble de l'humeur et de la schizophrénie (grade B) En particulier, en traitement adjuvant si Épisode dépressif saisonnier (grade B) Épisode maniaque (grade B) Retard de phase de sommeil responsable d'une plainte d'insomnie (avis d'experts) Anxiété périopératoire (grade A) Douleurs dans les troubles somatoformes (grade B)
^a La littérature scientifique ne permet pas de distinguer, à ce jour, des effets différentiels de la mélatonine à libération immédiate versus prolongée, en l'absence d'études « head-to-head ».	

TB associant des épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques et des insomnies épisodiques sévères [35]. L'arrêt des stabilisateurs de l'humeur inefficaces ou mal tolérés (lithium, l'acide valproïque, des antipsychotiques, et la carbamazépine) et l'initiation de la mélatonine LI à 3 mg, augmenté progressivement à une dose comprise entre 6 et 12 mg, a conduit à une réduction significative des troubles du sommeil et des symptômes psychiatriques (thymiques et psychotiques) [35]. La même année, l'équipe de Leibenluft réalise un essai en cross-over randomisé et en double aveugle, évaluant l'intérêt de 10 mg de mélatonine LI délivrée à 22h00 pendant 12 semaines chez cinq patients présentant des TB à cycles rapides, avec une comparaison avec un placebo et une période libre d'un mois entre les deux phases de traitement [31]. Les résultats n'ont montré aucun bénéfice significatif de l'administration exogène de mélatonine sur les paramètres thymiques ou de

sommeil comparé à un placebo. Notons de manière surprenante un patient qui a dû arrêter le traitement à cause d'une aggravation thymique et d'un passage à l'acte suicidaire (intoxication avec clonazépam et vin), et un autre patient qui lors du sevrage à la mélatonine a présenté des rythmes en libre cours [31].

Un deuxième rapport de cas, en 2009, suggère une efficacité de l'utilisation de 3 mg de mélatonine LP comme traitement adjuvant à la buspironne 5 mg et au bupropion 75 mg, associé au lithium et à la lamotrigine (qui avait été inefficace seul) dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé bipolaire pharmacorésistant de l'adulte [36]. Bersani et al. (2000), dans un essai ouvert et non contrôlé, ont utilisé 3 mg de la mélatonine LI pour traiter l'insomnie de 11 patients souffrant de TB en épisode maniaque depuis au moins 1 mois [33]. L'étude a montré une efficacité à la fois sur le temps total du sommeil qui s'était amélioré d'environ 3 heures, et sur une diminution significative des symptômes maniaques [33]. Plus récemment, Romo-Nava et al., dans une étude contre placebo, randomisée et en double aveugle, ont exploré l'effet de 5 mg de mélatonine LP pendant 8 semaines sur les paramètres métaboliques de 20 patients souffrant de TB et recevant des antipsychotiques de seconde génération [28]. Malgré des effets intéressants sur les paramètres métaboliques (en particulier un effet bénéfique sur la pression artérielle diastolique et le poids), les auteurs n'ont pas observé d'effet significativement supérieur au placebo de la mélatonine sur les symptômes dépressifs ou les symptômes maniaques [28]. Par ailleurs, le suivi de cohorte de 14 patients avec TB en phase euthymique et trouble insomnie, par Livianos et al., observe que la mélatonine LI au coucher, laissée librement aux doses de 3–6 mg en combinaison du traitement habituel, s'associait à une amélioration du sommeil en quantité et qualité, avec une réduction des symptômes dépressifs résiduels [34].

L'agoniste mélatoninergique ramelteon, non disponible en France mais dont les données peuvent en partie être extrapolées à la mélatonine exogène, a bénéficié de deux essais randomisés contrôlés, en double aveugle, dans le TB. En 2011, McElroy et al. ont étudié, chez 21 patients souffrant d'un épisode maniaque, l'effet de 8 mg de ramelteon comparé à un placebo, en combinaison du traitement antimaniaque. Après huit semaines de traitement, aucun avantage du ramelteon n'a été observé sur le sommeil ou les symptômes maniaques. Néanmoins, le ramelteon semblait efficace dans la diminution des symptômes dépressifs chez ces patients, et a été bien toléré, sans effets indésirables graves [29]. La seconde étude a été conduite par Norris et al. qui ont étudié l'efficacité du ramelteon sur la réduction des taux de rechute thymique chez 83 patients souffrant de TB en phase de rémission avec symptômes d'insomnie (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI, [37] ≥ 5]) [30]. L'étude comparait la prise de 8 mg de ramelteon à celle d'un placebo en plus du traitement en cours pendant 24 semaines. Le ramelteon a montré un effet supérieur au placebo sur la prévention de la rechute (durée médiane et taux de rechute), en particulier sur les rechutes dépressives ou maniaques. Cependant, il n'était pas observé d'effets sur les symptômes d'insomnie [30].

Les recommandations des experts sont que le niveau de preuve n'est actuellement pas suffisant pour recommander

systématiquement l'utilisation de la mélatonine (ou les agonistes de la mélatonine) dans le TB à visée antidépressive ou antimaniaque. Certaines indications pourraient être intéressantes, avec des dosages utilisés très variables (3 à 10 mg ; à noter que des posologies plus faibles n'ont pas été évaluées) ainsi que des formes galéniques variables (LI ou LP). Au total, nos recommandations dans le trouble bipolaire sont les suivantes.

Recommandations

- La mélatonine, à LI ou LP, présente un intérêt dans le traitement des symptômes d'insomnie en traitement adjuvant chez l'adulte dans l'épisode dépressif caractérisé (grade C), et dans l'épisode maniaque de l'adulte (grade B, à l'exception du ramelteon) ; et chez l'enfant dans l'épisode maniaque (grade C).
- Concernant l'épisode maniaque de l'adulte, les effets antimaniaques sont controversés (avis d'experts).
- Concernant l'épisode dépressif du trouble bipolaire de l'adulte, il n'y a pas de donnée spécifique concernant un effet antidépressif (avis d'experts).
- Le ramelteon (agoniste mélatoninergique) permettrait de diminuer de moitié les rechutes à 24 semaines de patients avec trouble bipolaire en rémission avec plainte de sommeil persistante (grade B).
- La mélatonine à LP semble s'associer à une diminution de la pression diastolique et limite la prise de poids chez des patients traités pour un trouble bipolaire (grade B). Néanmoins, devant le manque de données à long terme et l'absence d'évaluation du risque cardiovasculaire, la mélatonine ne peut pas être recommandée pour traiter le syndrome métabolique (avis d'experts).

Troubles dépressifs

De nombreuses études consacrées à la physiopathologie des troubles dépressifs retrouvent une association des troubles de l'humeur aux troubles des rythmes biologiques [38,39] bien qu'il ne soit pas clair si la mélatonine est diminuée, en avance de phase ou inchangée. Par ailleurs, une étude systématique a démontré que certaines personnes avec un déficit en mélatonine présenteraient un problème d'endormissement et de qualité du sommeil, avec un déficit en sommeil paradoxal, ainsi qu'un état clinique subdépressif chez la moitié d'entre eux [40]. Ces données suggèrent qu'une administration de mélatonine dans des conditions optimisées par rapport aux rythmes biologiques pourrait apporter une amélioration dans les troubles dépressifs.

Néanmoins, nous n'avons relevé que 3 essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans l'épisode dépressif unipolaire [41–43].

La revue de la littérature scientifique relève ainsi un essai randomisé contrôlé de Dolberg et al., plutôt bien conduit mais de faible puissance, évaluant l'effet de la mélatonine (5–10 mg de mélatonine LP) plus fluoxétine 20 mg ($n=10$) versus 9 sujets avec placebo et fluoxétine

à la même posologie, démontrant un intérêt dans le traitement des symptômes d'insomnie en traitement adjuvant chez l'adulte dans l'épisode dépressif caractérisé (EDC), mais sans effet sur les symptômes dépressifs [41]. De plus, un nouvel essai randomisé contrôlé en double insu conduit par Serfaty et al., utilisant la dose de 6 mg de mélatonine LP en traitement adjuvant du traitement antidépresseur chez 31 patients avec insomnie (définie comme une réduction du temps de sommeil d'au minimum 1 h) montrait une diminution des symptômes dépressifs et des troubles du sommeil mais qui ne semblait pas liés à la mélatonine [42]. Seulement une tendance d'action antidépressive en faveur de la mélatonine était observée, conduisant les auteurs à conclure qu'un bénéfice de la mélatonine était possible, avec une bonne tolérance, mais que de nouvelles études étaient nécessaires pour évaluer ses effets antidépresseurs propres chez des personnes non traitées par antidépresseur. Par la suite, Fava et al. ont réalisé un essai randomisé contrôlé, en double aveugle et multicentrique, afin d'évaluer l'effet combiné de la buspirone à 15 mg (faible posologie, donc peu d'effets secondaires) à la mélatonine 3 mg LP, basé sur des études pré-cliniques démontrant une action antidépressive de la combinaison chez les rongeurs, mais pas de chaque monothérapie, associée à une action sur la neurogène [43]. Ils démontrent que 3 mg de mélatonine LP sont supérieurs au placebo en combinaison à la buspirone 15 mg dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé [43].

Les experts ne peuvent ainsi conclure que sur la forme LP dans le trouble dépressif unipolaire, avec un usage en combinaison à des antidépresseurs, avec des dosages utilisés très variables de 3 à 10 mg (sachant que des posologies plus faibles pourraient s'avérer efficaces mais n'ont pas été étudiées), et des effets à long terme non connus (2 essais de 4 semaines, et 1 essai de 6 semaines). Au total, nos recommandations dans le trouble dépressif sont les suivantes.

Recommandations

- La mélatonine, LI ou LP, présente un intérêt dans le traitement des symptômes d'insomnie en traitement adjuvant chez l'adulte dans l'épisode dépressif caractérisé (grade B)
- Pas d'effet démontré sur les symptômes dépressifs dans l'épisode dépressif caractérisé (grade B), sauf si choix de la buspirone à 15 mg comme antidépresseur (grade B).

À noter que de futures études devraient davantage tenir compte des rythmes biologiques endogènes des patients et de leur chronotype, afin d'optimiser l'horaire de prise de la mélatonine, pouvant possiblement améliorer son efficacité thérapeutique.

Trouble affectif saisonnier

Nous avons relevé 4 essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans le trouble affectif saisonnier (TAS) [44–47].

Le premier essai randomisé date de 1985 et évaluait de manière croisée la luminothérapie et la mélatonine LI dans

le TAS [44]. Une posologie de 200 microgrammes de mélatonine était administrée 30 minutes avant la lumbinothérapie matinale, puis toutes les heures pendant la journée pour un total de 2–2,4 mg par jour, dans le but d'obtenir une extension de la sécrétion de mélatonine nocturne. Cette semaine de mélatonine LI couplée à de la lumbinothérapie a eu un effet sur le temps de réaction sur une tâche simple visuelle/tactile, avec un temps de réaction significativement diminué, sans effet significatif sur les symptômes dépressifs ou sur la vigilance et la mémoire [44]. Les effets secondaires reportés, attendus, étaient de la fatigue et un manque d'énergie [44]. Lewy et al. ont réalisé par la suite un essai randomisé contrôlé en double aveugle, mais de faible puissance, comparant 5 patients traités par mélatonine LI 0,125 mg 2 fois/jour (à *circadian time* [CT] 8 et 12, c'est-à-dire à 15 h 18 et 19 h 18), versus 5 patients sous placebo. Les auteurs observent un effet antidépresseur significatif à 2 semaines, avec l'apparition de fatigue chez un patient traité par mélatonine [45]. Danilenko et al. ont comparé, chez des patients avec TAS et bénéficiant d'une privation de sommeil préalable de 30 heures, l'effet de l'administration de la mélatonine 0,5 mg LI à 17 h 00 afin d'avancer la phase des rythmes veille/sommeil chez 8 femmes versus 8 autres traitées par placebo [46]. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet supérieur au placebo de la mélatonine dans l'objectif de maintenir les effets antidépresseurs de la privation de sommeil [46]. Enfin, Lewy et al. ont réalisé une autre étude très élégante et robuste sur le plan méthodologique, publiée dans PNAS, testant l'hypothèse du déphasage circadien (*circadian phase-shift hypothesis*) dans le TAS et qui démontre que la mélatonine LI a un effet antidépresseur dans le TAS si elle est administrée de façon optimale, selon le profil d'avance ou de retard de phase des patients [47]. Pour ceci, les auteurs ont comparé 44 patients avec TAS traités par mélatonine LI versus 24 sujets traités par placebo, avec des administrations de 7–8 capsules tous les jours pendant 3 semaines (une toute les 2 heures dès le lever et se terminant 2 à 4 heures avant le coucher), certains recevant des capsules de mélatonine le matin et de placebo l'après-midi, d'autres recevant l'inverse (capsules de mélatonine LI contenant 0,075 ou 0,1 mg selon l'année de l'étude, pour un total de 0,225 ou 0,3 mg/jour). Au total, 17 patients ont reçu la mélatonine de manière optimale en fonction de leur phase (pour corriger une avance ou un retard de phase) et 27 l'ont reçu au moment inopportun par rapport aux effets sur la phase souhaités, observant une amélioration des symptômes dépressifs dans les deux groupes, mais avec un effet supérieur lorsque la mélatonine était administrée de façon optimale selon le décalage de phase [47].

Les experts ne peuvent ainsi conclure que sur la forme LI dans le TAS, avec l'utilisation de dosages très variables de 0,225 à 2,4 mg étalés sur la journée (utilisé à des fins chronobiotiques donc, cf. Fig. 1), et des effets à long terme non connus (durée des essais allant de 6 jours à 3 semaines). De plus, ces essais contrôlés sont de faible puissance avec des schémas d'études très différents (mélatonine au coucher ou sur la journée, en fonction de la phase, après lumbinothérapie, après privation de sommeil, etc.). Rappelons que la lumbinothérapie est le traitement de référence actuel du trouble affectif saisonnier [48]. Au total, les recommandations du comité d'experts dans le TAS sont les suivantes.

Recommandations

- La mélatonine LI pourrait avoir un effet antidépresseur dans le TAS associé à un décalage de phase significatif, si elle est administrée correctement selon le profil d'avance ou de retard de phase (grade B).
- La plupart de ces patients présentent un retard de phase clinique et répondent à la mélatonine LI administrée 2 à 6 heures avant le coucher.
- Une minorité de ces patients présentent une avance de phase et répondent à la mélatonine LI administrée le matin.
- Recommandation d'utiliser des doses non soporifiques de la mélatonine LI à 0,1 mg administrées l'après-midi/soir ou matin selon le sens du décalage de phase.
- Il est rappelé que la lumbinothérapie reste le traitement de référence du trouble affectif saisonnier, et que la mélatonine peut être utilisée comme traitement adjuvant (avis d'experts).

Idem, en tenant compte des anomalies des rythmes biologiques endogènes des patients et de leur chronotype, de futures études pourraient optimiser l'horaire de prise de la mélatonine, pouvant possiblement améliorer son efficacité thérapeutique.

Troubles anxieux

Nous n'avons relevé aucun essai randomisé contrôlé évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans les troubles anxieux, incluant le trouble anxiété généralisée, le trouble obsessionnel compulsif, la phobie sociale, les phobies spécifiques ou le trouble stress post-traumatique.

Nous avons seulement retrouvé un essai ouvert, étudiant l'action du ramelteon sur les symptômes anxieux et sur l'insomnie dans le trouble anxiété généralisée de l'adulte [49]. Une réduction des symptômes anxieux ainsi que de la sévérité de l'insomnie était démontrée, bien que ces résultats obtenus avec cet agoniste mélatoninergique soient difficilement extrapolables à ceux potentiellement obtenus avec de la mélatonine, d'une part, et que le niveau de preuve reste minime, du fait de la faiblesse méthodologique de l'étude, d'autre part.

L'intérêt de la mélatonine comme traitement adjuvant de l'anxiété reste cependant à définir, du fait des évidences précliniques d'une réduction des comportements d'anxiété par la mélatonine dans des modèles animaux de troubles anxieux [50]. Cette piste reste d'autant plus pertinente que plusieurs études avancent la possible implication d'une dysrégulation de la rythmicité circadienne et de la sécrétion de la mélatonine dans les troubles anxieux chez l'homme [51,52].

Si les effets thérapeutiques de la mélatonine restent à prouver dans les troubles de l'anxiété, il existe par contre une littérature riche concernant les effets de la mélatonine sur des symptômes anxieux, particulièrement en période périopératoire. Les données issues de 12 essais randomisés contrôlés contre placebo dont deux contre un comparateur actif, le midazolam, portant au total sur 774 participants,

ont fait l'objet d'une méta-analyse Cochrane parue en 2015 [53]. La mélatonine à libération immédiate, en une prise unique à une posologie comprise entre 3 et 10 mg, était administrée entre 60 et 120 minutes avant l'intervention chirurgicale. Cette méta-analyse confirme une efficacité de la mélatonine supérieure au placebo, dans la réduction de l'anxiété pré- et postopératoire et une non infériorité par rapport au midazolam, et ce avec un niveau de preuve élevé. Par ailleurs, la tolérance de la mélatonine dans l'ensemble des études était bonne.

Enfin, un essai randomisé contrôlé a évalué les effets de la mélatonine LI à la posologie de 6 mg en administration quotidienne vespérale, en période périopératoire (une semaine avant l'intervention, pendant 3 mois) pour un cancer du sein. Il ne mettait pas en évidence de supériorité par rapport au placebo sur la réduction de l'anxiété [54].

Recommandations

- En l'absence d'essais bien conduits à ce jour, la mélatonine ne semble pas présenter d'intérêt dans le traitement des symptômes d'anxiété dans le cadre de troubles anxieux ou dans le contexte de pathologies chroniques (avis d'experts), sauf pour le ramelteon qui pourrait présenter un intérêt sur les symptômes anxieux et d'insomnie associée (grade C).
- La mélatonine LI en administration unique à la posologie de 5–10 mg une à deux heures avant une intervention chirurgicale est un traitement préventif efficace de l'anxiété en période périopératoire (grade A).

Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) de l'adulte

Nous n'avons relevé aucun essai randomisé contrôlé évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) de l'adulte.

Un retard de sécrétion de la mélatonine a été observé chez les adultes souffrant de TDAH et d'insomnie, suggérant un rôle important des perturbations des rythmes circadiens dans les troubles du sommeil très fréquemment associés au TDAH [55–57]. En effet, des travaux soulignent une association marquée entre le syndrome de retard de phase du sommeil et les symptômes de TDAH [58,59]. Des études récentes suggèrent que des mesures de resynchronisation des rythmes veille–sommeil par l'lichthérapie, permettraient non seulement d'améliorer les troubles du sommeil associés au TDAH, mais aussi l'intensité des symptômes du trouble lui-même [26]. Un essai est actuellement en cours pour déterminer l'effet de ces mesures sur d'autres paramètres associés au TDAH, tels que les symptômes dépressifs et le surpoids [60].

Un essai randomisé contrôlé mené chez 105 enfants souffrant de TDAH et d'insomnie chronique, non traités par stimulants, révélait que la mélatonine LI, administrée à 19 h à une posologie comprise entre 3 et 6 mg permettait une réduction de la sévérité de l'insomnie. En particulier,

était observé une amélioration du délai d'endormissement d'environ 30 minutes et du temps total de sommeil de près de 20 minutes, via des données issues d'enregistrements actigraphiques [61]. Ces résultats s'associaient par ailleurs à une avance de sécrétion endogène de mélatonine de 44 minutes. Les effets positifs de l'administration de mélatonine semblaient par ailleurs se maintenir au long terme [62]. Un autre essai randomisé contrôlé a été mené chez 60 enfants souffrant de TDAH avec ou sans insomnie, traités par méthylphénidate LI. L'administration de 3 à 6 mg de mélatonine s'associait à une amélioration du délai d'endormissement, du temps total de sommeil, sans cependant d'effets sur l'intensité des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité [63]. La tolérance de la mélatonine dans ces études était bonne.

Ces résultats issus d'essais menés chez les enfants souffrant de TDAH pourraient être transposables à l'adulte, comme le suggère l'expérience clinique d'un effet positif de la mélatonine LI sur le retard de phase du sommeil chez les adultes souffrant de TDAH, sans cependant d'effet spécifique sur les symptômes attentionnels, d'hyperactivité ou d'impulsivité. À ce sujet, un essai thérapeutique est actuellement en cours portant sur l'efficacité de la mélatonine LI à la posologie de 5 mg en administration vespérale sur la sévérité des symptômes du TDAH chez l'adulte (NCT03062839).

Recommandations

- L'administration de mélatonine LI ne semble pas présenter d'intérêt comme traitement adjuvant des symptômes du TDAH chez l'adulte (avis d'experts, en attente de données chez l'adulte, transposition des données disponibles chez l'enfant).
- L'administration de mélatonine LI pourrait avoir un intérêt comme traitement de l'insomnie chronique et surtout du retard de phase dans le TDAH chez l'adulte (avis d'experts — en attente de données chez l'adulte, transposition des données disponibles chez l'enfant).

Schizophrénie

Nous avons relevé des essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine dans la schizophrénie pour 4 indications :

- les plaintes d'insomnie [64–66] ;
- le sevrage en benzodiazépine [67,68] ;
- les dyskinesies tardives [69,70] ;
- le syndrome métabolique [28,71,72].

Dans la suite des études sur les troubles insomnie chronique [18,19], l'impact de la mélatonine a été étudié sur les plaintes d'insomnie comorbides d'un trouble schizophrénique. Il existe 2 essais randomisés contrôlés de faible puissance (19 et 14 sujets), réalisés par la même équipe [64,65], démontrant un intérêt dans l'amélioration du sommeil chez l'adulte dans la schizophrénie (2 mg de mélatonine LP le soir au coucher), sur des données objectives d'actigraphie enregistrée sur 3 jours [65], avec une amélioration significative de l'efficacité du sommeil

(d'environ 5 %), une tendance à la réduction de la latence d'endormissement (d'environ 40 min) et une augmentation du temps total de sommeil (d'environ 45 min), particulièrement chez les patients ayant au préalable une plainte d'insomnie associée à une altération des paramètres objectifs à l'actigraphie. Sur les données polysomnographiques, acquises sur deux nuits consécutives, la même équipe montre un impact sur l'effet première nuit, sans que l'on puisse dresser des conclusions concernant l'effet sur l'insomnie en soi [64]. Il existe par ailleurs un essai randomisé contrôlé de moyenne puissance (40 sujets) démontrant que 3 mg de mélatonine LI ou plus (dosage utilisé très variable entre 3 et 12 mg) est supérieur au placebo dans le traitement des symptômes d'insomnie subjective chez l'adulte dans la schizophrénie [66]. La durée de traitement dans ces 3 études était de 2 à 3 semaines et il n'y avait pas de suivi au long cours.

Par ailleurs, la mélatonine a été utilisée pour le sevrage en benzodiazépines dans un essai randomisé contrôlé de moyenne puissance (76 sujets) [67], et son impact sur le sommeil subjectif et objectif a été étudié dans cette population [68]. Deux milligramme de mélatonine LP n'ont pas montré d'effet significatif sur le sevrage en benzodiazépine [68], ni sur les paramètres objectifs recueillis via l'actigraphie, mais avaient un effet positif significatif sur les plaintes subjectives d'insomnie lors du sevrage aux benzodiazépines [67].

La mélatonine, par ses propriétés anti-oxydantes sur les neurones dopaminergiques décrites en recherche chez l'animal [73,74], a été essayée dans le traitement des dyskinésies tardives chez les patients souffrant de schizophrénie. Il existe 2 essais randomisés contrôlés de faible puissance (19 et 22 sujets) évaluant la mélatonine dans le traitement des dyskinésies tardives dans la schizophrénie, réalisés par la même équipe [69,70] qui était également l'équipe ayant étudié l'impact sur l'insomnie [64,65]. Une seule des deux études retrouve un effet positif (10 mg de mélatonine LP pendant 6 semaines) sur une échelle classique de mesure de la sévérité des dyskinésies [70].

La mélatonine, par ses propriétés métaboliques [75–77], a été essayée dans le traitement du syndrome métabolique chez les patients souffrant de schizophrénie [21]. Il existe 3 essais randomisés contrôlés de faible puissance (11, 24 et 44 sujets) évaluant la mélatonine dans le traitement du syndrome métabolique dans la schizophrénie. Une étude ne retrouve pas d'effet significatif de 5 mg de mélatonine LI pendant 8 semaines dans la schizophrénie (mais significatif dans le trouble bipolaire) [28] et deux études retrouvent un effet positif (3 mg de mélatonine LI [71] et 8 mg de ramelteon [72] pendant 8 semaines) sur des paramètres du syndrome métabolique [71,72]. L'effet à long terme en particulier sur le risque cardiovasculaire n'a pas été étudié.

Les recommandations des experts sont que le niveau de preuve n'est actuellement pas suffisant pour recommander l'utilisation de la mélatonine (ou des agonistes de la mélatonine) dans la schizophrénie pour traiter les dyskinésies tardives ou le syndrome métabolique liés au traitement par antipsychotiques. L'usage dans le trouble insomnie comorbide doit être considéré comme possible et suit les mêmes recommandations que celle du trouble insomnie chronique sans schizophrénie.

Recommandations

- La mélatonine LI est un traitement à considérer dans le trouble insomnie comorbide et surtout dans le retard de phase associé à la schizophrénie (grade C — peu d'études disponibles à ce jour).
- La mélatonine n'est pas recommandée pour le sevrage en benzodiazépine dans le cadre de la schizophrénie (grade B).
- L'utilisation de la mélatonine n'est pas recommandée pour traiter les dyskinésies tardives liées aux antipsychotiques dans le cadre de la schizophrénie (avis d'experts).
- L'utilisation de la mélatonine n'est pas recommandée pour traiter le syndrome métabolique lié aux antipsychotiques dans le cadre de la schizophrénie, mais pourrait avoir un effet bénéfique sur certains paramètres cardiovasculaires (grade B, et avis d'experts devant le manque d'études à long terme et concernant l'évaluation du risque cardiovasculaire).

Symptômes douloureux associés aux troubles somatoformes

Du fait de nombreuses données chez l'animal montrant une efficacité de la mélatonine dans la douleur [22], elle a été étudiée dans le traitement de la symptomatologie douloureuse dans les troubles somatoformes. Nous avons relevé 8 essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine comme traitement dans les troubles somatoformes :

- 2 dans la fibromyalgie [78,79] ;
- 4 dans le syndrome de l'intestin irritable [80–83] ;
- 1 dans les douleurs de l'articulé temporo-mandibulaire [84] ;
- 1 dans le syndrome dyspeptique fonctionnel [85].

Les 2 essais randomisés contrôlés dans la fibromyalgie sont de moyenne puissance (101 et 63 sujets, respectivement, majoritairement des femmes). On retrouve un effet significatif sur la diminution de la douleur de la mélatonine LI à 5 mg matin et soir pendant 8 semaines (seule ou en association avec un antidépresseur), et de 10 mg de mélatonine LI au coucher pendant 6 semaines — cet effet s'associe à une amélioration de la qualité subjective du sommeil, seule ou en combinaison avec un antidépresseur [78,79].

Les 4 essais randomisés contrôlés dans le syndrome de l'intestin irritable sont de faible à moyenne puissance (18, 40, 42 et 80 sujets, majoritairement des femmes). Ils retrouvent un effet significatif sur la diminution des symptômes douloureux de syndrome de l'intestin irritable de la mélatonine LI 3 mg au coucher pendant 2 semaines [81] et 8 semaines [80,83], et qui semble se maintenir avec de la mélatonine LI 3 mg matin et 5 mg soir pendant 6 mois, principalement dans la forme à constipation prédominante [82]. Il n'y avait pas d'amélioration de la qualité subjective du sommeil ou des symptômes anxiodépressifs associés [80,81].

Les données dans le syndrome dyspeptique fonctionnel (1 essai randomisé contrôlé de moyenne puissance sur 60 sujets avec 5 mg de mélatonine LI pendant 12 semaines) [84] et le trouble temporo-mandibulaire (1 essai randomisé

contrôlé de moyenne puissance chez 32 femmes avec 5 mg de mélatonine LI pendant 4 semaines) [85] montrent un effet bénéfique sur la douleur. Dans le cadre des troubles temporo-mandibulaires, une amélioration de la qualité subjective du sommeil était également retrouvée [85].

L'administration de mélatonine se révèle donc efficace sur des symptômes douloureux associés à divers troubles somatoformes, comprenant la fibromyalgie, le syndrome de l'intestin irritable, le syndrome dyspeptique fonctionnel et le trouble temporo-mandibulaire.

Au vu des études citées, les experts ne peuvent ainsi conclure que sur la forme LI dans les troubles somatoformes, avec l'utilisation de dosages très variables allant de 3 à 10 mg en une prise le soir, ou en deux prises matin et soir. Les effets secondaires de deux prises de mélatonine sont rares et concernent principalement de la somnolence diurne excessive. Les bénéfices à long terme n'ont été étudiés que dans une seule étude, à 6 mois, avec un effet qui semble se maintenir. Au total, nos recommandations pour les symptômes douloureux associés aux troubles somatoformes sont les suivantes.

Recommandations

- La mélatonine LI est un traitement à considérer dans les symptômes douloureux associés à la fibromyalgie et au syndrome de l'intestin irritable (grade B).
- La mélatonine LI est un traitement à considérer dans les symptômes douloureux associés au syndrome dyspeptique fonctionnel et au trouble temporo-mandibulaire (grade B).
- La prescription est alors à dose plus importante que dans les indications classiques et peut se faire en deux prises matin et soir (avis d'experts).

Discussion

Malgré des méthodologies très variées, avec peu d'essais thérapeutiques randomisés contrôlés bien conduits, et un manque d'études à forte puissance, cette revue a permis de souligner des effets intéressants de la mélatonine en pratique clinique pour la prise en charge des troubles bipolaires, des troubles dépressifs, des troubles affectifs saisonniers, des troubles psychotiques, de l'anxiété périopératoire et des symptômes douloureux associés aux troubles somatoformes, avec un profil bénéfice–risque intéressant. Ses effets portent sur l'amélioration de troubles du sommeil et des rythmes circadiens associés aux troubles psychiatriques, parfois sur les symptômes centraux de ces troubles et plus rarement sur la réduction d'effets secondaires liés aux traitements pharmacologiques de ces pathologies. Les données de la littérature restent cependant largement insuffisantes pour déterminer l'effet de la mélatonine sur les symptômes centraux des troubles anxieux ainsi que du TDAH chez l'adulte.

Le lecteur doit être averti qu'une recommandation générale de l'utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques de l'adulte ne peut être formulée. En effet, la diversité des troubles étudiés, résultant de mécanismes

physiopathologiques variés, la période symptomatique du trouble (phase aiguë, rémission), les cibles thérapeutiques (symptômes centraux du trouble, troubles du sommeil et des rythmes biologiques associés, amélioration de la tolérance), les galéniques (LI vs LP) et les dosages utilisés, justifient des recommandations spécifiques pour chaque situation. La synthèse globale de nos recommandations d'experts sont ainsi résumées dans le [Tableau 1](#) et doivent être adaptées à chaque situation clinique.

Étonnamment, le grade de recommandation le plus élevé appuyant l'utilisation de la mélatonine ne concerne pas directement les patients atteints de pathologies psychiatriques. En effet, un niveau de preuve élevé a été obtenu concernant la prévention de l'anxiété périopératoire, en administration unique, une à deux heures avant une intervention chirurgicale, et ce quelle que soit l'heure de la journée. De façon intéressante, l'expérience clinique et les données de la littérature ne semblent pas supporter une action anxiolytique de la mélatonine chez les patients souffrant de troubles anxieux. Ces résultats suggèrent un effet différentiel de la mélatonine sur l'anxiété, possiblement indépendant de ses effets chronobiotiques ou soporifiques.

L'ensemble des données disponibles, bien qu'insuffisantes aujourd'hui, suggèrent que la mélatonine peut présenter un intérêt dans un certain nombre de troubles psychiatriques de l'adulte (ses indications dans les troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent seront traitées ailleurs), à la fois pour l'amélioration du trouble en lui-même et celle des troubles du sommeil ou des rythmes veille–sommeil associés.

En particulier, l'administration de mélatonine pourrait s'avérer utile chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique stabilisé ou en rémission afin de prévenir la rechute lorsque persistent des symptômes d'insomnie ou des perturbations de rythme veille–sommeil, notamment de type retard de phase du sommeil. Cet effet préventif des rechutes serait en partie lié à l'amélioration de la qualité du sommeil et la stabilisation des rythmes circadiens qui tiennent un rôle important, voire central dans la physiopathologie de nombreux troubles psychiatriques [8,86,87]. Au cours des phases aiguës, la mélatonine pourrait être utilisée comme un traitement adjuvant lorsqu'il existe des symptômes d'insomnie dans les troubles thymiques (trouble bipolaire, trouble dépressif, trouble affectif saisonnier), dans une moindre mesure pour le TDAH et la schizophrénie.

En résumé, certaines considérations pratiques peuvent être formulées quant à l'utilisation de la mélatonine pour les troubles des rythmes veille–sommeil et l'insomnie accompagnant les troubles psychiatriques.

Les troubles des rythmes veille–sommeil regroupent un ensemble de pathologies, pour certaines endogènes et d'autres liées aux contraintes environnementales, caractérisées par des altérations de l'alternance ou de la stabilité entre les états de veille et de sommeil. On retrouve un décalage entre le rythme circadien endogène et le rythme veille–sommeil souhaité ou requis par l'environnement physique d'un individu, ou par ses horaires de vie sociale ou de travail ; le sommeil peut être ainsi difficile à trouver lors des périodes qui lui sont habituelles propices, et peut survenir lors de périodes où il ne devrait pas se produire.

Le trouble des rythmes veille–sommeil le plus fréquent est le syndrome de retard de phase du sommeil, caractérisé par un retard significatif de la phase de sommeil d'au moins 2 heures par rapport au temps de sommeil ou de réveil désiré ou nécessaire, avec une incapacité à s'endormir et de la difficulté à se réveiller à un horaire souhaité ou requis. Plus rare, le syndrome d'avance de phase se caractérise par des difficultés à rester éveillé en soirée et un réveil définitif très précoce. Le syndrome libre-cours ou syndrome hypertychthéméral consiste en un décalage quotidien d'une à deux heures des horaires d'endormissement et de réveil, chez des sujets exposés normalement aux synchroniseurs de l'environnement [88]. Ce trouble, fréquent chez les personnes atteintes de cécité, est extrêmement rare chez les normovoyants, mais peut s'observer chez des sujets privés de synchroniseurs sociaux, comme cela est parfois le cas chez les patients atteints de troubles psychiatriques sévères tels que la schizophrénie ou la phobie sociale.

Lorsqu'il existe des symptômes témoignant de rythmes irréguliers ou de retard de phase du sommeil comorbides [89–92], il est conseillé d'administrer la mélatonine à une dose faible (≤ 1 mg), 2–6 heures avant le coucher dans sa forme LI afin de bénéficier principalement de son effet chronobiotique ([9] et Fig. 1). La mélatonine devra être instaurée si possible en association avec des mesures comportementales d'hygiène du sommeil et de la lumninothérapie matinale qui sont recommandées dans le syndrome de retard de phase du sommeil [93].

En cas de plainte d'insomnie ou de mauvaise qualité de sommeil, des dosages plus élevés (entre 2 à 5 mg, en LI ou LP) sont conseillés, administrés 30 min à 1 h avant le coucher afin de bénéficier également de l'effet soporifique de la mélatonine [9]. Chez les sujets âgés de plus de 55 ans, la forme LP doit être favorisée, disposant d'une AMM avec le Circadin®. Attention à l'effet « spill-over » (qui peut se traduire par « débordement ») qui se manifestent par des effets rémanents matinaux à type de somnolence qui apparaît chez un sous-groupe de patients avec l'augmentation des doses, lié probablement à une métabolisation lente de la mélatonine [94]. La Fig. 1 résume les effets chronobiotique et soporifique de la mélatonine.

Concernant la tolérance de la mélatonine, celle-ci paraît bonne dans les études retenues concernant les troubles psychiatriques chez l'adulte. Les principaux effets secondaires étant des céphalées, une somnolence/fatigue, et des vertiges [94]. De plus, les 46 cas issus de la toxicovigilance signalés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 novembre 2016 écartent le potentiel léthal de la mélatonine dans les conduites suicidaires [10]. Ajoutons que les données de pharmacovigilance de l'ANSM, recueillies entre 1985 et 2016, relèvent plus de 200 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de mélatonine. Ces déclarations concernaient toutes les formes de mélatonine (médicament, préparation magistrale ou complément alimentaire), ce qui paraît finalement en soi très peu. Par ordre décroissant de fréquence, les principaux effets rapportés étaient d'ordre neurologique (43 % des effets rapportés : syncopes, somnolence, céphalées, convulsions), psychiatrique (24 % des effets rapportés : anxiété, troubles dépressifs), dermatologiques (19 % des effets rapportés : rash, éruptions maculopapuleuses) et gastroentérologique (19 % des effets rapportés : vomissements, constipation,

pancréatite aiguë) [10]. Enfin, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a récemment émis un avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine (saisine n° 2016-SA-0209 du 23 février 2018), rappelant l'importance d'un encadrement médical renforcé et une décision à bien partager, ce que nous soutenons avec une prescription médicale de mélatonine qui se doit d'être posée sur une indication médicale [10].

Il reste important de souligner que ces premières recommandations s'appuient sur des études encore peu nombreuses, de qualité méthodologique variable, hétérogènes quant aux pathologies étudiées, aux dosages et aux galéniques utilisées. Dans le cadre de troubles psychiatriques, la mélatonine était majoritairement administrée en association à d'autres traitements psychotropes (antidépresseurs, thymorégulateurs, antipsychotiques, psychostimulants, anxiolytiques). Dans ce contexte, il apparaît difficile d'individualiser les effets propres de la mélatonine chez des patients bénéficiant de combinaisons de psychotropes.

Cependant, avec l'essor récent de l'intérêt porté aux aspects chronobiologiques dans le champ de la psychiatrie d'adultes, de nouveaux essais randomisés de qualité sont attendus dans les années à venir, qui permettront certainement d'enrichir ces premières recommandations et positionner la mélatonine et ses agonistes comme potentiels traitements adjuvants dans le cadre de la prise en charge des troubles du sommeil et des rythmes veille–sommeil des patients souffrant de troubles psychiatriques. Cette approche à la fois psychiatrique et somnologique est essentielle pour assurer des soins personnalisés et de qualité aux patients souffrant de troubles psychiatriques.

Conclusion

La mélatonine exogène pourrait être utilisée chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique stabilisé ou en rémission afin de prévenir la rechute quand une plainte d'insomnie, de mauvaise qualité du sommeil ou de syndrome de retard de phase est associée. Au cours des phases aiguës, la mélatonine pourrait être utilisée comme un traitement adjuvant lorsqu'il existe des symptômes d'insomnie dans les troubles thymiques (trouble bipolaire, trouble dépressif, trouble affectif saisonnier), dans le TDAH, dans l'anxiété périopératoire, et dans la schizophrénie. Dans les troubles somatoformes, la mélatonine est un traitement possible des symptômes douloureux de la fibromyalgie, du syndrome de l'intestin irritable, du syndrome dyspeptique fonctionnel, et du trouble temporomandibulaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Dr Geoffroy a reçu des bourses de voyage ou des compensations financières de AstraZeneca, Lundbeck, GE Healthcare, Menarini et Otsuka.

Dr Micoulaud-Franchi a bénéficié de prise en charge des frais de participation à des congrès par Sanofi, UCB pharma, Servier, Shire, Astrazeneca, Vtalair, SOS oxygene, AVAD SAS.

Dr Lopez a bénéficié de prise en charge des frais de participation à des congrès par Shire, HAC Pharma, UCB Pharma, et Linde Homecare.

Pr Schroder a coordonné une étude multicentrique pour Neurim Pharmaceuticals. Elle a été investigateur pour Neurim Pharmaceuticals et Servier, et reçu des compensations financières de Neurim, Biocodex, Janssen, Shire et UCB Pharma.

Références

- [1] Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2004.08.001>.
- [2] Quera-Salva M-A, Claustrat B. [Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: the interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia]. *Encephale* 2018;44:548–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2018.06.005>.
- [3] Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil* 2009;6:12–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2009.02.001>.
- [4] Claustrat B, Brun J, Chazot G. Mélatonine, rythme veille-sommeil et sommeil. *Médecine Du Sommeil* 2005;1:11–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1769-4493\(05\)70144-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1769-4493(05)70144-8).
- [5] Anderson G, Jacob A, Bellivier F, Geoffroy PA. Bipolar disorder: the role of the kynurenine and melatonergic pathways. *Curr Pharm Des* 2016;22:987–1012.
- [6] Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006;273:2813–38, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x>.
- [7] Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, Klerman EB, Shanahan TL, Dijk DJ, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 1999;107:432–6.
- [8] Geoffroy PA. Clock genes and light signaling alterations in bipolar disorder: when the biological clock is off. *Biol Psychiatry* 2018;84:775–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.006>.
- [9] Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3325–31, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2590>.
- [10] Claustrat B, Bourgin P, Franco P, Geoffroy P-A, Kilic-Huck U, Lecendreux M, et al. À propos de l'avis de l'Anses sur les risques liés à la consommation de mélatonine. /data/revues/17694493/v15i2/S1769449318302139/2018.
- [11] HAS - Circadin. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf [n.d.].
- [12] CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée – - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [n.d.] <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/CIRCADIN-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee> [accessed December 5, 2018].
- [13] Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414> [948–957.e4].
- [14] Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2018.0020>.
- [15] Slenyto | European Medicines Agency [n.d.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto> [accessed February 5, 2019].
- [16] Geoffroy P-A, Micoulaud-Franchi J-A. La mélatonine et ses agonistes : un traitement adjuvant d'intérêt dans le trouble bipolaire ? *Médecine du sommeil* 2016;13:100–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2016.07.002>.
- [17] van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605–14.
- [18] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005;20:1151–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0243.x>.
- [19] Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013;8:e63773, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
- [20] Geoffroy PA, Etain B, Franchi J-AM, Bellivier F, Ritter P. Melatonin and melatonin agonists as adjunctive treatments in bipolar disorders. *Curr Pharm Des* 2015;21:3352–8.
- [21] Wang HR, Woo YS, Bahk WM. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:301–6, <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0000000000000135>.
- [22] Wilhelmson M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gogenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res* 2011;51:270–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x>.
- [23] Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783–92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x>.
- [24] Doyen C, Mighiu D, Kaye K, Colineaux C, Beaumanoir C, Mouraëff Y, et al. Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:231–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-011-0162-8>.
- [25] Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med* 2010;11:659–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.01.010>.
- [26] Fargason RE, Fobian AD, Hablitz LM, Paul JR, White BA, Cropsey KL, et al. Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2017;91:105–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.004>.
- [27] Haute Autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. État des lieux [n.d.] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux [accessed February 6, 2019].
- [28] Romo-Nava F, Alvarez-Icaza González D, Fresán-Orellana A, Saracco Alvarez R, Becerra-Palars C, Moreno J, et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disord* 2014;16:410–21, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12196>.
- [29] McElroy SL, Winstanley EL, Martens B, Patel NC, Mori N, Moeller D, et al. A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:48–53, <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283400d35>.

- [30] Norris ER, Burke K, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;144:141–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.023>.
- [31] Leibenluft E, Feldman-Naim S, Turner EH, Wehr TA, Rosenthal NE. Effects of exogenous melatonin administration and withdrawal in five patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:383–8.
- [32] Mahableshwarkar AR, Calabrese JR, Macek TA, Budur K, Ade-fuye A, Dong X, et al. Efficacy and safety of sublingual ramelteon as an adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder in adults: a phase 3, randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2017;221:275–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.044>.
- [33] Bersani G, Garavini A. Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:185–91.
- [34] Livianos L, Sierra P, Arques S, García A, Rojo L. Is melatonin an adjunctive stabilizer? *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:82–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02288.x>.
- [35] Robertson JM, Tanguay PE. Case study: the use of melatonin in a boy with refractory bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:822–5, <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199706000-00020>.
- [36] Nierenberg AA. Low-dose bupropion, melatonin and low-dose bupropion added to mood stabilizers for severe treatment-resistant bipolar depression. *Psychother Psychosom* 2009;78:391–3, <http://dx.doi.org/10.1159/000235985>.
- [37] Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
- [38] Schroder CM, Micoulaud-Franchi J-A, Bourgin P. *Psychiatrie et sommeil*. In: Billiard M, Dauvilliers Y, editors. *Les troubles du sommeil*. 3rd ed. Masson; 2019.
- [39] Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008;23:571–85, <http://dx.doi.org/10.1002/hup.964>.
- [40] Rahman SA, Marcu S, Kayumov L, Shapiro CM. Altered sleep architecture and higher incidence of subsyndromal depression in low endogenous melatonin secretors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260:327–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-009-0080-7>.
- [41] Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1119–21, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.155.8.1119>.
- [42] Serfaty MA, Osborne D, Buszewicz MJ, Blizard R, Raven PW. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:132–42, <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832260b>.
- [43] Fava M, Targum SD, Nierenberg AA, Bleicher LS, Carter TA, Wedel PC, et al. An exploratory study of combination bupropion and melatonin SR in major depressive disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery. *J Psychiatr Res* 2012;46:1553–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.013>.
- [44] Sherer MA, Weingartner H, James SP, Rosenthal NE. Effects of melatonin on performance testing in patients with seasonal affective disorder. *Neurosci Lett* 1985;58:277–82.
- [45] Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL. Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. *Psychiatry Res* 1998;77:57–61.
- [46] Danilenko KV, Putilov AA. Melatonin treatment of winter depression following total sleep deprivation: waking EEG and mood correlates. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1345–52, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300698>.
- [47] Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7414–9, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0602425103>.
- [48] Maruani J, Geoffroy PA. Bright light as a personalized precision treatment of mood disorders. *Front Psychiatry* 2019;10, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2019.00085>.
- [49] Gross PK, Nourse R, Wasser TE. Ramelteon for insomnia symptoms in a community sample of adults with generalized anxiety disorder: an open label study. *J Clin Sleep Med* 2009;5:28–33.
- [50] Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaër E. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 2006;17:9–18.
- [51] Lange KW, Lange KM, Hauser J, Tucha L, Tucha O. Circadian rhythms in obsessive-compulsive disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 2012;119:1077–83, <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-012-0805-z>.
- [52] McIntyre IM, Norman TR, Marriott PF, Burrows GD. The pineal hormone melatonin in panic disorder. *J Affect Disord* 1987;12:203–6.
- [53] Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009861, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub2>.
- [54] Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:683–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-2962-2>.
- [55] Van Veen MM, Kooij JJS, Boonstra AM, Gordijn MCM, Van Someren EJW. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry* 2010;67:1091–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.032>.
- [56] Bijlenga D, Van Someren EJW, Gruber R, Bron TI, Kruithof IF, Spanbroek ECA, et al. Body temperature, activity and melatonin profiles in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep: a case-control study. *J Sleep Res* 2013;22:607–16, <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12075>.
- [57] Wynchank DS, Bijlenga D, Lamers F, Bron TI, Winthorst WH, Vogel SW, et al. ADHD, circadian rhythms and seasonality. *J Psychiatr Res* 2016;81:87–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.018>.
- [58] Snitselaar MA, Smits MG, Spijker J. ADHD symptoms in adults with delayed sleep phase disorder. *Sleep Biol Rhythms* 2019;17:11–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s41105-018-0188-0>.
- [59] Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Johnsen EH, Marszalek MA, Wiig Andersen MI, Sætre VK, et al. Patients with delayed sleep-wake phase disorder show poorer executive functions compared to good sleepers. *Sleep Med* 2018;54:244–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.035>.
- [60] Mayer JS, Hees K, Medda J, Grimm O, Asherson P, Bellina M, et al. Bright light therapy versus physical exercise to prevent co-morbid depression and obesity in adolescents and young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:140, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2426-1>.
- [61] Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset

- insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233–41, <http://dx.doi.org/10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d>.
- [62] Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009;47:1–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x>.
- [63] Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Psychiatry* 2012;7:87–92.
- [64] Shamir E, Rotenberg VS, Laudon M, Zisapel N, Elizur A. First-night effect of melatonin treatment in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:691–4.
- [65] Shamir E, Laudon M, Barak Y, Anis Y, Rotenberg V, Elizur A, et al. Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61:373–7.
- [66] Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:237–41.
- [67] Baandrup L, Lindschou J, Winkel P, Gluud C, Glenthøj BY. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomised, placebo-controlled, blinded trial. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:514–24, <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2015.1048725>.
- [68] Baandrup L, Glenthøj BY, Jennum PJ. Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Res* 2016;240:163–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.031>.
- [69] Shamir E, Barak Y, Plopsky I, Zisapel N, Elizur A, Weizman A. Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 2000;61:556–8.
- [70] Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1049–52.
- [71] Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, Sobhani A, Roshan ZA, Taslimi S, et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2014;53:133–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.013>.
- [72] Borba CP, Fan X, Copeland PM, Paiva A, Freudenreich O, Henderson DC. Placebo-controlled pilot study of ramelteon for adiposity and lipids in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:653–8, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31822b573>.
- [73] Zisapel N, Egozi Y, Laudon M. Inhibition of dopamine release by melatonin: regional distribution in the rat brain. *Brain Res* 1982;246:161–3.
- [74] Kim YS, Joo WS, Jin BK, Cho YH, Baik HH, Park CW. Melatonin protects 6-OHDA-induced neuronal death of nigrostriatal dopaminergic system. *Neuroreport* 1998;9:2387–90.
- [75] Lardone PJ, Alvarez-Sanchez SN, Guerrero JM, Carrillo-Vico A. Melatonin and glucose metabolism: clinical relevance. *Curr Pharm Des* 2014;20:4841–53.
- [76] Hoyos M, Guerrero JM, Perez-Cano R, Oliván J, Fabiani F, Garcia-Pergañeda A, et al. Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet-induced hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res* 2000;28:150–5.
- [77] Puchalski SS, Green JN, Rasmussen DD. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age. *Endocrine* 2003;21:163–7, <http://dx.doi.org/10.1385/ENDO:21:2:163>.
- [78] de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:40, <http://dx.doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>.
- [79] Hussain SA, Al K, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res* 2011;50:267–71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x>.
- [80] Lu WZ, Gwee KA, Mochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:927–34, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02673.x>.
- [81] Song GH, Leng PH, Gwee KA, Mochhalla SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:1402–7, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.062034>.
- [82] Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Lokiec K, Pawłowicz M, Winczyk K, Chojnacki J, et al. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynol Pol* 2013;64:114–20.
- [83] Saha L, Malhotra S, Rana S, Bhasin D, Pandhi P. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:29–32, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802f84c>.
- [84] Vidor LP, Torres IL, Custodio de Souza IC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:422–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019>.
- [85] Klupinska G, Poplawski T, Drzewoski J, Harasiuk A, Reiter RJ, Blasiak J, et al. Therapeutic effect of melatonin in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:270–4, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e318031457a>.
- [86] Wulff K, Dijk D-J, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012;200:308–16, <http://dx.doi.org/10.1192/bjpp.bp.111.096321>.
- [87] Baird AL, Coogan AN, Siddiqui A, Donev RM, Thome J. Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Mol Psychiatry* 2011, <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.149>.
- [88] Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2007;30:1484–501.
- [89] Takaesu Y, Inoue Y, Murakoshi A, Komada Y, Otsuka A, Futenma K, et al. Prevalence of circadian rhythm sleep-wake disorders and associated factors in euthymic patients with bipolar disorder. *PLoS ONE* 2016;11:e0159578, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0159578>.
- [90] Sivertsen B, Harvey AG, Pallesen S, Hysing M. Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway. *J Sleep Res* 2015;24:11–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12254>.
- [91] Dagan Y, Stein D, Steinbock M, Yovel I, Hallis D. Frequency of delayed sleep phase syndrome among hospitalized adolescent psychiatric patients. *J Psychosom Res* 1998;45:15–20.

- [92] Dagan Y, Eisenstein M. Circadian rhythm sleep disorders: toward a more precise definition and diagnosis. *Chronobiol Int* 1999;16:213–22.
- [93] Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1199–236, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.5100>.
- [94] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38731.532766.F6>.