

RAPPORT DE CAS

Libre accès



Exacerbation de la myasthénie grave après administration de mélatonine : série de cas d'un centre de référence tertiaire

Velina Nedkova-Hristova^{1,2,3}, Valentina Vélez-Santamaría^{1,2,3,4} et Carlos Casasnovas^{1,2,3,4,5*}

Abstract

Arrière-plan: La myasthénie grave est une maladie auto-immune médiée par des anticorps dirigés contre des protéines associées à la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire. Plusieurs médicaments peuvent déclencher une exacerbation de la maladie. Les suppléments de mélatonine sont largement utilisés pour le traitement de l'insomnie car ils sont bien tolérés avec peu d'effets secondaires. Le rôle de la mélatonine dans le système immunitaire et ses effets dans les maladies auto-immunes restent incertains.

Présentation du cas: Nous avons identifié trois patients dans notre centre de référence de 2014 à 2019 qui présentaient une aggravation dans les jours ou semaines suivant le début de la mélatonine. Deux d'entre eux ont arrêté le traitement sans amélioration clinique la semaine suivante. L'augmentation de la dose de corticostéroïdes n'a pas entraîné d'amélioration clinique le mois suivant et l'un des patients a finalement reçu des immunoglobulines intraveineuses.

Conclusion: La mélatonine peut déclencher des exacerbations de la myasthénie grave, probablement en raison d'une régulation à la hausse du système immunitaire adaptatif et d'une interaction avec les corticoïdes et d'autres traitements immunosuppresseurs. Nous considérons que la mélatonine doit être administrée avec prudence chez ces patients.

Mots clés: Mélatonine, Myasthénie grave, Corticostéroïde, Immunosuppresseur, Rapport de cas

Arrière-plan

La myasthénie grave (MG) est une maladie auto-immune médiée par des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anti-AchR), la kinase spécifique du muscle (anti-MuSK) ou d'autres protéines associées à la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire. Les principales manifestations cliniques sont la faiblesse musculaire et la fatigue (qui s'aggrave après des efforts musculaires répétés) [1]. Les symptômes peuvent être exclusivement oculaires (MG oculaire), avec diplopie et/ou ptose, ou généralisés (MG généralisée), impliquant une faiblesse des membres, du tronc, une dysphagie, une dysphonie ou une insuffisance respiratoire.

Plusieurs médicaments, notamment les sédatifs et certains antibiotiques, peuvent déclencher une exacerbation de la MG et doivent donc être utilisés avec prudence, en pesant les risques et les bénéfices chez chaque patient. Certains produits pharmaceutiques en vente libre peuvent également contenir des substances qui aggravent les symptômes de la MG.

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone principalement sécrétée par la glande pinéale et qui intervient dans la régulation du cycle veille-sommeil. Les niveaux de mélatonine diminuent avec l'âge et cela pourrait être l'une des raisons pour lesquelles les personnes âgées sont plus susceptibles de souffrir d'insomnie [2].

Parce que la mélatonine exogène se lie aux mêmes récepteurs que la forme endogène, elle est efficace comme traitement de l'insomnie [2-5]. Les suppléments de mélatonine sont bien tolérés, avec peu d'effets secondaires (maux de tête, étourdissements, nausées et somnolence) et aucun problème de tolérance. Il s'agit d'un avantage important par rapport aux autres sédatifs.

* Correspondance: carloscasasnovas@bellvitgehospital.cat

¹Unité des maladies neuromusculaires, Département de neurologie, Hôpital universitaire Bellvitge -IDIBELL, Carrer de la Feixa Llarga, s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelone, Espagne

²Institut Bellvitge pour la recherche biomédicale (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelone, Espagne

La liste complète des informations sur l'auteur est disponible à la fin de l'article



© Le(s) Auteur(s). 2020 Libre accès Cet article est sous licence Creative Commons Attribution 4.0 International, qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur tout support ou format, tant que vous donnez le crédit approprié à l'auteur ou aux auteurs originaux et à la source, fournissez un lien vers la licence Creative Commons, et indiquez si des modifications ont été apportées. Les images ou tout autre matériel de tiers dans cet article sont inclus dans la licence Creative Commons de l'article, sauf indication contraire dans une ligne de crédit au matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons de l'article et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation légale ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur des droits d'auteur. Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. La renonciation à Creative Commons Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) s'applique aux données mises à disposition dans cet article, sauf indication contraire dans une ligne de crédit aux données.

les hypnotiques comme les antihistaminiques, les antidépresseurs et les benzodiazépines.

En plus de réguler le cycle veille-sommeil, il devient de plus en plus clair que la mélatonine peut également avoir des effets immunomodulateurs. Il existe maintenant plusieurs rapports décrivant l'apparition ou l'exacerbation de troubles auto-immuns après la prise de suppléments contenant de la mélatonine ou l'un de ses analogues [6–9]. Nous rapportons ici les trois premiers cas de patients présentant une exacerbation clinique de MG après administration de mélatonine, (Tableau 1).

Présentation du cas

Nous avons identifié trois patients dans notre centre de référence de 2014 à 2019 qui ont présenté une exacerbation clinique de myasthénie grave après le début d'un traitement à la mélatonine.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Bellvitge (PR162/20).

Cas 1

La patiente était une femme de 49 ans atteinte de MG généralisée, négative pour les anticorps anti-AchR et anti-MuSK et sans signe de thymome à la tomodensitométrie (TDM) thoracique. Elle était traitée par prednisone 10 mg/48 h et acide mycophénolique 360 mg/12 h, et était asymptomatique de MG depuis plus d'un an (ADL : 0, MGFA : 0, MG-PIS : PR (<https://myasthenia.org/What-is-MG>), annexé dans le tableau 2, annexé dans le tableau 3 et annexé dans le tableau 4). En raison d'insomnies persistantes, elle a commencé à prendre un supplément de mélatonine en vente libre, 1,95 mg/jour. Quelques semaines plus tard, elle présentait une diplopie binoculaire constante, une dysphonie et une fatigue généralisée (AVQ : 5), sans autres déclencheurs identifiables. En raison de la relation temporelle entre ses symptômes et le début du supplément de mélatonine, on lui a conseillé de cesser de le prendre. elle n'a pas commencé

traitement par pyridostigmine en raison d'une intolérance gastro-intestinale. Comme peu d'amélioration a été initialement observée la semaine suivante, la dose de prednisone a été augmentée à 50 mg/24 h. La patiente a ensuite montré une amélioration progressive et a retrouvé son état de base à cinq semaines.

Cas 2

Le patient était un homme de 87 ans avec une MG généralisée, positif aux anticorps anti-AchR, sans signe de thymome au scanner thoracique. Les antécédents médicaux incluaient une chirurgie pour un carcinome glottique, avec une dysphagie résiduelle. Ses symptômes de MG sont restés stables pendant plus de six mois avec de la prednisone 15 mg/48 h (ADL 0, MGFA : I, MG-PIS : MM1), puis la dose a été réduite à 10 mg/48 h en raison de son irritabilité. Avec ce changement, le patient est resté stable pendant six semaines. En raison de difficultés à s'endormir, il a commencé à prendre 1,9 mg de mélatonine chaque nuit. Deux jours plus tard, il présentait un ptosis constant pendant la journée et une dysphagie accrue (AVQ : 4) sans signe de récurrence du carcinome glottique. Après avoir repris la dose initiale de prednisone, plus pyridostigmine au besoin, ses symptômes se sont stabilisés mais ne se sont pas améliorés. On lui a conseillé d'arrêter la mélatonine,

Cas 3

Le patient était un homme de 35 ans diagnostiqué avec une MG généralisée, positive pour les anticorps anti-AchR. Le scanner thoracique n'a montré aucun thymome, le patient ayant subi une thymectomie (hyperplasie du thymus). Il était traité par pyridostigmine 60 mg/4 h, acide mycophénolique 540 mg/j en deux doses fractionnées et prednisone 15 mg/48 h. Avec ce traitement, ses symptômes de MG ont été bien contrôlés pendant plus d'un an et il n'a présenté qu'une diplopie intermittente.

Tableau 1 Caractéristiques cliniques des patients

Patient	Malade 1	Malade 2	Malade 3
Années d'âge)	49	87	35
Type de MG	Généralisé	Généralisé	Généralisé
Anticorps	Double séronégatif	Positif pour anti-AchR	Positif pour anti-AchR
Traitement	PDN 10 mg/48 h et MA 360 mg/12 h	PDN 10 mg/48 h	PDN 10 mg/48 h et MA 540 mg/24 h
MGFA avant de prendre de la mélatonine	0	je	je
MGFA-PIS avant de prendre de la mélatonine	RP	MM1	MM3
Score ADL avant de prendre de la mélatonine	0	0	2
Dose de mélatonine	1,95 mg/jour	1,9 mg/jour	1,95 mg/jour
Délai entre le début de la mélatonine et son aggravation	3 semaines	2 jours	7 jours
Détérioration du score AVQ	5	4	7
La mélatonine a cessé	Oui	Non	Oui
Traitement reçu	Augmentation de la dose de PDN	Augmentation de la dose de PDN	Augmentation de la dose de PDN plus IVIG
Temps écoulé entre l'arrêt de la mélatonine et l'amélioration	5 semaines	—	6 semaines

MG myasthénie grave, anti-AchR des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine, NR prednisone, MA l'acide mycophénolique, IgIV immunoglobulines intraveineuses, MGFA Classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA-PIS Myasthenia Gravis Foundation of America Statut post-intervention, RP Rémission pharmacologique, MM Manifestations minimales, AVQ Profil des activités de la vie quotidienne

pendant la journée (ADL : 2, MGFA I ; MGFA-PIS : MM3). Après une période de six mois pendant laquelle il souffrait d'insomnie, il commença un traitement à la doxylamine, sans aggravation de sa MG, mais ce traitement fut suspendu pour inefficacité. Un mois après l'arrêt de la doxylamine, et en raison de la persistance de son insomnie, il a commencé à prendre un supplément en vente libre contenant de la mélatonine 1,95 mg/jour. Une semaine plus tard, il a présenté une aggravation progressive de sa MG, sans autre déclencheur identifiable. L'examen neurologique a révélé une faiblesse des muscles faciaux, une difficulté à mâcher et une faiblesse et fatigabilité appendiculaire (AVQ : 7 points). Il a cessé de prendre de la mélatonine, mais en l'absence d'amélioration au cours des jours suivants, la dose de prednisone a été augmentée à 30 mg/24 h. Le score ADL du patient reste à 6 le mois suivant et il est alors décidé d'administrer des immunoglobulines intraveineuses à la dose de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours. Deux semaines après ce traitement, le patient a connu une nette amélioration clinique, et à un mois, il était revenu à son état initial.

Discussion et conclusions

La mélatonine et ses agonistes sont largement utilisés dans le traitement de l'insomnie, qui a une prévalence dans la population générale de 30 à 50 % [dix,11]. Dans certains pays européens, les suppléments de mélatonine peuvent être achetés en vente libre (sans ordonnance) dans les pharmacies, à condition que les comprimés contiennent moins de 2 mg de substance active. Fait important, l'utilisation de la mélatonine dans la population générale a augmenté ces dernières années en raison de son indication comme traitement des troubles du sommeil paradoxal [12], décalage horaire, migraine chronique, céphalée en grappe [13] et la douleur chronique [14].

Une autre fonction moins connue de la mélatonine est en tant que régulateur du système immunitaire, elle module à la fois la réponse immunitaire innée et spécifique. Nous décrivons ici trois patients atteints de MG dont les symptômes ont été bien contrôlés avec une faible dose d'entretien de corticostéroïdes (plus, dans deux cas, avec de l'acide mycophénolique comme agent d'épargne des stéroïdes) et qui ont présenté une aggravation de leur état dans les jours ou semaines suivant le début mélatonine. Le fait que l'exacerbation des symptômes de la MG se soit manifestée quelques jours après le début de la mélatonine suggère un mécanisme d'action autre que son effet sédatif direct, qui se serait produit dans l'heure suivant sa prise [12].

Tous les patients ont été interrogés sur les maladies infectieuses récentes, l'augmentation du stress, la chirurgie, les modifications de leurs traitements habituels ou d'autres apports de suppléments. Bien qu'il n'y ait pas eu d'autre déclencheur identifiable chez le patient 1, des déclencheurs possibles étaient présents dans les deux autres cas : une réduction de la dose d'entretien de prednisone chez le patient 2 et une prescription de doxylamine chez le patient 3. Cependant, le patient 2 est resté stable pendant six semaines avec la dose réduite de glucocorticoïde, tandis que le patient 3 n'a montré aucun changement des symptômes dans le mois suivant l'arrêt de la doxylamine. En revanche, les deux patients ont présenté

détérioration neurologique plusieurs jours après avoir commencé à prendre un supplément de mélatonine, d'où la suspicion que la mélatonine ait joué un rôle dans leur exacerbation clinique.

Chez aucun des trois patients, une dose accrue de corticostéroïdes n'a entraîné d'amélioration clinique significative au cours du mois suivant. Le patient 1 a mis cinq semaines pour obtenir une rémission des symptômes après l'arrêt de la mélatonine, tandis que le patient 3 a reçu des immunoglobulines intraveineuses quatre semaines après l'arrêt de la mélatonine car ses activités quotidiennes étaient encore limitées en raison de l'exacerbation des symptômes. Le patient 2 n'a connu qu'une aggravation de ses symptômes oculaires et est resté stable malgré la poursuite de la prise du supplément de mélatonine. Cela peut être dû au fait que ses symptômes de MG étaient auparavant bien contrôlés avec une faible dose de prednisone, alors que les deux autres patients (1 et 3) recevaient également un immunosuppresseur, dont l'action était susceptible d'avoir été affectée par l'introduction de mélatonine.

L'effet immunomodulateur de la mélatonine a été mieux compris ces dernières années. D'une part, la mélatonine semble réguler négativement la réaction excessive de la réponse immunitaire innée et favorise l'activité immunitaire adaptative. Il améliore la production de lymphocytes B et stimule l'activité des cellules T auxiliaires (Th) [6,15] qui jouent un rôle important dans la pathogenèse de la MG. D'autre part, il augmente également la production d'interleukine pro-inflammatoire (IL). L'IL2 peut induire une résistance aux glucocorticoïdes (endogènes et exogènes) dans les cellules Th [16] et peut expliquer pourquoi ces patients n'ont pas répondu à une dose accrue de glucocorticoïdes, alors qu'ils l'avaient fait auparavant. Cet effet est susceptible de persister au-delà de l'élimination plasmatique [17] de mélatonine exogène, ce qui expliquerait également pourquoi ces patients ne se sont améliorés que plusieurs semaines après l'arrêt de la mélatonine.

Le rôle de la mélatonine dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn a déjà été rapporté [15,16,18]. Dans la littérature, il existe trois rapports de cas d'hépatite auto-immune après traitement par la mélatonine : deux patients sans antécédent de maladie auto-immune [8,9], tandis que l'autre était un patient atteint de cholangite sclérosante primitive et de rectocolite hémorragique dont le traitement comprenait du mycophénolate mofétil [7]. Les trois cas décrits ici sont les premiers dans lesquels l'administration de mélatonine a été associée à une exacerbation des symptômes chez des patients atteints de MG qui étaient traités avec des immunosuppresseurs.

L'utilisation de mélatonine chez les patients atteints de MG, qu'elle soit oculaire ou généralisée, peut déclencher des exacerbations de la maladie, probablement en raison d'une régulation à la hausse de la réponse immunitaire adaptative et d'une interaction avec un traitement impliquant des corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs. Nous considérons que la mélatonine doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de MG, en particulier ceux qui sont traités par des immunosuppresseurs.

Annexe 1

Tableau 2 Le score des activités de la vie quotidienne (AVQ) varie de 0 à 24 points. Il a été créé pour évaluer l'impact de la MG sur les activités de la vie quotidienne. Cette échelle comprend huit fonctions qui sont souvent altérées dans la MG. Il examine la gravité des symptômes, chaque réponse étant graduée de 0 (normal) à 3 (le plus grave), (<https://myasthenia.org/What-is-MG>)

Grade	0	1	2	3
Parler	Normale	Discours intermittent ou nasillard	Langage constant ou nasal, mais peut être compris	Discours difficile à comprendre
Mastication	Normale	Fatigue avec les aliments solides	Fatigue avec les aliments mous	Sonde gastrique
Avaler	Normale	Épisode rare d'étouffement	Étouffements fréquents nécessitant des changements de régime alimentaire	Sonde gastrique
Respiration	Normale	Essoufflement à l'effort	Essoufflement au repos	Dépendance au ventilateur
Altération de la capacité de se brosser les dents ou de peigner les cheveux	Normale	Effort supplémentaire, mais aucune période de repos nécessaire	Périodes de repos nécessaires	Impossible d'effectuer une de ces fonctions
Altération de la capacité à se lever de la chaise	Normale	Léger, utilise parfois les armes	Modéré, utilise toujours les armes	Sévère, nécessite assistance
Vision double	Normale	Se produit, mais pas quotidiennement	Quotidien, mais pas constant	Constante
Chute des paupières	Normale	Se produit, mais pas quotidiennement	Quotidien, mais pas constant	Constante

Annexe 2

Tableau 3 Myasthenia gravis foundation of America (MGFA) Classification clinique. Le sclae divise MG en 5 classes et plusieurs sous-classes pour identifier les sous-groupes de patients atteints de MG qui partagent des caractéristiques cliniques distinctes ou la gravité de la maladie qui peuvent indiquer différents pronostics ou réponses au traitement, (<https://myasthenia.org/What-is-MG>)

Classe I : Toute faiblesse des muscles oculaires ; peut avoir une faiblesse de la fermeture des yeux. Toutes les autres forces musculaires sont normales.

Classe II : Légère faiblesse affectant les muscles autres que les muscles oculaires ; peut également avoir une faiblesse des muscles oculaires de toute gravité.

A.IIa. Affectant principalement les membres, les muscles axiaux ou les deux. Peut également avoir une moindre implication des muscles oropharyngés.

B.IIb. Affectant principalement les muscles oropharyngés, respiratoires ou les deux. Peut également avoir une atteinte moindre ou égale des membres, des muscles axiaux ou des deux.

Classe III : Faiblesse modérée affectant les muscles autres que les muscles oculaires ; peut également avoir une faiblesse des muscles oculaires de toute gravité.

A.IIIa. Affectant principalement les membres, les muscles axiaux ou les deux. Peut également avoir une moindre implication des muscles oropharyngés.

B.IIIb. Affectant principalement les muscles oropharyngés, respiratoires ou les deux. Peut également avoir une atteinte moindre ou égale des membres, des muscles axiaux ou des deux.

Classe IV : Faiblesse sévère affectant les muscles autres que les muscles oculaires ; peut également avoir une faiblesse des muscles oculaires de toute gravité.

A.IVa. Affectant principalement les membres, les muscles axiaux ou les deux. Peut également avoir une moindre implication des muscles oropharyngés.

B.IVb. Affectant principalement les muscles oropharyngés, respiratoires ou les deux. Peut également avoir une atteinte moindre ou égale des membres, des muscles axiaux ou des deux.

Classe V : Définie comme une intubation, avec ou sans ventilation mécanique, sauf lorsqu'elle est utilisée pendant la prise en charge postopératoire de routine. L'utilisation d'une sonde d'alimentation sans intubation place le patient en classe IVb.

Annexe 3

Tableau 4 Statut post-intervention MGFA (MGFA-PIS)

Rémission stable complète (CSR)

Le patient n'a présenté aucun symptôme ou signe de MG depuis au moins 1 an et n'a reçu aucun traitement pour la MG pendant cette période. Une faiblesse isolée de la fermeture des paupières est acceptée.

Rémission pharmacologique (RP)

Les mêmes critères que pour la RSC, sauf que le patient continue de suivre une forme de traitement pour la MG. Les patients prenant des inhibiteurs de la cholinestérase sont exclus de cette catégorie.

Manifestations minimales (MM)

Le patient ne présente aucun symptôme de limitations fonctionnelles dues à la MG mais présente une certaine faiblesse à l'examen de certains muscles.

MM-0 : Le patient n'a reçu aucun traitement de MG depuis au moins 1 an.

MM-1 : Le patient continue de recevoir une certaine forme d'immunosuppression, mais pas d'inhibiteurs de la cholinestérase ni d'autre traitement symptomatique. MM-2 : Le patient n'a reçu que des inhibiteurs de la cholinestérase à faible dose (< 120 mg de pyridostigmine/jour) pendant au moins 1 an.

MM-3 : Le patient a reçu des inhibiteurs de la cholinestérase ou un autre traitement symptomatique et une certaine forme d'immunosuppression au cours de l'année écoulée.

Abréviations

MG : Myasthénie grave ; anti-AchR : récepteur de l'acétylcholine ; anti-MuSK : kinase spécifique musculaire ; TDM : tomodensitométrie ; AVQ : Échelle des Activités de la Vie Quotidienne ; MGFA : Myasthenia Gravis Foundation of America Scale ; MG-PIS : statut post-intervention de la MGFA ; PR : Rémission Pharmacologique ; MM : Manifestations minimales ; IL : interleukine ; Th : T aide

Remerciements

Nous remercions le programme CERCA / Generalitat de Catalunya pour le soutien institutionnel.

Contributions des auteurs

VNH, VVS et CC ont conçu l'étude et acquis les données. VNH a rédigé le manuscrit pour le contenu intellectuel. VVS et CC ont révisé le manuscrit pour le contenu intellectuel. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

Disponibilité des données et des matériaux

Les données à l'appui des conclusions de cette étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant, [CC], sur demande raisonnable.

Approbation éthique et consentement à participer

L'étude a été réalisée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki. L'approbation a été accordée par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Bellvitge (date 27/MAI/2020).

Un consentement éclairé écrit a été obtenu des patients pour participer. Une copie du consentement écrit est disponible pour examen par l'éditeur de cette revue.

Consentement à la publication

Un consentement éclairé écrit a été obtenu des patients pour la publication de ce rapport de cas. Une copie du consentement écrit est disponible pour examen par l'éditeur de cette revue.

Intérêts concurrents

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt concurrent.

Coordonnées de l'auteur

1. Unité des maladies neuromusculaires, Département de neurologie, Hôpital universitaire Bellvitge -IDIBELL, Carrer de la Feixa Llarga, s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelone, Espagne. 2. Institut Bellvitge pour la recherche biomédicale (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelone, Espagne. 3. Unité Multidisciplinaire d'Amylose Familiale, Hôpital Universitaire Bellvitge-IDIBELL, Barcelone, Espagne. 4. Groupe spécial sur les maladies métaboliques - IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelone, Espagne. 5. Centre de Réseau de Recherche Biomédicale sur les Maladies Rares (CIBERER), Institut de Santé Carlos III (Ministère de l'Economie et de la Compétitivité), Madrid, Espagne.

Reçu : 5 août 2020 Accepté : 23 octobre 2020

Published online: 04 November 2020

Les références

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns T, Verschuuren J. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Amorces*. 2019;5(1):31. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0085-0>.
2. Xie Z, Chen F, William A, et al. Un examen des troubles du sommeil et de la mélatonine. *Neurol Res*. 2017;39(6):559–65. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>.
3. Chang YS, Lin MH, Lee JH, et al. Supplémentation en mélatonine pour les enfants atteints de dermatite atopique et de troubles du sommeil : un essai clinique randomisé. *JAMA Pédiatre* 2016;170:35–42. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3092>.
4. Bartlett DJ, Biggs SN, Armstrong SM. Troubles du rythme circadien chez les adolescents : évaluation et options de traitement. *Med J Aust*. 2013;199:S16–20. <https://doi.org/10.5694/mja13.10912>.
5. Lahteenmaki R, Puustinen J, Vahlberg T, et al. Mélatonine pour le sevrage sédatif chez les patients âgés souffrant d'insomnie primaire : un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:975–85. <https://doi.org/10.1111/bcp.12294>.

6. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, et al. Mélatonine : tampon du système immunitaire. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):8638–83. <https://doi.org/10.3390/ijms14048638>.
7. Gonciarz M, Mularczyk A, Szkudlanski D, Konturek SJ, Konturek PC. Un cas de poussée biochimique induite par la mélatonine chez un patient atteint de cholangite sclérosante primitive avec des caractéristiques d'hépatite auto-immune. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):157–9. <https://doi.org/10.5114/pg.2019.85901>.
8. Fourman L, Meyer R. Hépatite auto-immune en association avec Ramelteon. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(7):651–4. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829174f0>.
9. Hong YG, Riegler JL. La mélatonine est-elle associée au développement de l'hépatite auto-immune ? *J Clin Gastroenterol*. 1997;25(1):376–8. <https://doi.org/10.1097/00004836-199707000-00020>.
10. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. L'histoire naturelle de l'insomnie : focus sur la prévalence et l'incidence de l'insomnie aiguë. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1278–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.07.001>.
11. Sateia M, Buysse D, Krystal A, Neubauer D, Jonathan L. Ligne directrice de pratique clinique pour le traitement pharmacologique de l'insomnie chronique chez l'adulte : une ligne directrice de pratique clinique de l'Académie américaine de médecine du sommeil. *Heald J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–49. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>.
12. McGrane I, Leung J, St Louis E, Boeve B. Thérapie à la mélatonine pour le trouble du comportement en sommeil paradoxal : un examen critique des preuves. *Sommeil Med*. 2015;16(1):19–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.09.011>.
13. Gelfand A, Goadsby P. Le rôle de la mélatonine dans le traitement des céphalées primaires. *Mal de tête*. 2016;56(8):1257–66. <https://doi.org/10.1111/head.12862>.
14. Danilov A, Kurganova J. Mélatonine dans les syndromes de douleur chronique. *Douleur Ther*. 2016;5(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s40122-016-0049-y>.
15. Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AL, Pandi-Perumal SR. La mélatonine joue-t-elle un rôle favorisant la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde ? *Neuroimmunol*. 2005;158:106–11. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.08.015>.
16. Cutolo M, Maestroni GJ. La connexion mélatonine-cytokine dans la polyarthrite rhumatoïde. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1109–11. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.038588>.
17. Andersen L, Werner M, Rosenkilde M, et al. Pharmacocinétique de la mélatonine orale et intraveineuse chez des volontaires sains. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17:8. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0052-2>.
18. Calvo JR, Guerrero JM, Osuna C, et al. La mélatonine déclenche les symptômes de la maladie de Crohn. *J Pineal Res*. 2002;32:277–8. <https://doi.org/10.1034/k.1600-079x.2002.01881.x>.

Note de l'éditeur

Springer Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

