

La mélatonine, pour quoi faire ?

MOTS-CLÉS : MÉLATONINE. GLANDE PINEALE. RYTHME CIRCADIEN. VIEILLISSEMENT. TOLERANCE HORAIRE TRAVAIL.

Melatonin : what for ?

KEY-WORDS (Index Medicus) : MELATONIN. PINEAL GLAND. CIRCADIAN RHYTHM. AGING : WORK SCHEDULE TOLERANCE.

Yvan TOUITOU*

RÉSUMÉ

La mélatonine (N-acétyl-5 méthoxy-tryptamine) est une hormone sécrétée principalement par la glande pinéale ou épiphyse et également produite, mais en beaucoup plus faible quantité, par la rétine. L'enzyme-clé de cette synthèse est la N-acétyl-transférase (NAT) dont l'activité est élevée pendant la phase d'obscurité, ce qui explique l'importante sécrétion nocturne de l'hormone. Le rythme circadien de la mélatonine est généré dans les noyaux suprachiasmatiques, horloge biologique de notre organisme. Cette horloge fonctionne elle-même de façon rythmique et est entraînée par les synchroniseurs de l'environnement. Selon l'heure d'exposition, la lumière a deux effets sur la sécrétion de mélatonine : soit elle supprime totalement la sécrétion de l'hormone, soit elle déplace le pic de sécrétion (ou phase) selon une courbe dite de réponse de phase car l'exposition à la lumière le matin avance la phase alors que dans la soirée elle retarde la phase du rythme. La mélatonine a les propriétés inverses. La mélatonine est donc un transducteur du signal lumineux donnant l'indication à l'organisme de la durée du jour et de la nuit. La mélatonine exogène permet aussi la synchronisation de certains rythmes circadiens comme celui de la température corporelle. En raison de ses propriétés pharmacologiques, la recherche actuelle est centrée sur les propriétés de la mélatonine (et de la lumière) comme agent de resynchronisation dans différentes situations de désynchronisation telles que le vieillissement, le travail posté, le travail de nuit, les syndromes du sommeil avec avance ou retard de phase, les décalages horaires liés aux vols transmériidiens (jet-lag), ... Par ailleurs les fortes propriétés antioxydantes (supérieures à celles de la vitamine E) et oncostatiques de l'hormone suggèrent un rôle dans les cas où sa sécrétion est bloquée, en particulier par la lumière, comme chez les personnes travaillant exclusivement la nuit (et donc exposées à la lumière) et sur une longue durée pour lesquelles le risque relatif de cancer du sein a été trouvé significativement plus

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

Tirés à part : Professeur Yvan TOUITOU, même adresse.
Article reçu et accepté le 16 mai 2005.

élevé (RR compris entre 1,1 et 1,6 avec $p < 0,05$) dans trois études épidémiologiques récentes. D'autres études sont cependant nécessaires pour valider ces résultats.

SUMMARY

Melatonin (N-acetyl-5 methoxy-tryptamine) is a hormone secreted mainly by the pineal gland or epiphysis ; it is also produced, but in much smaller quantities, by the retina. The key enzyme in melatonin synthesis is N-acetyl-transferase (NAT) whose activity increases during darkness. This explains why melatonin is mainly secreted at night. The circadian rhythm of melatonin synthesis is controlled by the suprachiasmatic nuclei — the “ biological clock ”. This clock itself functions rhythmically, being entrained by environmental synchronizers. According to the time of exposure, light has two effects on melatonin secretion, either suppressing or shifting its secretion (phase-response curve). Exposure to light in the morning advances the phase of the rhythm, while exposure in the evening delays it. Melatonin works in the opposite way, acting as a light signal transducer, and relaying information on the duration of day and night. Exogenous melatonin can synchronize some circadian rhythms, such as body core temperature. Current research is focusing on the properties of melatonin (and of light) as a resynchronizing agent in situations such as aging, blindness, shift work, night work, phase-advanced or phase-delayed sleep syndrome, and jet lag. Melatonin also has strong antioxidant properties (stronger than those of vitamin E), and an oncostatic action. Interestingly, three recent epidemiological studies show that women who work exclusively at night for long periods have a significantly elevated relative risk of breast cancer (RR 1.1-1.6). Other studies are required to confirm these results.

La mélatonine est l'agent donneur de temps de notre organisme car elle lui donne la notion du jour et de la nuit. Lorsque sa sécrétion est perturbée, cette perturbation témoigne d'une désynchronisation de l'horloge biologique avec l'environnement ce qui entraîne un certain nombre de signes cliniques (troubles du sommeil, fatigue, mauvaise qualité de l'humeur, ...), d'où l'intérêt de rechercher les effets de l'hormone dans les situations s'accompagnant d'une désynchronisation : cécité, jet lag, travail posté, travail de nuit, vieillissement ... et d'essayer d'y remédier par l'administration de l'hormone.

Métabolisme et rythme circadien

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxy tryptamine), principale hormone sécrétée par la glande pinéale, est synthétisée à partir du tryptophane qui est transformé en 5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase puis en 5-hydroxytryptamine ou sérotonine grâce à l'action d'une décarboxylase. La sérotonine est acétylée par la N-acétyl transférase (NAT), enzyme clé qui contrôle la vitesse de synthèse de l'hormone, puis méthylée en mélatonine grâce à l'action de l'hydroxy-indole-O-méthyltransférase (HIOMT), deux enzymes clonées chez l'homme.

Le métabolisme de la mélatonine circulante se fait dans le foie par hydroxylation de l'hormone en position 6 grâce à des enzymes à cytochrome P 450, suivie d'une

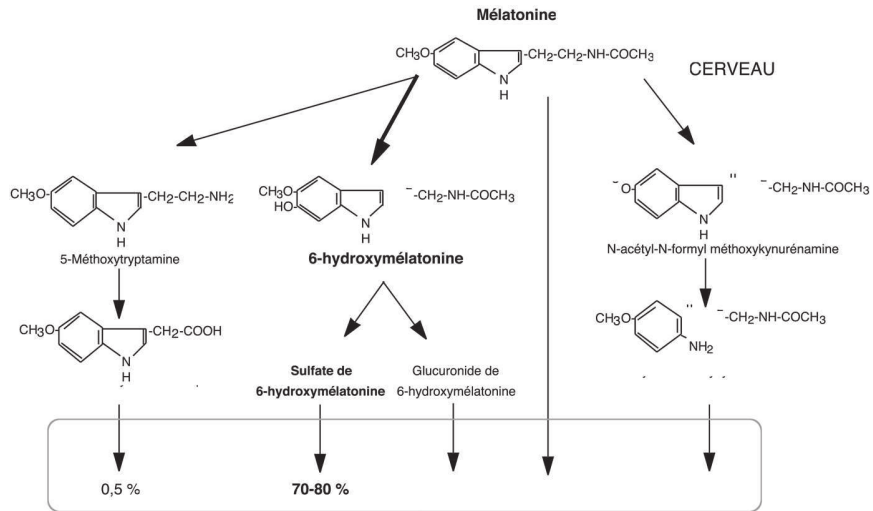


FIG. 1. — Catabolisme hépatique et cérébral de la mélatonine.

sulfoconjugaison ou d'une glucuroconjugaison (Figure 1). Le métabolite urinaire principal est la 6-sulfatymélatonine que l'on peut doser. La première collecte urinaire du matin est un bon index de la sécrétion nocturne de l'hormone. La demi-vie de l'hormone est de l'ordre de 20 minutes.

La mélatonine présente un rythme circadien de grande amplitude caractérisé par des taux très bas pendant le jour et des taux élevés (10 fois) la nuit avec un pic de sécrétion vers 02-03 h, que l'espèce soit nocturne ou diurne. D'autres sources, extrapinéales, existent dans la rétine, le tractus digestif, certaines cellules sanguines. Nous avons montré que le rythme circadien de la mélatonine est, pour un même individu, très reproductible de jour en jour, ce qui fait de l'hormone un marqueur important de la synchronisation circadienne [1] mais les différences interindividuelles sont importantes (Figure 2).

L'élévation nocturne est liée à la libération nocturne de norépinéphrine (NE). Un message neuronal, amorcé dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) quand les neurones sont soustraits à l'effet inhibiteur de la lumière induit la libération de norépinéphrine. Celle-ci stimule les récepteurs β_1 -adrénergiques présents sur les pinéaloctes, et à un degré moindre, les récepteurs α -adrénergiques, puis l'adénylate cyclase via les protéines liées aux nucléotides guanines (protéines GS). Il en résulte une élévation intracellulaire d'AMP cyclique suivie d'une libération rapide de mélatonine par activation de l'enzyme clé, la N-acétyltransférase. Alors que HIOMT, l'enzyme catalysant la dernière étape de la synthèse, est très faiblement

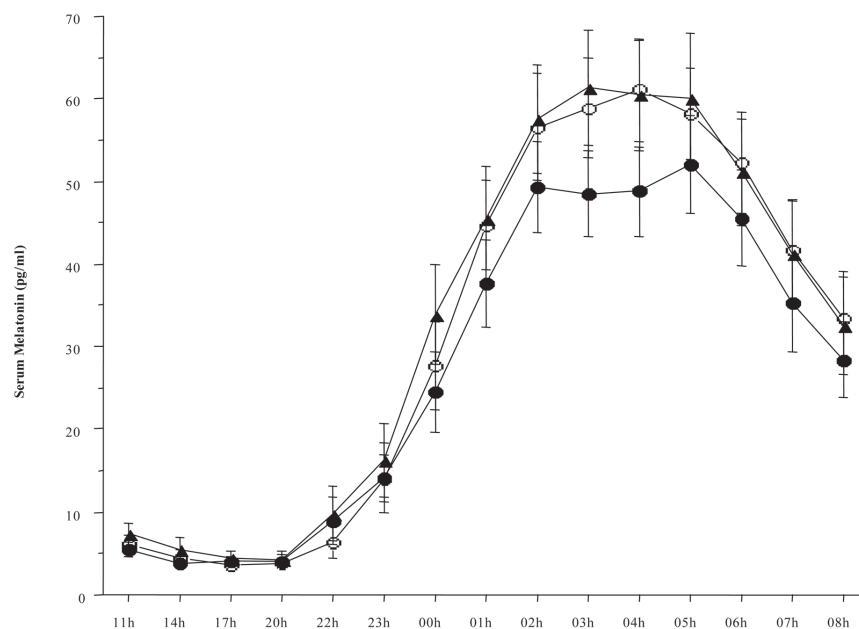


FIG. 2. — La mélatonine est un marqueur des rythmes circadiens : le profil est reproductible de jour en jour (d'après [1]).

- 1^{ère} session de prélèvements
- 2^e session de prélèvements 3 semaines plus tard
- ▲ 3^e session de prélèvements 4 semaines après la 2^e session

rythmique, la NAT de la pinéale présente un rythme d'amplitude très grande avec une activité nocturne 50 à 100 fois plus élevée que celle présentée le jour.

Le contrôle β -adrénergique de la sécrétion de mélatonine entraîne l'inhibition de l'hormone par les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques comme le propranolol et l'aténolol [in 2]. En revanche, nous avons observé que l'administration d'agonistes β -adrénergiques à l'homme, le matin quand les taux de mélatonine sont très bas, ne stimule pas la sécrétion de l'hormone [in 2] car sa synthèse est quasi nulle pendant la phase de lumière.

L'objectif, lors de l'utilisation thérapeutique de la mélatonine, sera donc toujours de préserver le rythme circadien naturel de l'hormone avec ses concentrations élevées la nuit et basses le jour.

Contrôle de la sécrétion par la lumière

Le cycle lumière-obscurité est le principal synchroniseur de l'hormone : il entraîne les NSC et par voie de conséquence un certain nombre de rythmes circadiens, y

compris celui de la mélatonine. La lumière transmise à travers la rétine est le synchroniseur le plus important pour l'entraînement de l'horloge. Cette propriété est utilisée dans le traitement des désordres chronobiologiques [in 3] dont nous verrons quelques applications.

Cet effet de synchronisation de l'horloge endogène par la photopériode commence chez les mammifères dès la vie fœtale, en relation avec la sécrétion de la mélatonine maternelle [4]. Dans tous les cas où le cycle lumière-obscurité est modifié, comme lors des vols transméridiens portant sur plus de trois fuseaux horaires [5, 6], lors du travail posté de nuit [7, 8] ou en cas de cécité, le profil sécrétoire de la mélatonine est perturbé.

La lumière agit de manière différente sur la sécrétion de mélatonine en fonction de l'heure d'exposition. Lorsque l'exposition a lieu la nuit au moment du pic de sécrétion (02-03 heures), on observe une inhibition totale de la sécrétion de mélatonine, qui persiste pendant toute la durée d'exposition [in 2]. Lorsque l'exposition se fait le matin, on observe que les pics des rythmes circadiens de la mélatonine et de la température par exemple sont avancés (avance de phase) par rapport à leur localisation temporelle habituelle. Lorsque l'exposition a lieu l'après-midi on observe l'effet inverse : un retard de phase c'est-à-dire que le pic est retardé par rapport à sa localisation temporelle habituelle. Outre l'heure d'exposition, l'effet de la lumière dépend de l'espèce et de ses caractéristiques (intensité, durée, spectre).

En l'absence totale de lumière (à l'obscurité), le rythme circadien de mélatonine n'est plus synchronisé avec l'environnement et est en déphasage avec le cycle extérieur lumière-obscurité (phénomène de libre cours) [3]. Comme la lumière est la portion visible du spectre électromagnétique, on peut penser que d'autres longueurs d'onde sont susceptibles également d'intervenir sur la sécrétion de la mélatonine. Nous avons récemment montré l'absence d'effets chez l'homme exposé à des champs magnétiques de 50 Hz, même lorsque l'exposition a duré 20 ans [9].

Pharmacocinétique

La mélatonine est le plus souvent administrée par voie orale à des doses de 1 à 5 mg, ce qui entraîne des taux pharmacologiques dans le plasma (concentrations nocturnes physiologiques = 50 à 100 pg/mL). Environ 30 minutes à 3 heures après administration de 80 mg de mélatonine, les taux plasmatiques augmentent avec une demi-vie d'absorption de 0,4 heures et une demi-vie d'élimination de 0,8 heures [in 2]. Cependant de très larges variations interindividuelles sont observées. Les concentrations plasmatiques de mélatonine et sa demi-vie dépendent de la dose, de l'heure d'administration et du type de la présentation orale. L'heure d'administration est importante à considérer car les récepteurs sont plus sensibles dans une fenêtre entre 17 et 20 h chez l'homme et le rat [10].

Propriétés et indications avérées ou potentielles de la mélatonine

Mélatonine et sommeil

Il n'y a pas de preuves expérimentales formelles que les concentrations physiologiques de mélatonine soient capables d'intervenir dans le cycle du sommeil bien que l'hypothèse a été faite que l'élévation de la fréquence des désordres du sommeil chez le sujet âgé est liée à la diminution importante de sa concentration de mélatonine nocturne [11].

L'administration pharmacologique de mélatonine réduit le temps de latence à l'endormissement et augmente la qualité et la durée totale du sommeil [11, 12], abaisse la température corporelle [13] et n'altère pas l'architecture du sommeil [13, 14]. La durée du sommeil paradoxal n'est pas affectée alors que les résultats sont controversés pour le sommeil lent [in 3]. Comme la mélatonine abaisse la température corporelle, elle peut réguler le cycle veille sommeil à travers des mécanismes thermorégulateurs [15].

La mélatonine a été utilisée pour traiter les troubles du sommeil, en particulier chez les sujets atteints de cécité totale [16] et dans la maladie d'Alzheimer [17]. Il est également intéressant de noter que l'administration de l'hormone facilite le sevrage aux benzodiazépines.

Mélatonine et vieillissement

Nous avons montré que la concentration plasmatique de mélatonine est diminuée de moitié chez le sujet âgé et de façon plus prononcée encore dans la maladie d'Alzheimer (Figure 3) [18] selon un mécanisme encore mal identifié parmi lesquels la calcification de la pinéale, la diminution du nombre ou de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques dans la membrane du pinéalocty, l'augmentation de la clairance ou la diminution de l'activité de la NAT, enzyme-clé de la synthèse.

Comme la mélatonine, composé lipophile, traverse facilement la membrane cellulaire, toutes les actions qu'elle est susceptible de présenter ne mettent donc pas obligatoirement en jeu ses récepteurs membranaires spécifiques. C'est ainsi que de nombreux travaux ont fait état de ses propriétés antioxydantes et de son action anti-radicalaire encore plus puissante que la vitamine E, référence en la matière. Le rôle suspecté des radicaux libres dans les processus du vieillissement cellulaire a donc fait envisager la mélatonine comme un moyen de lutte contre les processus neurodégénératifs liés au vieillissement. Elle a fait également l'objet d'essais dans d'autres pathologies s'accompagnant d'une élévation des radicaux libres, l'ischémie en particulier [19].

Cette diminution de l'hormone chez le sujet âgé, son action antiradicalaire puissante et des résultats indiquant que des transplantations croisées de pinéales de souris jeunes à des souris âgées (et vice-versa) conduisent à une augmentation de

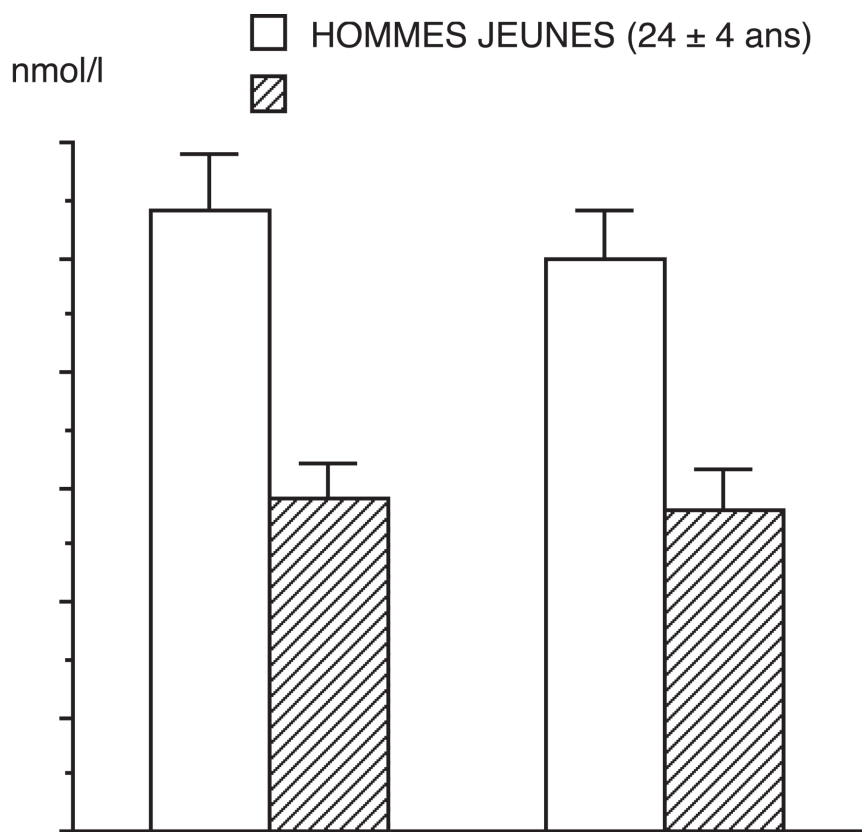


FIG. 3. — Diminution de la sécrétion de mélatonine chez l'homme âgé (75 ans) (d'après [18]).

la durée de vie des animaux [20], a entraîné le public américain à la suite d'un fort battage médiatique, à une automédication abusive que l'on ne peut que regretter. En effet, si la mélatonine ne paraît pas avoir d'effets secondaires importants en administration aiguë, la toxicité à long terme n'est pas connue, pas davantage que les interactions possibles avec d'autres médicaments pris conjointement.

Mélatonine dans le traitement des désynchronisations

Une désynchronisation se produit quand l'horloge biologique n'est plus en phase avec l'environnement ce qui entraîne, entre autres, des troubles du sommeil. Une désynchronisation s'observe ainsi dans le travail de nuit et le travail posté [21, 22], les vols transméridiens, chez les aveugles [23] et dans la dépression [24] et nous l'avons montré récemment dans les cancers hormonodépendants [25]. La mélatonine peut,

dans ces situations, resynchroniser l'organisme. Nous avons vu plus haut que l'administration de mélatonine le matin retarde la phase des rythmes circadiens, alors que son administration en soirée avance leur phase. Des résultats expérimentaux concordants ont été obtenus dans les troubles du sommeil chez l'aveugle [23], et l'amélioration des symptômes liés à un vol transmériidien [in 2].

La perturbation de l'organisation circadienne a été proposée comme un des facteurs d'explication possible de certains troubles de l'humeur dont la dépression. Le pic nocturne de mélatonine est diminué chez les patients déprimés et le profil circadien de l'hormone présente, selon les patients, soit une avance de phase, soit un retard de phase [24]. L'activité antidépressive de la mélatonine puis plus récemment celle d'un agoniste mélatoninergique non encore commercialisé (agomélatine, S 20098) a été montrée dans une étude pilote sur le traitement des dépressions majeures [26].

Mélatonine et cancer

Alors qu'*in vivo* la pinéalectomie chez la souris augmente le taux des mitoses des tumeurs, *in vitro* la croissance des cellules de cancer du sein en culture a été trouvée inhibée par la mélatonine [27, 28]. Une corrélation significative entre taux abaissés de mélatonine plasmatique et cancer de l'endomètre a été mise en évidence, la diminution de la mélatonine plasmatique étant plus importante dans le groupe de patientes cancéreuses que dans le groupe témoin. Cette même corrélation a été trouvée dans le cancer du sein, avec une diminution de la mélatonine plasmatique d'autant plus importante que la tumeur était hormono-dépendante [29].

Un certain nombre d'études sur des patients cancéreux ont montré que les effets toxiques de la chimiothérapie par l'interleukine 2 ou le tamoxifène peuvent être diminués par l'administration concomitante de mélatonine utilisée comme adjuvant [30, 31]. Ces résultats restent à confirmer sur des groupes plus importants de patients.

Un autre aspect de la possible relation entre mélatonine et cancer est mis en évidence par trois études épidémiologiques publiées récemment faisant état d'un risque relatif augmenté de façon significative de cancer du sein chez les femmes travaillant régulièrement la nuit. Une étude portant sur 814 cancers du sein et 794 témoins fait état d'une augmentation, après ajustement des facteurs confondants, de 60 % du risque de cancer du sein (RR = 1,6 ; 1 à 2,5 ; p. < 0,05) avec augmentation du risque lorsque le nombre d'années d'exposition est plus élevé [32]. Une étude prospective de cohorte a porté sur 78562 infirmières suivies 10 ans (Nurses Health Study). Par comparaison avec les infirmières ne travaillant pas la nuit, celles qui avaient un travail nocturne (au moins 3 nuits par mois) pendant 30 ans présentaient une augmentation significative du risque relatif de 36 % (RR = 1,36 ; 1,04 — 1,78 ; p. < 0,05) [33].

La troisième étude, portant sur 7565 femmes ayant un cancer du sein, montre un risque relatif significatif de 1,5 (1,2 à 1,7 ; p. < 0,05) [34] pour celles qui travaillaient

la nuit. L'hypothèse mécanistique avancée est la diminution du pic nocturne de mélatonine, liée à l'éclairement la nuit, entraînant une augmentation des oestrogènes, de l'oestradiol en particulier, ce qui augmente la croissance et la prolifération des cellules hormonosensibles du sein. Si ces données étaient confirmées, elles poseraient un important problème de santé publique. Il reste à préciser cependant si d'autres facteurs de confusion que ceux recherchés par les auteurs ne sont pas susceptibles d'expliquer ces résultats.

Conclusion

La mélatonine, par sa sécrétion essentiellement nocturne, donne à l'organisme la notion de photopériode (longueur respective du jour et de la nuit) mais aussi de l'alternance des saisons. Elle représente un outil de recherche intéressant car, comme avec l'exposition à la lumière forte, elle agit sur la phase des rythmes biologiques, permettant de les avancer ou de les retarder et ainsi de corriger les états accompagnés de désordres chronobiologiques [2]. Pour autant, bien que de très nombreux travaux soient en cours, aucun résultat ne permet actuellement de poser l'indication du traitement par la mélatonine de pathologies autres que celles liées à la désynchronisation. Bien plus, rien ne prouve encore que l'administration chronique ou à haute dose de cette neurohormone soit exempte de toxicité et la plus grande prudence doit s'imposer tant que les conditions de son innocuité ne seront pas mieux connues.

La mélatonine reste cependant une molécule très intéressante en raison de ses nombreuses propriétés prouvées expérimentalement mais d'autres travaux chez l'homme, sur de grands effectifs, sont nécessaires pour confirmer ou infirmer les bénéfices éventuels apportés par la mélatonine en thérapeutique et les conditions optimales de son administration [35].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SELMAOUI B., TOUITOU Y. — Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects. a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci.*, 2003, 73, 3339-3349.
- [2] TOUITOU Y., ARENDT J., PÉVET P. — Melatonin and the Pineal Gland : From Basic Science to Clinical Application (Elsevier Science Publishers, Edit.), 1 volume, 1993.
- [3] TOUITOU Y. — The effect of ageing on melatonin secretion : clinical aspects. In Redfern, *Chronotherapeutics*, (Pharmaceutical Press, Edit.), 2003, 369-391.
- [4] REPERT S.M., DUNCAN M.J., GOLDMAN B.D. — Photic influences on the developing mammal. In *Photoperiodism, melatonin and the pineal* (Ciba Foundation Symposium 117, Pittman, Edit.) 1985, 116-128.
- [5] CARRUTHERS M., ARGUELLES A.E., MOSOVICH A. — Man in transit : biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet*, 1976, May, 977-980.
- [6] DAAN S., LEWY A.J. — Scheduled exposure to daylight : a potential strategy to reduce " jet lag " following transmeridian flight. *Psychopharmacol. Bull.*, 1984, 20, 566- 568.

- [7] MIYAUCHI F. — Night-shifted work affects circadian rhythms of melatonin, prolactin and LH. In Touitou Y., Arendt J., Pévet P, eds. *Melatonin and the Pineal Gland : From Basic Science to Clinical Application* (Elsevier Science Publishers), 1993, 383-386.
- [8] TOUITOU Y., MOTOHASHI Y., REINBERG A., TOUITOU C., BOURDELEAU P., BOGDAN A. et al. — Effect of shift work on the secretory nighttime patterns of melatonin, prolactin, cortisol and testosterone. *Eur.J.Appl.Physiol.*, 1990, 60, 288- 292.
- [9] TOUITOU Y., LAMBROZO J., CAMUS F., CHARBUY H. — Magnetic field and the melatonin hypothesis. A study of workers chronically exposed to 50-Hz magnetic fields. *Amer.J.Physiol.*, 2003, 284, R1529-R1535.
- [10] MASSON-PEVET M., GAUER F., PEVET P. — Melatonin regulation of melatonin receptor density in the rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei. In Touitou Y., Arendt J., Pévet P., eds. *Melatonin and the pineal gland : from Basic Science to Clinical Application.* (Elsevier, Edit.), 1993, 99-104.
- [11] HAIMOV I., LAUDON M., ZISAPEL N., SOUROUJON M. et al. — Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *Br.Med.J.*, 1994, 309, 167.
- [12] NAVE R., PELED R., LAVIE P. — Melatonin improves evening napping. *Eur.J. Pharmacol.*, 1995, 275, 213-216.
- [13] REID K., VAN DEN HEUVEL C., DAWSON D. — Day-time melatonin administration : effects on core temperature and sleep onset latency. *J. Sleep Res.*, 1996, 5, 15-154.
- [14] GILBERT S.S., VAN DEN HEUVEL C.J., DAWSON D. — Daytime melatonin and temazepam in young adult humans : equivalent effects on sleep latency and body temperatures. *J.PhysiolLond.* 1999, 514, 905-914.
- [15] HUGHES R.J., BADIA P. — Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep.* 1997, 20, 124-131.
- [16] SACK R.L., BRANDES R.W., KENDALL A.R. et al. — Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N.Engl.J.Med.*, 2000, 343, 1070- 1077.
- [17] BRUSCO L.I., FAINSTEIN I., MARQUEZ M. et al. — Effects of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. *Biol.Signals Recept.*, 1999, 8, 126- 131.
- [18] TOUITOU Y., HAUS E. — Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol.Intern.*, 2000, 17, 369-390.
- [19] REITER R.J., TAN D.-X., ALLEGRA M. — Melatonin : reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuroendocrinol.Let.*, 2002, 23 (suppl 1), 3-8.
- [20] PIERPAOLI W., REGELSON W. — Pineal control of aging : effects of melatonin and pineal grafting in aging mice. *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 1994, 91, 787-791.
- [21] PORTELA L.F., ROTENBERG L., WAISSMANN W. — Self-reported health and sleep complaints among nursing personnel working under 12h night and day shifts. *Chronobiol.Intern.*, 2004, 21, 859-870.
- [22] NAKATA A., HARATANI T., TAKAHASHI M., KAWAKAMI N., ARITO H., KOBAYASHI F. et al. — Association of sickness absence with poor sleep and depressive symptoms in shift workers. *Chronobiol.Intern.*, 2004, 21, 899-912.
- [23] SKENE D.J., LOCKLEY S.W., ARENDT J. — Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biol.Signals Recept.*, 1999, 8, 90-95.
- [24] CRASSON M., KJIRI S., COLIN A., LEGROS J.J. — Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, 29, 1- 12.
- [25] TOUITOU Y., BOGDAN A., LEVI F., BENAVIDES M., AUZEBY A. — Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients : relationships with tumor marker antigens. *Brit.J.Cancer*, 1996, 74, 1248-1252.

- [26] LOO H., DALERY J., MACHER J.P., PAYEN A. — Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonin agonist and selective 5-HT₂C receptor antagonist in the treatment of major depressive disorders. *Encéphale*, 2002, 28, 356-362.
- [27] COS S., SANCHEZ-BARCELO E. — Melatonin inhibition of MCF-7 human breast cancer cells growth : influence of cell proliferation rate. *Cancer*, 1995, 13, 207-212.
- [28] LEMUS-WILSON A., KELLY P.A., BLASK D.E. — Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Brit.J.Cancer*, 1995, 72, 1435-1440.
- [29] TAMARKIN L., ALMEIDA O.F.X., DANFORTH D.N. — Melatonin and malignant disease. In *Photoperiodism, melatonin and the pineal* (Ciba Foundation Symposium 117, Pittman Edit.), 1985, 284-299.
- [30] LISSONI P., BARNI S., ROVELLI F., BRIVIO F. *et al.* — Neuroimmunotherapy of advanced solid neoplasms with single evening subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 and melatonin : preliminary results. *Eur.J.Cancer*, 1993, 29A, 185- 189.
- [31] LISSONI P., BARNI S., MEREGALLI S. *et al.* — Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin : a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *Br.J.Cancer*, 1995, 71, 854-856.
- [32] DAVIS S., MIRICK D.K., STEVENS R.G. — Night-shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2001, 93, 1557-1562.
- [33] SCHERNHAMMER E.S., LADEN F., SPEIZER F.E., WILLETT W.C., HUNTER D.J., KAWACHI I. *et al.* — Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses Health Study. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2001, 93, 1563-1568.
- [34] HANSEN J. — Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*, 2001, 12, 74-77.
- [35] TOUITOU Y., PORTALUPPI F., SMOLENSKY M., RENSING L. — Ethical principles and standards for the conduct of human and animal biological rhythm research. *Chronobiol. Int.*, 2004, 21, 161-170.

DISCUSSION

M. Bernard SWYNGHEDAUF

Il y a deux types d'horloges biologiques moléculaires, une centrale dans NSC, les autres dans le cœur, l'intestin, les surrénales. La première est sensée harmoniser le tout, la mélatonine qui apporte l'information " lumière " cale-t-elle toutes les horloges entre elles ?

L'horloge biologique qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux et qui est donc la mieux connue se trouve dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Cette horloge règle, entre autres, le rythme circadien de la mélatonine que l'on peut considérer, dès lors, comme l'aiguille de l'horloge. La mélatonine agit sur un certain nombre de fonctions de l'organisme, car elle est très diffusible en raison de sa liposolubilité et possède donc des effets systémiques au niveau cellulaire. La question soulève le problème de la hiérarchisation entre les horloges, centrales et périphériques. Cette hiérarchisation n'est pas connue à ce jour.

M. Jacques PHILIPPON

Existe-t-il un rapport entre le dosage de la mélatonine et les tumeurs pinéales : en particulier, les tumeurs nées du parenchyme pinéal (pinélocytome et pinealoblastome) s'accompagnent-elles d'une hyperproduction ?

Nous avons montré il y a quelques années que la mélatonine n'est pas un marqueur des tumeurs de la glande pinéale, quel que soit le type histopathologique de ces tumeurs : pinéalome, pinélocytome, ganglioblastome, neurogangliolastome. En effet, les concentrations de l'hormone peuvent être diminuées, augmentées ou normales. Il en est de même du rythme circadien qui peut être perturbé ou au contraire normal.

M. Claude MOLINA

Quels sont les rapports entre mélatonine et asthme ? Les publications sur le sujet divergent, les unes soulignent l'aggravation de l'asthme nocturne, d'autres que la mélatonine améliore le sommeil de l'asthmatique. Peut-on conseiller la mélatonine en cas de décalage horaire lors de vols transcontinentaux chez ces patients ?

Des travaux récents ont montré l'amélioration du sommeil chez l'asthmatique. Cependant la mélatonine en fonction des doses administrées et du moment d'administration peut avoir des effets différents. D'autres recherches sont nécessaires à ce propos, en particulier sur les effets à long terme, avant de recommander l'usage de l'hormone dans cette indication.

M^{me} Marie-Odile RÉTHORÉ

Pouvez-vous insister sur le syndrome de Smith Magenis dans lequel le traitement par mélatonine représente un véritable miracle pour les parents et les enfants ? Les pédiatres ne le savent peut-être pas assez ?

Le syndrome de Smith- Magenis est une maladie rare de l'enfant qui met parfaitement en évidence les propriétés principales de la mélatonine. Il s'agit d'une maladie génétique due à une micro délétion du chromosome 17, caractérisée par un retard mental, des troubles neurocomportementaux et des troubles importants du sommeil avec inversion du rythme veille — sommeil : les enfants dorment le jour et sont éveillés la nuit. Ces troubles sont liés à une inversion du rythme circadien de la mélatonine anormalement sécrétée le jour et non sécrétée la nuit. Le traitement consiste à administrer des β -bloquants le jour pour neutraliser la sécrétion de mélatonine et donner de la mélatonine la nuit avant le coucher pour favoriser le sommeil. Ce traitement, en permettant de restaurer le rythme circadien normal de la mélatonine, permet d'améliorer les troubles du comportement et de corriger le sommeil perturbé.

M. Henri LÔO

Votre exposé éclaire les éventuels mécanismes sous-jacents pour expliquer l'action anti-dépressive de la luxthérapie dans les dépressions saisonnières. L'agomélatine a bien démontré en clinique humaine son activité antidépressive. Ce produit semble parfois manifester des

propriétés anxiolytiques. Celles-ci, si elles s'avèrent confirmées, renvoient-elles à un mécanisme mélatoninergique ou s'expliquent-elles par des activités sur d'autres systèmes neurobiologiques, en particulier sérotoninergiques ?

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine. Elle est aussi un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2c} dont on sait qu'ils sont concentrés dans l'amygdale, l'hippocampe et le cortex frontal. Cet agoniste a une activité antidépressive et montre également des propriétés anxiolytiques. Des travaux très récemment publiés sur un modèle d'anxiété chez la souris montrent que les effets anxiolytiques paraissent liés à l'effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2c} car les agonistes de ces récepteurs augmentent l'anxiété des souris alors que les antagonistes de ces récepteurs entraînent une anxiolyse.

M. Jacques BATTIN

Le syndrome de Smith-Magenis est un bon modèle d'inversion de la sécrétion de mélatonine, d'où les réveils nocturnes et les siestes diurnes qui entravent les acquisitions de l'enfant et perturbent le climat familial. Dans cette microdéletion 17p11.2, de 4Mb, doit-on trouver un gène de la mélatonine ? A-t-il été identifié ? Le traitement actuel a transformé la situation de l'enfant et de sa famille. De jour, on freine la mélatonine qui fait dormir l'enfant par l'acébutolol. Comment agit ce bêta-bloquant ?

Il existe un gène codant pour la NAT, enzyme clé de la synthèse de mélatonine. Je ne connais pas de travaux portant précisément sur la relation entre ce gène et le syndrome de Smith-Magenis. On sait que ce syndrome correspond à une microdéletion d'un gène porté par le chromosome 17. En ce qui concerne le mécanisme d'action des β -bloquants, ils bloquent les récepteurs β -adrénergiques sur la membrane des pinéaloctes et empêchent les effets de stimulation par la norépinéphrine libérée par les fibres postganglionnaires sympathiques qui innervent la glande pinéale. Ils bloquent donc par ce mécanisme la synthèse de mélatonine.

M. Michel HAMON

J'aimerais revenir sur la question des non-voyants, qui présentent bien évidemment des troubles majeurs des rythmes circadiens, du fait de la perte de contrôle de la sécrétion rythmique de la mélatonine (sous influence de l'alternance lumière-obscurité). Y-a-t-il un effet bénéfique de l'administration de mélatonine (à un moment précis de la journée) chez ces patients ?

Chez les sujets totalement aveugles, l'absence de perception de la lumière entraîne des perturbations des rythmes circadiens qui sont en libre cours et des perturbations importantes du sommeil qui font l'objet de plaintes très fréquentes. L'administration de mélatonine environ 1 H avant le coucher a permis de montrer l'entraînement des rythmes circadiens désynchronisés de l'aveugle avec une amélioration de la durée totale du sommeil, de la qualité du sommeil et de la diminution du nombre d'éveils nocturnes.