

Texte rédigé par
Annie Plamondon,
B. Pharm., Pharmacie
Caroline Robert
et associés,
et Michelle Keough,
B. Pharm., Pharmacie
P. Guay et M. Dubé.

Texte original soumis
le 6 juillet 2005.

Texte final remis
le 19 octobre 2005.

Révision :
Maryse Laviolette,
B. Pharm., et
Pascale Meunier,
B. Pharm.

La mélatonine

La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale, située derrière le troisième ventricule du cerveau. Elle est impliquée dans la régulation de plusieurs aspects biologiques et physiologiques du corps humain. Au fil du temps, on lui a attribué certaines vertus thérapeutiques, telles qu'un effet contre l'insomnie, le décalage horaire, le vieillissement et le cancer¹⁻¹⁷. En voici un peu plus pour vous éclairer sur cette hormone surnommée « hormone de noirceur »...

Synthèse

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est synthétisée à partir du tryptophane, un des acides aminés essentiels non synthétisés par l'homme, provenant des protéines animales et végétales de l'alimentation. Cet acide aminé est transformé en sérotonine qui sera elle-même convertie en N-acétylsérotonine par l'enzyme N-acétyltransférase. La mélatonine est finalement obtenue par la méthylation de ce dernier métabolite^{1,2}.

Cette synthèse se produit principalement au niveau des pinéaloctes (cellules endocrines de la glande pinéale) et possiblement au niveau du tractus gastro-intestinal et dans la moelle osseuse^{1,3,4}. La mélatonine ainsi synthétisée est immédiatement relâchée dans la circulation sanguine et le liquide céphalo-rachidien^{2,3}.

Action biologique

La lumière intense a un effet suppressif sur la sécrétion de mélatonine. On retrouve donc des concentrations sanguines de cette hormone élevées pendant la nuit et basses pendant le jour¹⁻⁷. La sécrétion débute vers 21 heures et se termine vers 7 heures, avec un pic entre 2 et 4 heures du matin^{2,5}. Il existe une hypothèse voulant que les taux de mélatonine soient plus élevés durant l'adolescence et diminuent graduellement à partir de la mi-vingtaine⁶. Toutefois, ce fait demeure controversé^{3,6}.

La mélatonine aurait un effet sur l'horloge biologique de l'humain^{1,5,7,8}. Cette horloge agit comme synchroniseur interne des rythmes circadiens (organisation séquentielle des diverses fonctions de l'organisme au cours d'une période de 24 heures). Les facteurs environnementaux, telles la lumière du soleil, l'heure des repas, les activités sociales, ne créent pas le rythme circadien, mais influencent sa périodicité⁹. Le noyau supra-chiasmatisque (NSC) (notre horloge biologique) est localisé dans l'hypothalamus⁷. La mélatonine effectuerait son effet modulateur par la présence de récepteurs de la mélatonine dans le NSC^{7,8}.

Pharmacocinétique

La mélatonine est une hormone très lipophile qui est éliminée jusqu'à 90 % par l'effet de premier passage hépatique². Elle est alors métabolisée en 6-hydroxy-mélatonine, métabolite inactif, puis transformée par sulfatation et glucuronidation avant d'être éliminée dans l'urine^{2,3,5}. Seule une petite proportion de la mélatonine, non métabolisée, est éliminée directement par voie rénale². Sa biodisponibilité est de 40 % à 70 % pour des doses variant entre 2,5 et 100 mg⁵. Cela implique qu'il est préférable

de débiter à la plus petite dose possible, d'autant plus qu'une dose aussi faible que 0,5 mg donne des concentrations supérieures aux concentrations physiologiques⁷. La nourriture semble augmenter l'absorption, mais l'impact clinique paraît faible⁵. La mélatonine exogène a une phase de distribution très rapide (temps de demi-vie : 2 minutes) suivie d'une phase d'élimination plus lente (temps de demi-vie : 20 à 50 minutes)⁵. Par conséquent, l'effet inducteur de sommeil est rapide et transitoire, et d'une durée de trois à quatre heures⁶.

Mécanisme d'action et indications de la mélatonine

Sommeil

Jusqu'à maintenant, on n'a pu élucider clairement les effets pharmacologiques et physiologiques de la mélatonine. Plusieurs hypothèses expliqueraient le phénomène inducteur de sommeil de la mélatonine. Il n'y a probablement pas qu'une seule hypothèse valable, son mécanisme d'action pouvant être multiple⁸.

L'une des hypothèses les plus solides implique l'effet de la mélatonine sur le NSC. L'absence de lumière envoie un message dans le NSC qui, par la voie sympathique, donne un signal à la glande pinéale pour stimuler la synthèse de mélatonine. La mélatonine circulante se lie aux récepteurs de la mélatonine dans le NSC. Ces récepteurs donnent un signal à l'horloge biologique, lui transmettant l'information de la tombée du jour^{3,8}.

Dans la structure normale du cycle éveil/sommeil, il y a, durant le jour, une compétition entre l'envie de dormir et le signal d'éveil. Les deux augmentent proportionnellement au fil de la journée, jusqu'à ce que le NSC coupe le signal d'éveil, à la suite de la liaison de la mélatonine à ses récepteurs, et suit alors la période de sommeil. En atténuant ce fameux signal d'éveil, la mélatonine ouvre les portes du sommeil, mais ne le génère pas^{3,7-9}.

La mélatonine favoriserait le repos en synchronisant la disposition au sommeil endogène avec le moment désiré du coucher, qui correspond au cycle lumière/noirceur de la journée⁷. Même un léger déséquilibre de ces deux éléments peut provoquer le début de l'insomnie^{7,8}.

Insomnie

Lors d'insomnie primaire, les taux sanguins de mélatonine sont réduits, ce qui a pu faire croire que la mélatonine exogène serait un traitement potentiel pour régler ce problème⁹. Toutefois, l'efficacité de la mélatonine contre les troubles de sommeil non liés aux troubles circadiens est encore controversée. La plupart des études ont un échan-



tillon de faible taille, un monitoring inapproprié ou un protocole mal défini. De plus, la dose, l'âge des sujets, le moment d'administration, la répartition des sujets, la durée de l'étude et le type de monitoring varient beaucoup d'une étude à l'autre, ce qui rend l'analyse difficile⁵.

Il a été prouvé, jusqu'à maintenant, que la mélatonine diminue le temps de latence du sommeil. Cependant, elle n'a pas d'effet significatif sur la qualité ou la durée du sommeil^{2,8}. Avec de nouvelles études mieux structurées, son usage sera peut-être recommandé dans l'avenir. À ce jour, il est trop tôt pour affirmer quoi que ce soit.

En résumé, on n'a pu montrer l'efficacité de la mélatonine chez les insomniaques de façon officielle. Toutefois, une dose de 0,3 mg à 5 mg donnée environ 30 minutes à une heure avant le coucher pourrait être bénéfique chez certains de ces patients pour aider à induire le sommeil^{3,5,6,10}.

Trouble de synchronisation du sommeil

Ce trouble comprend, entre autres, le syndrome du retard de phase de sommeil (SRPS). Ce trouble du rythme circadien se caractérise par un retard d'endormissement et, par conséquent, un retard du réveil. La personne affectée s'endort vers deux ou trois heures du matin et se réveille en début d'après-midi. Ce phénomène est fréquent chez les adolescents^{7,11}.

Il existe aussi le syndrome d'avance de phase de sommeil (SAPS). Les gens qui souffrent de ce trouble ont tendance à s'endormir tôt dans la soirée et à se réveiller très tôt le matin. Ce syndrome est plus rare et survient surtout chez les personnes âgées^{7,11}. Dans les deux types de syndrome, la mélatonine agirait en remettant les pendules de l'horloge biologique à l'heure. Son efficacité dans cette pathologie est bien documentée^{1,2,7,8,10,11}.

La prise de mélatonine le matin retarde le cycle circadien et permet de s'endormir plus tard tandis que la prise en début de soirée permet de devancer l'induction du sommeil^{2,3,7}. L'exposition à la lumière intense agit de façon inverse à la prise de mélatonine sur le cycle circadien^{7,11}. Par exemple, si on expose le patient à une lumière intense le matin et qu'on lui administre la mélatonine le soir, l'efficacité sur le devancement du sommeil serait meilleure. En pratique, il pourrait y avoir un certain avantage à associer la photothérapie (exposition à une source lumineuse intense naturelle ou artificielle) et l'administration de la mélatonine, mais on n'a encore fait aucune étude en ce sens⁷.

Chez les personnes ayant un cycle circadien conventionnel, le meilleur moment de prise de la mélatonine exogène pour devancer la phase de sommeil est 4 à 8 heures avant le début de sa sécrétion endogène, soit vers 17 heures. Pour ce qui est de retarder la phase de sommeil, une prise le matin, vers 7 heures, près du moment où la sécrétion de mélatonine cesse, est optimale⁷. Chez les patients atteints de SRPS, il peut être suggéré de prendre la mélatonine (0,3 mg à 5 mg) trois heures avant l'heure habituelle du coucher^{1,7,10}. Par la suite, il est préférable de devancer graduellement tout l'horaire (le moment de prise, l'heure du coucher et l'heure du réveil) de 15 à 30 minutes aux 2 à 3 jours jusqu'à l'heure désirée du coucher. Durant tout le traitement, il est important de

respecter l'heure de réveil prévue, même si le nombre d'heures désirées de sommeil n'est pas atteint⁷.

Décalage horaire

À la suite d'un changement rapide de plusieurs fuseaux horaires, les voyageurs présentent souvent des symptômes de décalage horaire tels que des troubles gastro-intestinaux et de l'insomnie^{5,11,12}. Afin de régler ces problèmes, le corps doit s'adapter au nouveau cycle de sommeil et ajuster sa sécrétion endogène de mélatonine. Normalement, une personne se fie quotidiennement à des indices externes (appelés *zeitgebers*) pour s'adapter au cycle de 24 heures. Les indices externes incluent le lever et le coucher du soleil, les heures de repas et les activités sociales. Lors du décalage horaire, l'horloge biologique ne retrouve pas les indices externes habituels et éprouve de la difficulté à s'adapter aux changements rapides des fuseaux horaires^{11,12}.

Le temps nécessaire pour récupérer peut varier d'une personne à l'autre puisque le nombre de fuseaux horaires et l'exposition aux indices externes influencent l'horloge biologique^{5,11}. Par exemple, lorsqu'un voyageur franchit un ou deux fuseaux horaires, les symptômes sont minimes, mais un décalage de quatre fuseaux horaires demande deux à quatre soirs pour l'adaptation¹².

Les symptômes sont plus importants lors d'un voyage vers l'est. Lorsqu'un voyageur part vers l'est, son corps peut modifier son horloge biologique d'environ une heure par jour tandis que, vers l'ouest, le taux est d'une heure et demie par jour^{11,12}. Par exemple, un voyageur part de Vancouver pour se rendre à Montréal. Il se couche habituellement à 23 heures. S'il essaie de se coucher vers 23 heures (heure de Montréal), son horloge

La mélatonine
diminue le temps
de latence du
sommeil sans
avoir d'effet
significatif sur
la qualité ou
la durée du
sommeil.

Tableau I : Interactions et contre-indications

Contre-indications ^{1,5,6,10,13}	Situations	Mécanismes
	• Dépression	Exacerbation des symptômes
	• Insuffisance hépatique	Augmentation des concentrations de mélatonine
	• Convulsions	Augmentation possible de l'incidence
Interactions médicamenteuses ^{6,13}	• Grossesse/ Allaitement	Manque de données sur la sécurité
	• Pédiatrie	Retard possible de la puberté
	• Benzodiazépines - hypnotiques - alcool	Augmentation de l'effet sédatif
	• Fluvoxamine	Augmentation des concentrations de la mélatonine en interférant avec le métabolisme (ne semble pas être un effet de classe des ISRS)
	• Immunosuppresseurs	La mélatonine diminue l'efficacité en stimulant le système immunitaire
	• Nifédipine XL (et possiblement les autres antihypertenseurs)	La mélatonine diminue l'efficacité en augmentant la tension artérielle et le rythme cardiaque. Mécanisme inconnu

Tableau II : Conseils aux patients

Posologie

- Insomnie^{3,5,6,10} : 0,5 mg à 5 mg pris 30 à 60 minutes avant le coucher
- SRPS^{1,7,10} : 0,3 mg à 5 mg pris 3 heures avant l'heure habituelle du coucher et devancer de 15 minutes aux 2-3 jours jusqu'à l'heure désirée du coucher
- SAPS^{7,11} : 0,3 mg à 5 mg pris le matin vers 7 heures
- Décalage horaire^{5,12,13} : 2 mg à 8 mg pris au coucher pendant environ 7 jours, à débiter 3 jours avant le départ

Effets indésirables^{6,13}

- Somnolence et diminution de la vigilance pour une période de 5 heures après avoir pris la mélatonine. Donc attention si conduite automobile
- Éviter l'alcool ou tout autre déprimeur du SNC
- Maux de tête et troubles gastro-intestinaux possibles
- Effets indésirables inconnus si usage prolongé

L'exposition à la lumière intense agit de façon inverse à la prise de mélatonine sur le cycle circadien.

biologique lui dira qu'il est seulement 20 heures. Il présentera alors des symptômes d'insomnie. Cependant, un voyageur partant de Montréal pour Vancouver n'aura pas les mêmes difficultés. S'il se couche habituellement vers 23 heures et qu'il est 23 heures (heure de Vancouver), son corps lui indiquera qu'il est vraiment 1 heure du matin. Ce voyageur sera fatigué et n'éprouvera pas de difficultés à s'endormir.

L'efficacité de la mélatonine pour rétablir le cycle de sommeil selon le nouveau fuseau horaire est encore controversée. Les études ne montrent que peu de bénéfices avec la prise exogène de mélatonine⁵. Souvent, les auteurs concluent que les mesures non pharmacologiques sont plus efficaces. On recommande donc au voyageur de s'exposer à la lumière du soleil le plus possible et d'éviter la caféine, l'alcool et les siestes^{5,11,12}. Pour un voyage de longue durée, il faut adapter ses heures de repas et de coucher au nouveau fuseau horaire le plus rapidement possible après l'arrivée à destination^{5,12}. Toutefois, comme dans le cas de l'insomnie, les études sont très peu fiables. Les doses de mélatonine recommandées pour prévenir le décalage horaire varient entre 2 et 8 mg au coucher pendant environ une semaine, débutant trois jours avant le départ^{5,11-13}.

Travailleurs de nuit

Il est difficile de traiter l'insomnie causée par des variations d'horaire de travail. Tout d'abord, il existe une grande variété d'horaires de nuit. Si le travailleur doit alterner son horaire aux deux à trois jours, il est préférable de maintenir sa phase circadienne normale. Pour les gens qui doivent travailler le soir ou la nuit durant cinq à sept jours en ligne, il peut y avoir un certain avantage à balancer le cycle circadien en conséquence. Par contre, après ces nuits de travail, suit souvent une période de congé où la personne veut rechanger son cycle circadien. Donc, l'avantage des travailleurs de nuit à utiliser la mélatonine est faible^{7,10}. De plus, si elle est administrée au mauvais moment, elle peut nuire à la performance de la personne au travail^{7,10}.

Antioxydant

La mélatonine joue un rôle antioxydant en protégeant les cellules du corps humain contre les substances réac-

tives. Ces substances peuvent endommager les cellules et causer des changements irréversibles et potentiellement carcinogènes. Les radicaux libres d'oxygène seraient les principaux responsables des dommages¹⁴.

Étant donné l'effet antioxydant de la mélatonine endogène, il est possible de penser que l'administration de mélatonine exogène puisse, entre autres, jouer un rôle pour diminuer l'évolution de maladies dégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer^{1,3,15}. Toutefois, il est difficile de connaître l'impact réel de son administration dans ces pathologies puisqu'il n'y a pas eu d'études importantes à ce sujet.

Autres indications

On a testé la mélatonine pour plusieurs autres maladies telles que l'immunité et l'oncologie. La mélatonine stimulerait le système immunitaire⁴ et ralentirait la croissance de certaines tumeurs cancéreuses¹⁶. Malgré certains résultats prometteurs, des études de plus grande envergure seraient nécessaires afin de connaître le rôle réel de la mélatonine dans ces conditions.

Par son pouvoir antioxydant sur les maladies dégénératives et sur le développement du cancer, par son effet immunostimulant, il a été stipulé que la mélatonine permettrait de retarder le vieillissement^{1,17}. Par contre, on sait bien que le vieillissement est un processus multifactoriel et très complexe, et un supplément en mélatonine ne procurerait pas la jeunesse éternelle^{1,17}!

Effets indésirables, contre-indications et interactions

La mélatonine est jugée sécuritaire à court terme. En effet, des doses allant jusqu'à 6,6 g par jour ont déjà été administrées chez l'homme sans provoquer de toxicité¹. Les principaux effets indésirables sont : nausées, maux de tête, crampes abdominales, diarrhée, étourdissements, somnolence, diminution de la vigilance, insomnie, cauchemars. Ces effets sont rares cependant et, dans la plupart des études, ne sont pas jugés supérieurs au placebo^{1,2}.

En raison de ses effets potentiels sur les systèmes de reproduction mâle et femelle (diminution de la motilité des spermatozoïdes, inhibition de l'ovulation), on déconseille la mélatonine chez les couples qui essaient de concevoir^{1,6,10}.

Le tableau I présente les principales contre-indications et les interactions de la mélatonine. Le tableau II regroupe les conseils aux patients pour les indications où l'usage de la mélatonine peut être recommandé.

Statut légal et formulations

Pour le moment, le statut de la mélatonine au Canada est flou. En 1996, la mélatonine a été retirée du marché canadien. Les raisons qui entourent son retrait ne sont pas très claires. Une des raisons possibles est que la mélatonine est similaire au l-tryptophane et ce produit a été responsable de 36 décès, provoqués par le syndrome d'éosinophilie-myalgie, en raison d'impuretés dans le produit¹⁰. Depuis l'entrée en vigueur du Règlement sur les produits de santé naturels (PSN), le 1^{er} janvier 2004, il est de nouveau possible de commercialiser la mélatonine au

Canada. Ce règlement oblige les compagnies à obtenir, pour tout produit naturel, une licence de mise en marché, permettant ainsi l'attribution, pour chaque produit, d'un numéro de produit naturel (NPN), un numéro d'identification (DIN) ou un numéro de remède homéopathique (DIN-HM)¹⁸. Santé Canada compte terminer les activités de conformité d'ici le 1^{er} janvier 2008, en procédant par catégorie de priorité (ordre de priorité établi en fonction des risques pour la santé). La mélatonine est considérée de Priorité 1. Donc, depuis le 1^{er} juin 2004, la commercialisation sans NPN n'est pas autorisée¹⁹. Le 6 septembre 2005, Santé Canada a homologué son premier supplément de mélatonine : la mélatonine Vivitas de Purity Life Health Products (NPN : 80000737)²⁰. Pour le moment, il est le seul supplément à avoir un NPN. Les compagnies peuvent synthétiser chimiquement la mélatonine ou l'extraire à partir de glandes pinéales de bovin. On privilégie la source chimique en raison

des contaminations possibles dues à l'origine animale⁶. Il peut être intéressant de commercialiser un produit ayant une formulation à libération retardée, afin de mimer les concentrations endogènes de la mélatonine. Par contre, jusqu'à maintenant, les études ne montrent pas de résultats supérieurs avec la formulation à libération retardée en comparaison avec la formulation à courte action⁷.

Conclusion

Un grand mystère entoure la mélatonine. Avec les données que nous avons présentement en main, il est difficile de recommander son usage dans plusieurs pathologies. Les troubles du sommeil et le décalage horaire sont les indications pour lesquelles le pharmacien pourra le conseiller. Étant donné le nouveau Règlement sur les PSN, il est important de conseiller un produit ayant un NPN, afin de s'assurer de la qualité et de l'innocuité du produit. ■

Références

1. **Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P.** The Therapeutic Potential of Melatonin : A Review of the Science. *Med Gen Med* 2004 avril 13; 6(2) : 46.
2. **Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R et coll.** Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (été)* 2004 Nov; (108) : 1-7.
3. **Reiter R.** Melatonin : clinical relevance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 17(2) : 273-85.
4. **Skwarlo-Sonta K.** Melatonin in immunity : comparative aspects. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002; 23 (suppl 1) : 61-66.
5. **Koda-Kimble MA, Young LY, rédacteurs.** Applied therapeutics : the clinical use of drugs. 7e éd. Maryland. Applied Therapeutics Inc. 2001; Chap.3, p. 42-45.
6. **Jellin JM, Gregory P, Batz F et coll.** Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 4e éd. Stockton, CA : Therapeutic Research Faculty; 2002; p. 876-80.
7. **Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ.** Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med* 1998; 30 : 115-21.
8. **Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM et coll.** Sleep-Promoting Effects of Melatonin : At What Dose, in Whom, Under What Conditions, and by What Mechanisms? *Sleep* 20(10) : 908-15.
9. **Bear MF, Connors BW, Paradiso MA.** Neurosciences : À la découverte du cerveau. Paris : Masson-Williams & Wilkins; 1997; p. 476-9.
10. **Cupp MJ.** Melatonin. *Am Fam Physician* 1997 Oct 1; 56(5) : 1421-5.
11. **Reid KJ, Chang AM, Zee PC.** Circadian rhythm sleep disorders. *Med Clin North Am.* 2004 Mai; 88(3) : 631-51.
12. **Pray S.** (1999). « The Sleep Wake Cycle and Jet Lag ». *US Pharmacist* [En ligne], 24(3). Adresse URL : <http://www.medscape.com/viewarticle/407617>
13. **Santé Canada** (page consultée le 21 mai 2005). Mélatonine [En ligne]. Adresse URL http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodnatur/mono_melatonin_f.pdf
14. **Karbaownik M, Reiter R.** Antioxidative Effects of Melatonin in Protection Against Cellular Damage Caused by Ionizing Radiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000 Oct; 225(1) : 9-22.
15. **Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C et coll.** The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002; 23(suppl 1) : 20-23.
16. **Bartsch C, Bartsch H, Karasek M.** Melatonin in Clinical Oncology. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002; 23 (suppl 1) : 30-38.
17. **Karasek M, Reiter R.** Melatonin and aging. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002; 23(suppl 1) : 14-16.
18. **Santé Canada** (page consultée le 25 septembre 2005). Questions d'ordre général. [En ligne]. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/faq/question_general_f.html
19. **Santé Canada** (page consultée le 25 septembre 2005). Politique de conformité concernant les produits de santé naturels [En ligne]. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/pol/compli-conform/complianconform_pol_f.html#toc5
20. **PharmaDirect** (page consultée le 25 septembre 2005). Nouvelles. 21 septembre 2005 [En ligne]. Adresse URL : http://www.ipharmadirect.com/documents/05_09_21_Fre.pdf

Veillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 238

5) Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A Les concentrations sanguines de mélatonine endogène sont élevées la nuit et basses le jour.
- B La glande pinéale est l'horloge biologique de l'humain.
- C Lorsque la mélatonine est administrée pour l'insomnie primaire, elle diminue le temps de latence du sommeil et augmente sa durée.
- D Pour le syndrome d'avance de phase du sommeil, il peut être suggéré de prendre la mélatonine trois heures avant l'heure habituelle du coucher.
- E Les symptômes de décalage horaire sont plus prononcés lors d'un voyage vers l'ouest.

6) Dans quel cas peut-on suggérer la mélatonine ?

- A Un patient âgé hypertendu, prenant de l'Adalat XL 20 mg, qui s'endort tôt pendant la soirée et se réveille pendant la nuit.
- B Une jeune femme souffrant d'insomnie et d'anxiété dues à des tentatives répétées de tomber enceinte.
- C Une patiente âgée de 50 ans, prenant une hormonothérapie de remplacement, qui désire un produit pour diminuer les symptômes de décalage horaire lors d'un voyage en Asie.
- D Un pompier volontaire, temporairement de garde la nuit, qui éprouve de la difficulté à s'endormir.
- E Un jeune homme qui travaille deux nuits et trois jours par semaine, et cherche un produit pour faciliter la transition entre ses quarts de travail.