

Revue de la littérature :  
L'efficacité de la mélatonine sur la phase  
d'endormissement  
du sommeil chez les adultes souffrant  
d'insomnie primaire

Par Claudia Bastien et Vickie Dauphinais  
UMF Trois-Rivières  
Superviseur: Dre Nancy Mclaughlin  
Le 13 mai 2020

# Amorce



Atteint 6% de la population!



Entraîne une perturbation du fonctionnement et de la qualité de vie



Est associé à une hausse de l'hypertension artérielle et de l'obésité



Prévalence augmente avec l'âge

Hypothèse : glande pinéale se calcifie avec le vieillissement et la sécrétion de mélatonine diminue en conséquent.

# Introduction



- Utilisation fréquente d'une aide pharmacologique dans notre pratique pour les troubles du sommeil
  - Surtout hypnotiques (benzo et médicaments «Z»)
    - Effets indésirables
    - Dépendance
    - Abus
- **Enjeu de santé publique!**

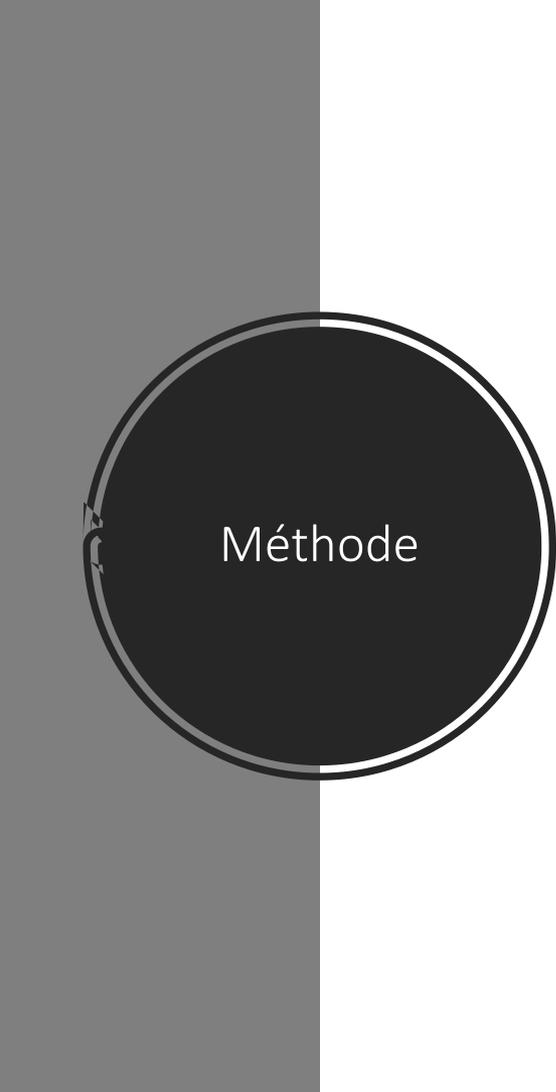
# Introduction : Question clinique

Est-ce que la **prise de la mélatonine**, hormone physiologique responsable du cycle éveil-sommeil, est une alternative en mesure d'améliorer la **qualité du sommeil** des adultes ayant un **trouble de sommeil primaire** de la **phase d'endormissement**?

## Question PICO :

- P : Adulte > 18 ans avec trouble de sommeil primaire (phase d'endormissement)
- I : Mélatonine
- C : Placebo
- O : Amélioration de la qualité du sommeil

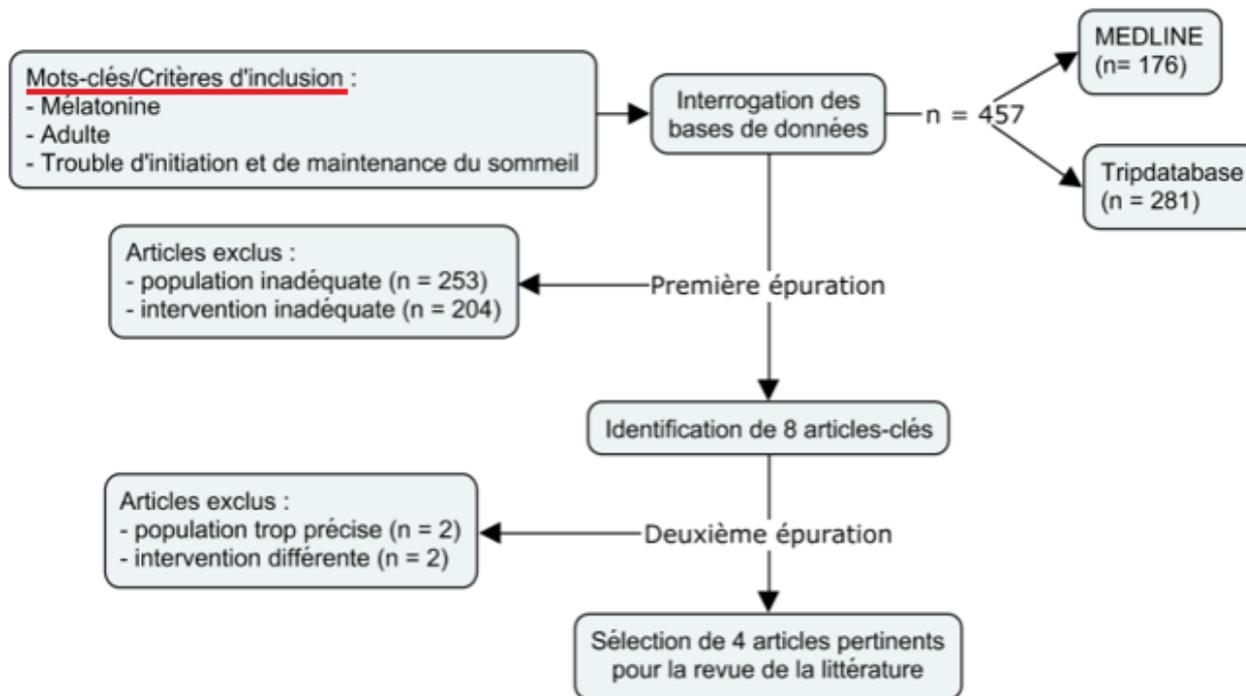




## Méthode

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Adulte > 18 ans Insomnie primaire	< 18 ans Insomnie secondaire
Intervention	Mélatonine	Autre médicament pour insomnie
Type d'étude	Essai clinique randomisé	Autres types d'étude Études en cours
Langue	Anglais et Français	Autre langue

# Méthode



# Résultat : méthodologie des articles sélectionnés

Article	#1 Zhdanova et al.	#2 Wade et al.	#3 Lemoine et al.	#4 Almeida et al.
Type d'étude	ECR	ECR	ECR	ECR
Site de l'étude	Massachusetts (recrutement dans la communauté via journaux et articles)	Multicentrique, UK (soins primaires)	Multicentrique, France et Israël (cliniques MDF)	Mexico (Institut national de psychiatrie)
Date de l'étude	2001	Oct. 2006-Déc. 2008	2007	1997-1998
Populations à l'étude	> 50 ans avec et sans troubles de sommeil	18-80 ans avec insomnie primaire	> 55 ans insomnie primaire	30-72 ans avec insomnie primaire
Échantillon (n)	30	791	164	10
Durée	8 sem	33 sem	7 sem	6 sem
Interventions	M 0.1, 0.3 et 3 mg	PRM 2 mg	PRM 2 mg	M 0.3 et 1.0 mg

# Résultat : méthodologie (suite)

Article	#1 Zhdanova et al.	#2 Wade et al.	#3 Lemoine et al.	#4 Almeida et al.
Méthode	1 : run-in placebo 3-5-7 : wash-out 2 : M 0.1 mg 4 : M 0.3 mg 6 : M 3 mg 8 : placebo	1-2 : run-in 3-5 : partie 1 6-31 : partie 2 (LT) 32-33 : run-out	2 sem : run-in 3 sem : PRM 2 mg 2 sem run-out	Étude crossover 1 : M 0.3 mg 2 : wash-out 3 : M 1.0 mg 4 : wash-out 5 : Placebo 6 : wash-out
% sujets qui ont fait l'objet d'analyse	83%	Partie 1 : 94,3% Partie 2 : 76%	96%	100%
Intention de traiter	Per protocol	Intent-to-treat	Intent-to-treat	Per protocol
Puissance	S.O.	90%	S.O.	S.O.
Analyse statistique utilisée	ANOVA	Modèle de régression linéaire	Test de Student	MANOVA
Valeur p ou intervalle de confiance	Valeur p < 0,05	Valeur p < 0,05 Intervalle de confiance 95%	Valeur p < 0,05	Valeur p < 0,05

# Issues primaires

		#1 Zhdanova et al.	#2 Wade et al.	#3 Lemoine et al.	#4 Almeida et al.
PSG	Qualité du sommeil (%endormi/temps total)	<b>p &lt; 0,05 pour les 3 doses</b>			
	Latence début sommeil :	p > 0,05			Placebo: 10 min 0.3 mg: 8 min 1 mg: 12 min (p = 0,72)
Journal	Latence du sommeil :		<b>55-80 ans: -7.8 min (p = 0.014)</b> 18-54 ans: -4.4 min (p = 0.223)		Placebo: 69.2 min 0.3 mg: 84.4 min 1.0 mg: 57.4 min (p = 0,11)
Questionnaires validés	Qualité du sommeil :		<b>PSQI</b> <b>55-80 ans : p = 0.024 à 6 mois</b> 18-54 ans : p = 0.441 à 6 mois	<b>LSEQ (mm) :</b> <b>M : 22.5</b> <b>Placebo : 16.5 (p = 0.047)</b>	Échelle sur 5 : Placebo: 2.0 0.3 mg: 2.4 1.0 mg: 2.2 (p = 0,33)
	Qualité de vie :		<b>WHO-5</b> <b>55-80 ans : p = 0.008 à 6 mois</b> 18-54 ans : p = 0.516 à 6 mois		

PSG : polysomnographie; En caractère **gras** = valeur cliniquement significatif

# Issues secondaires

#1 Zhdanova et al.	#2 Wade et al.	#3 Lemoine et al.	#4 Almeida et al.
-Hypothermie nocturne avec dose 3 mg ( $p < 0,0001$ ) -[Mélatonine] diurne élevé avec 3 mg	-Pas symptôme retrait -Pas insomnie rebond -Pas tolérance	-Pas symptômes retrait -Pas insomnie rebond -Pas événements indésirables/effets secondaires	Nil

# Discussion

Les articles 1 à 3 = résultats **statistiquement** et **cliniquement** significatifs  
L'article 4 = intervention jugée **non-efficace**

## Forces :

- Tous des essais cliniques randomisés (toujours comparé avec placebo)
- 2 études multicentriques = bonne validité externe, meilleure généralisabilité
- Double-aveugle
- Groupes comparables
- Dose mélatonine sensiblement même
- Résultats obtenus avec polysomnographie (objectif) et 1 étude combinaison (objectif + subjectif)
- Données subjectives avec questionnaires validés
- Participation > 80% dans les 4 études
- 2 études intent-to-treat (plus applicable à notre pratique)

# Discussion

- **Limites :**
  - Biais de sélection
    - Communautaire = volontaire
  - Échantillons (n) petits
    - Différence statistiquement significative diminue
    - Diminue la puissance et la validité externe
  - Population étudiée:
    - Articles 1, 3 et 4, aucune table comparative, population représentatif?
    - Peu de participants jeunes adultes (18-50 ans)
    - Multiples critères d'exclusions :
      - Peu représentatif de notre clientèle en médecine familiale
      - Augmente la validité interne, mais diminue la validité externe
  - Administration de la médication
    - Non mentionnée = biais de mesure
    - Aucune donnée sur la compliance
  - Données objectives avec journal de bord (non validé)
  - 2 études per-protocole

# Conclusion

---

- Les études sont concluantes pour les personnes âgées > 50 ans avec un dosage faible de mélatonine.
  - Demeurer réaliste, car les multiples critères d'exclusions = peu représentatif de la clientèle en médecine familiale.
  - Bonne option à tenter lors d'insomnie primaire, mais ne pas s'attendre à un miracle.
- Il serait pertinent d'avoir plus d'études chez la population adulte entre 18 et 50 ans avec une dose comparable à celle utilisée en clinique soit 5 ou 10 mg.
- Des études combinant mélatonine avec les techniques non pharmacologique seraient intéressantes.

# Références

1. Almeida Montes, L., Ontiveros Uribe, M., Cortés Sotres, J., Heinze Martin, G. (2002). Treatment of primary insomnia with melatonin : a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 28 (3), 191-196. PMID: PMC161743
2. Lemoine, P., Nir, T., Laudon, M., Zisapel, N. (2007). Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *European Sleep Research Society*, 16 (4), 372-380, DOI : 10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x
3. Roth, T. (2007). Insomnia : Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3 (5), 7-10, PMID: PMC1978319.
4. Wade, A., Crawford, G., Ford, I., McConnachie, A., Nir, T., Laudon, M., Zisapel, N. (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia : evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Current Medical Research and Opinion*, 27 (1), 87-98, DOI : 10.1185/03007995.2010.537317
5. Zhdanova, I., Wurtman, R., Regan, M., Taylor, J., Ping Shi, J., Leclair, O. (2001). Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 86 (10), 4727-4730. DOI : 10.1210/jcem.86.10.7901

Merci à Dre Nancy McLaughlin et à Dre Magali Brousseau-Foley pour leur encadrement.

Un merci particulier à Dre Nancy McLaughlin pour la supervision de notre projet d'érudition.