

Mélatonine : de la physiologie à la pathologie

Y. Touitou

La mélatonine (N-acétyl-5 méthoxytryptamine) 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. Selon l'heure d'administration, la mélatonine déplace le pic de sécrétion (ou phase) selon une courbe dite de réponse de phase car son administration le matin retarde la phase du rythme circadien alors que dans la soirée la phase du rythme est avancée. La mélatonine est donc un transducteur du signal lumineux donnant l'indication à l'organisme de la durée du jour et de la nuit. En raison de ses propriétés pharmacologiques, la recherche actuelle est centrée sur les propriétés de la mélatonine 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 transméridiens (jet lag)... Par ailleurs les fortes propriétés antioxydantes (supérieures à celles de la vitamine E) et oncostatiques de l'hormone suggèrent son 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 élevé (RR compris entre 1,1 et 1,6 avec $p < 0,05$) dans des études épidémiologiques récentes. D'autres études sont cependant nécessaires pour valider ces résultats.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mélatonine ; 6-sulfatoxymélatonine ; Glande pinéale ; Vieillesse ; Sommeil ; Désynchronisation ; Cancer ; Horloge biologique

Plan

■ Introduction	1
■ Biosynthèse et métabolisme	1
■ Contrôle de la sécrétion par la lumière	2
■ Effets de la mélatonine	3
Signal chimique de l'obscurité	3
Régulation de l'horloge endogène	3
■ Interrelation de la mélatonine avec les différents axes endocriniens	3
Axe gonadotrope	3
Axe corticotrope	4
Axe thyroïdienne	4
Pancréas	4
■ Propriétés pharmacologiques et indications avérées ou potentielles de la mélatonine	4
Pharmacocinétique	4
Mélatonine et sommeil	4
Mélatonine, radicaux libres et vieillissement	4
Mélatonine dans le traitement des désynchronisations	5
Mélatonine et cancer	5
■ Conclusion	5

■ Introduction

La glande pinéale ou épiphyse est une glande endocrine présente dans le cerveau dont Descartes dans son *Traité de l'Homme* (1664) faisait le siège de l'âme.

Pesant 100 mg chez l'homme, la glande pinéale est chez tous les mammifères une structure nerveuse reliée au système visuel, se situant sur le toit du troisième ventricule. Organe richement vascularisé, son irrigation se fait par des ramifications artériolaires provenant des artères choroïdiennes postérieures. La vascularisation de la glande pinéale des mammifères est caractéristique de celle d'un tissu doté d'une activité sécrétoire intense. Le débit sanguin épiphysaire du rat, calculé par gramme de tissu, est supérieur à celui de la plupart des glandes endocrines et équivaut à celui de la posthypophyse. La voie de connexion inclut la liaison rétinohypothalamique aux noyaux suprachiasmatiques (NSC) dont le rôle est fondamental dans la génération des rythmes circadiens de la mélatonine et de la température corporelle en particulier (Fig. 1).

■ Biosynthèse et métabolisme

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est synthétisée dans la glande pinéale à partir d'un précurseur, le tryptophane, qui est transformé en 5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase puis en 5-hydroxytryptamine ou

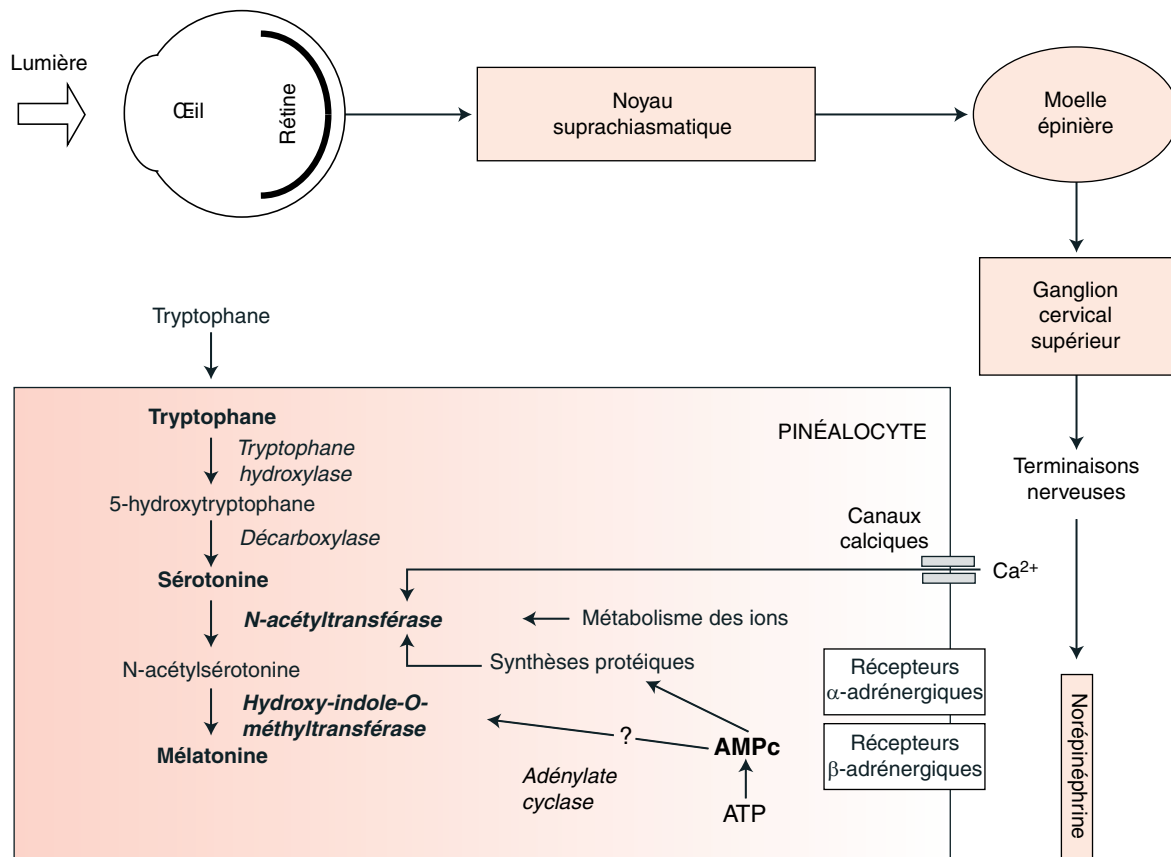


Figure 1. Représentation schématique de la biosynthèse de la mélatonine et de son contrôle. AMPc : acide adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphorique.

sérotonine grâce à l'action d'une décarboxylase (Fig. 1). La voie de synthèse à partir de la sérotonine nécessite la présence de deux enzymes, la N-acétyltransférase (NAT), enzyme clé capable de contrôler la vitesse de synthèse de l'hormone, et l'hydroxy-indole-O-méthyltransférase (HIOMT) [1], deux enzymes clonées chez l'homme.

Le métabolisme de la mélatonine circulante se fait dans le foie par transformation de l'hormone en 6-hydroxymélatonine (enzyme à cytochrome P450), suivie d'une sulfoconjugaison (70 à 80 %) ou d'une glucuroconjugaison (5 %) (Fig. 1). Le métabolite urinaire principal est la 6-sulfatoxymélatonine qui peut être dosée. 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 avec des taux très bas pendant le jour et des taux élevés (10 fois) la nuit, le pic de sécrétion se situant vers 02-03 h, que l'espèce soit nocturne ou diurne. D'autres sources, extrapinéales, existent en particulier dans la rétine, le tractus digestif, certaines cellules sanguines. 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 [2] mais les différences interindividuelles sont importantes. L'élévation nocturne de la concentration de mélatonine est liée à la libération nocturne de norépinéphrine (NE), car un message neuronal, amorcé dans les 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 pinéalocytes (et à un degré moindre, les récepteurs α -adrénergiques), puis l'adénylate cyclase via les protéines liées aux nucléotides guanines (protéines GS) d'où 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 l'HIOMT, l'enzyme catalysant la dernière étape de la synthèse, est très faiblement 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 [1]. 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 [1] car sa synthèse est quasi nulle pendant la phase de lumière.

L'objectif, lors de l'utilisation thérapeutique de la mélatonine, est 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 ceux de la mélatonine et de la température corporelle. Transmise à travers la rétine, la lumière est le synchroniseur le plus important pour l'entraînement de l'horloge, ce qui sera utilisé dans le traitement des désordres chronobiologiques [3] dont nous verrons quelques applications.

La synchronisation de l'horloge endogène par la photopériode commence dès la vie fœtale chez les mammifères 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 h), la sécrétion de mélatonine est totalement inhibée et ce pendant toute la durée d'exposition [1]. Lorsque l'exposition se fait le matin, il y a avance de phase, c'est-à-dire que le pic

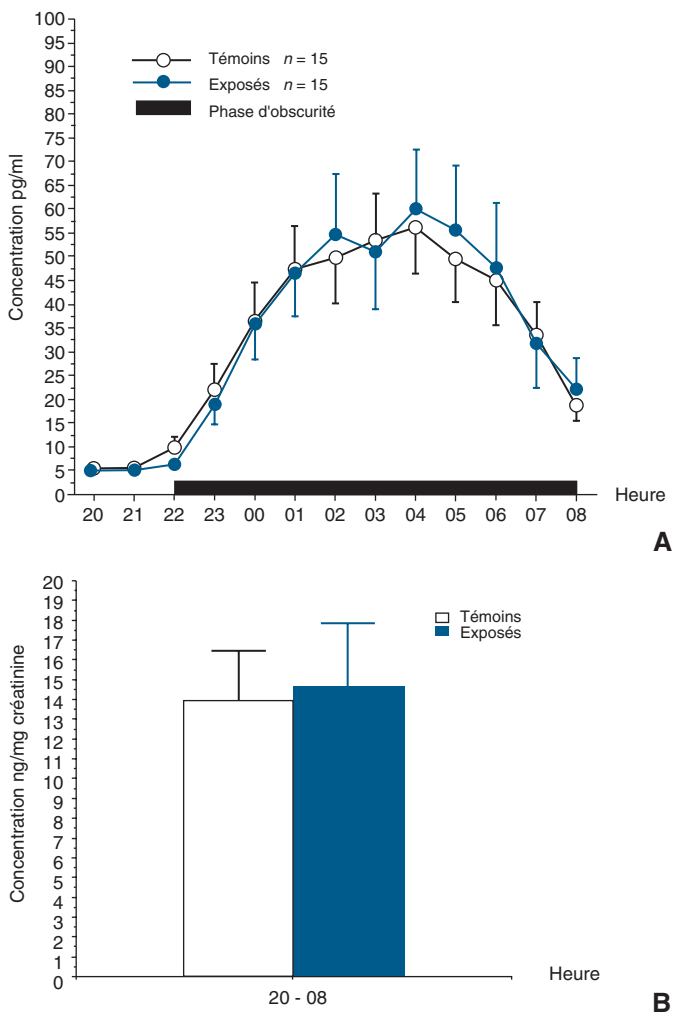


Figure 2. Profils circadiens de la mélatonine sérique (A) et élimination urinaire de la 6-sulfatoxymélatonine (B) chez des travailleurs exposés chroniquement (1 à 20 ans) aux champs magnétiques.

du rythme circadien de la mélatonine est avancé dans le temps. Lorsque l'exposition a lieu en fin d'après-midi, il y a 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 (Fig. 2) [9].

■ Effets de la mélatonine

La mélatonine étant présente dans tous les compartiments liquides de l'organisme, toutes les cellules y sont exposées [10]. Elle influence un certain nombre de fonctions de l'organisme quoique ses effets physiopathologiques et pharmacologiques ne soient pas totalement élucidés, de même que son mécanisme d'action, bien que des récepteurs à la mélatonine (ou des sites de liaison à haute affinité de la mélatonine) aient été découverts dans différents tissus [11].

Signal chimique de l'obscurité

La plupart des mammifères, homme inclus, ont été capables au cours de l'évolution d'utiliser l'information photopériodique,

c'est-à-dire la durée journalière d'éclairement, pour s'adapter à l'environnement et aux changements de saison. De nombreuses espèces sont capables de répondre à ces variations de la photopériode par une adaptation de certaines de leurs fonctions physiologiques et comportementales qui leur permet d'anticiper sur les saisons à venir. Le cycle de l'hibernation est un exemple précis de ces processus physiologiques dépendant de la photopériode qui impliquent un système de contrôle neuroendocrinien très complexe. La glande pinéale, organe terminal du système visuel, constitue un transducteur neurochimique et a pour rôle d'informer l'organisme sur la photopériode (ou sur la longueur de la nuit) grâce à la sécrétion de mélatonine. Très lipophile, l'hormone passe rapidement les membranes cellulaires et joue son rôle de messenger chimique. Toutes les cellules et organites cellulaires sont donc exposés au rythme circadien de la mélatonine. À condition qu'elle puisse interpréter ce signal par un mécanisme mettant en jeu un récepteur ou un autre moyen, chaque cellule de l'organisme peut ainsi être informée de la situation photopériodique de l'environnement.

Régulation de l'horloge endogène

Le NSC de l'hypothalamus est considéré comme l'horloge biologique principale de l'organisme, contrôlant de nombreux rythmes circadiens dont celui de la mélatonine [12]. Cependant, la mélatonine peut intervenir sur cette horloge endogène, car des récepteurs à la mélatonine ont été découverts dans le NSC chez le rat, le hamster, le mouton et chez l'homme. Ainsi, la mélatonine est capable d'inhiber directement l'activité du métabolisme et de la synthèse de protéines dans le NSC chez le rat [13].

■ Interrelation de la mélatonine avec les différents axes endocriniens

La glande pinéale a un rôle inhibiteur sur la plupart des glandes endocrines. Ainsi, la pinéalectomie chez le rat entraîne une augmentation des taux circulants des stéroïdes gonadiques, de la *follicle stimulating hormone* (FSH) et de la prolactine. L'ablation de la pinéale chez le rat provoque aussi des changements dans la fonction hypophysaire, gonadique ainsi que thyroïdienne et parathyroïdienne. Dans des études sur des perfusions de pinéales de rats, il a été montré que des concentrations pharmacologiques de corticostérone et de dexaméthasone entraînent une inhibition de la production de la mélatonine tandis qu'à des concentrations physiologiques, la testostérone et le 17 β -estradiol stimulent la sécrétion de l'hormone [14, 15]. De plus, ces effets dépendent du stade circadien de l'animal au moment du prélèvement de la pinéale [14, 15]. Alors qu'il semble y avoir une évidence d'une interaction directe entre la glande pinéale et l'hypophyse, les gonades et l'hypothalamus chez divers animaux de laboratoire, chez l'homme les effets sur ces fonctions endocriniennes sont moins évidents et sujets à controverse [16].

Axe gonadotrope

L'interrelation de la mélatonine avec l'axe gonadotrope est celle qui a été le plus étudiée [17]. Chez l'animal, la glande pinéale est un maillon important du système neuroendocrinien qui régule les rythmes circannuels de la fonction de reproduction. L'épiphyse influence la maturation et l'activité cyclique des gonades en fonction de l'exposition à la lumière et permet de synchroniser le système de la reproduction de l'animal avec son environnement. La mélatonine transmet l'information photopériodique à la fonction de reproduction ; cette influence est le plus souvent inhibitrice [17]. L'action de la mélatonine se manifeste différemment selon le mode d'administration (la durée et le moment de l'administration), les doses injectées, et les caractéristiques du sujet (âge, sexe...).

Axe corticotrope

Il semble exister un effet inhibiteur de la mélatonine sur la fonction surrénalienne chez les rongeurs [16, 18]. La pinéalectomie induit une hypertrophie de la glande surrénale avec hypersécrétion d'hormone corticotrope (ACTH), de corticostérone et/ou d'aldostérone alors que l'administration de mélatonine ou d'extraits de pinéales peut neutraliser ces effets [19]. Un effet inhibiteur de la mélatonine sur la sécrétion d'ACTH a été suggéré [20].

In vitro les effets d'extraits de glande pinéale sur les glandes surrénales de souris dépendent du stade circadien du prélèvement des glandes : selon celui-ci la réponse de la corticostérone à l'ACTH peut être amplifiée ou au contraire atténuée [21].

La mélatonine peut également agir directement sur la synthèse des hormones corticosurrénales in vitro, mais des effets contradictoires sont rapportés dans la littérature : inhibition de la synthèse de cortisol [22], de l'aldostérone [23] ou encore activation de la synthèse d'aldostérone [24]. Cette variabilité des effets dépend entre autres du sexe ainsi que du stade circadien [24].

Axe thyroïdienne

La sécrétion de la thyroïde est influencée par la photopériode et la mélatonine a un effet antithyroïdique. La suppression de la mélatonine circulante par injection d'anticorps antimélatonine au rat entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de thyrostimuline (TSH). Cet effet dépend du stade circadien et de l'âge du sujet. La mélatonine diminue les concentrations de thyroxine et de TSH plasmatiques si elle est administrée à la fin de la photopériode [25].

Pancréas

La mélatonine participe à la régulation de la sécrétion d'insuline. Les expériences chez la souris et le rat in vitro et in vivo montrent que la mélatonine n'a d'effet dépresseur significatif sur l'insuline que si la concentration d'insuline dans le plasma ou dans le milieu d'incubation d'îlots de Langerhans isolés est augmentée par une charge de glucose [18].

Propriétés pharmacologiques et indications avérées ou potentielles de la mélatonine

Pharmacocinétique

La mélatonine est administrée par voie orale à des doses de 1 à 5 mg. Environ 30 minutes à 3 heures après administration de 80 mg de mélatonine, les taux plasmatiques (concentrations nocturnes physiologiques = 50 à 100 pg/ml) augmentent avec une demi-vie d'absorption moyenne de 0,4 heure et une demi-vie d'élimination de 0,8 heure [1], mais 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 [26].

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 est liée à la diminution importante de la concentration de mélatonine nocturne [27].

Son effet principal est ainsi d'améliorer la qualité du sommeil et de permettre la resynchronisation de son propre rythme

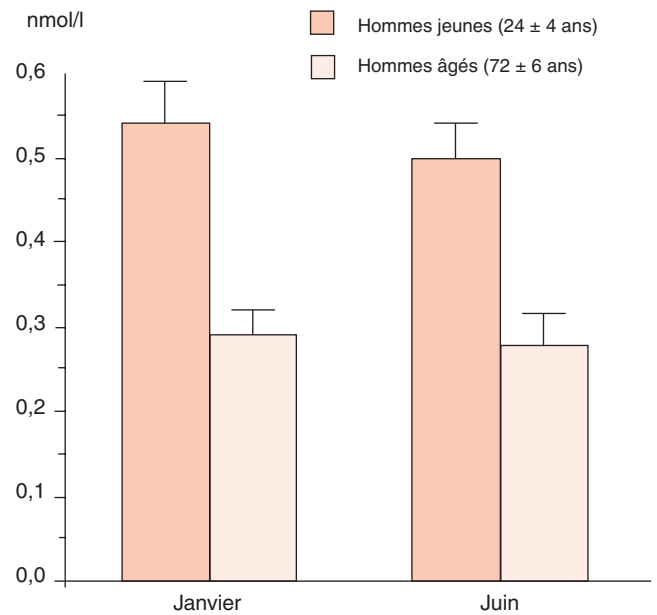


Figure 3. Étude comparée de la sécrétion de mélatonine chez le sujet jeune (24 ans) et âgé (75 ans) (d'après [36]).

circadien comme celui de la température corporelle par exemple. Certaines études ont suggéré son efficacité lors des vols transméridiens pour lutter contre les effets du décalage horaire [28].

L'administration pharmacologique de mélatonine réduit le temps de latence à l'endormissement et augmente la qualité et la durée totale du sommeil [27, 29], abaisse la température corporelle [30] et n'altère pas l'architecture du sommeil [30, 31]. La durée du sommeil paradoxal n'est pas affectée alors que les résultats sont controversés pour le sommeil lent [3]. Comme la mélatonine abaisse la température corporelle, elle peut réguler le cycle veille/sommeil à travers des mécanismes thermorégulateurs [32].

La mélatonine a été utilisée pour traiter les troubles du sommeil, en particulier chez les sujets atteints de cécité totale [33], dans la maladie d'Alzheimer [34] et dans les troubles du sommeil avec retard de phase car, administrée à l'heure adéquate, elle avance la phase du sommeil [1]. Une relation entre la dose de mélatonine administrée par voie orale et le degré de décalage de phase de la mélatonine endogène a été montrée [35].

Il est également intéressant de noter que l'administration de l'hormone facilite le sevrage aux benzodiazépines.

Mélatonine, radicaux libres et vieillissement

La concentration plasmatique de mélatonine est diminuée de moitié chez le sujet âgé et de façon plus prononcée encore dans la maladie d'Alzheimer (Fig. 3) [36] selon un/des processus faisant probablement appel à différents mécanismes comme la calcification de la pinéale, la diminution du nombre ou de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques dans la membrane du pinéalocyte, la diminution de l'activité de l'enzyme clé NAT.

Comme la mélatonine, qui est 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. De nombreux travaux ont fait état de son action antiradicalaire 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 sans que des preuves expérimentales formelles aient encore été apportées. Elle a fait également l'objet d'essais dans d'autres pathologies s'accompagnant d'une élévation des radicaux libres, l'ischémie en particulier [37].

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 la durée de vie des animaux [38] ont 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 [39, 40], les vols transméridiens, chez les aveugles [41], dans la dépression [42] et dans les cancers hormonodépendants [43]. La mélatonine est une voie de recherche prometteuse car elle peut, dans ces situations, resynchroniser l'organisme [44]. Des résultats expérimentaux concordants ont été obtenus dans les troubles du sommeil chez l'aveugle [41] et dans l'amélioration des symptômes liés à un vol transméridien [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 [42]. 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 [45].

Mélatonine et cancer

In vivo la pinéalectomie chez la souris augmente le taux des mitoses des tumeurs et in vitro la croissance des cellules de cancer du sein en culture a été trouvée inhibée [46, 47]. Une corrélation significative entre taux abaissés de mélatonine plasmatique et cancer de l'endomètre a été mise en évidence, comme dans le cancer du sein, avec récepteurs aux estrogènes positifs [48]. Par ailleurs, 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 [49, 50]. 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 des études épidémiologiques récentes faisant état d'une augmentation significative du risque relatif 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 [51]. Une étude prospective de cohorte portant sur 78 562 infirmières suivies 10 ans (Nurses Health Study) indique que les infirmières 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 ; $p < 0,05$).

Une troisième étude sur 7 565 femmes ayant un cancer du sein, montre un risque relatif significatif de 1,5 (1,2 à 1,7 ; $p < 0,05$) [52] 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 œstrogènes, de l'œstradiol 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.

L'hypothèse de la mélatonine a également été avancée dans des études épidémiologiques faisant état d'un lien potentiel entre l'exposition à un champ électromagnétique de 50-60 Hz et l'incidence de maladies, dépression et cancers [1-4] en particulier. Cependant, un travail récent portant sur des travailleurs exposés quotidiennement pendant 1 à 20 ans au champ magnétique dans le cadre de leur travail et dans leur lieu d'habitation montre que cette exposition n'entraîne pas d'altérations de la sécrétion de mélatonine, ce qui réfute l'hypothèse dite de la mélatonine avancée comme explication biologique des effets supposés des champs magnétiques sur la santé chez l'homme.

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 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.

“ Points essentiels

- La mélatonine est synthétisée dans la glande pinéale à partir du tryptophane comme précurseur. L'enzyme clé de la synthèse sur laquelle porte la régulation est la N-acétyltransférase ou NAT. L'hormone est sulfonconjugée dans le foie et se retrouve dans l'urine sous forme de 6-sulfatoxymélatonine urinaire qui peut être dosée.

La mélatonine présente un rythme circadien de très grande amplitude avec des taux très bas le jour et élevés la nuit, le pic de sécrétion se situant vers 02-03 h.

- La lumière a un double effet sur la sécrétion de la mélatonine : elle inhibe sa sécrétion pendant toute la durée d'exposition et elle est capable, selon l'heure d'exposition, de déplacer la phase (le pic) d'un certain nombre de rythmes circadiens. Ainsi l'exposition à la lumière le matin avance la phase du rythme circadien de la mélatonine et de la température par exemple. L'exposition à la lumière en fin d'après-midi ou en soirée retarde la phase des rythmes circadiens de ces variables.

- L'administration de mélatonine améliore la qualité du sommeil et permet, comme la lumière, la resynchronisation des rythmes circadiens : administrée le matin, elle retarde la phase de son propre rythme et celui de la température corporelle alors qu'administrée le jour elle avance la phase des rythmes circadiens en question. La mélatonine possède un certain nombre de propriétés pharmacologiques : elle réduit le temps de latence à l'endormissement et améliore la qualité et la durée totale du sommeil. Elle est utilisée, en milieu hospitalier, pour traiter les troubles du sommeil liés à un retard de phase, dans la maladie d'Alzheimer et chez les sujets insomniaques atteints de cécité totale.

La mélatonine est un puissant antiradicalaire.

La mélatonine reste cependant une molécule très intéressante en raison de ses nombreuses propriétés 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 [53].



Références

- [1] Touitou Y, Arendt J, Pévet P. *Melatonin and the pineal gland: from basic science to clinical applications*. Amsterdam: Elsevier; 1993.
- [2] 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**:3339-49.
- [3] Touitou Y. The effect of ageing on melatonin secretion: clinical aspects. In: Redfern P, editor. *Chronotherapeutics*. London: Pharmaceutical Press; 2003. p. 369-91.
- [4] Reppert SM, Duncan MJ, Goldman BD. Photic influences on the developing mammal. In: Ciba Foundation Symposium 117. Photoperiodism, melatonin and the pineal. London: Pittman; 1985. p. 116-28.
- [5] Carruthers M, Arguelles A, Mosovich A. Man in transit: biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet* 1976;**1**:977-80.
- [6] Daan S, Lewy AJ. Scheduled exposure to daylight: a potential strategy to reduce "jet lag" following transmeridian flight. *Psychopharmacol Bull* 1984;**20**:566-8.
- [7] Miyauchi F. Night-shifted work affects circadian rhythms of melatonin, prolactin and LH. In: Touitou Y, Arendt J, Pévet P, editors. *Melatonin and the pineal gland: from basic science to clinical application*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 383-6.
- [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**:288-92.
- [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. *Am J Physiol* 2003;**284**:R1529-R1535.
- [10] Reiter RJ. At the cutting edge. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 1991;**79**:C153-C158.
- [11] Vanecek J, Pavlik A, Illnerova H. Hypothalamic melatonin receptor sites revealed by autoradiography. *Brain Res* 1987;**435**:359-62.
- [12] Touitou Y, Haus E. *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1994.
- [13] Morgan PJ, Williams LM. Central melatonin receptors: implications for a mode of action. *Experientia* 1989;**45**:955-65.
- [14] San Martin M, Bogdan A, Touitou Y. Day-night differences in the effects of gonadal hormones on melatonin release from perfused rat pineals. Evidence of a circadian control. *Steroids* 1996;**61**:27-32.
- [15] Zhao ZY, Touitou Y. Kinetic changes of melatonin release in rat pineal perfusion at different circadian stages. Effects of corticosteroids. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;**129**:81-8.
- [16] Touitou Y. Pineal and hypothalamo-pituitary-adrenal axis: in search for interaction. In: Reiter RJ, Pang SF, editors. *Advances in pineal research: 3*. London: John Libbey; 1989. p. 241-6.
- [17] Reiter RJ. Pineal gland. Interface between the photoperiodic environment and the endocrine system. *Trends Endocrinol Metab* 1991;**2**:13-9.
- [18] Romijn HJ. The pineal, a tranquillizing organ? *Life Sci* 1978;**23**:2257-74.
- [19] Ogle TF, Kitay JJ. Effects of melatonin and an aqueous pineal extract on adrenal secretion of reduced steroid metabolites in female rats. *Neuroendocrinology* 1977;**23**:113-20.
- [20] De Fronzo RA, Roth WD. Evidence for the existence of a pineal-adrenal and a pineal-thyroid axis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1972;**70**:35-42.
- [21] Sanchez de la Peña S, Halberg F, Halberg E, Ungar F, Cornelissen G, Sanchez E, et al. Pineal modulation of ACTH 1-17 effect upon murine corticosterone production. *Brain Res Bull* 1983;**11**:117-25.
- [22] Touitou Y, Bogdan A, Auzéby A, Touitou C. Activity of melatonin and other pineal indoles on the in vitro synthesis of cortisol, cortisone and adrenal androgens. *J Pineal Res* 1989;**6**:341-50.
- [23] Ogle TF, Kitay JJ. In vitro effects of melatonin and serotonin on adrenal steroidogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;**157**:103-5.
- [24] Sanchez de la Peña S, Halberg F, Ungar F, Haus E, Lakatua D, Scheving L, et al. Circadian pineal modulation of pituitary effect on murine adrenal corticosterone production in vitro. *Brain Res Bull* 1983;**10**:559-65.
- [25] Vaughan MK, Little JC, Sabry I, Reiter RJ. Environmental and genetic factors modulate pineal-thyroid interactions in the female Syrian hamster. In: Reiter RJ, Pang SF, editors. *Advances in pineal research: 3*. London: John Libbey; 1989. p. 235-40.
- [26] Masson-Pévet M, Gauer F, Pévet P. Melatonin regulation of melatonin receptor density in the rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei. In: Touitou Y, Arendt J, Pévet P, editors. *Melatonin and the pineal gland: from basic science to clinical application*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 99-104.
- [27] Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* 1994;**309**:167.
- [28] Skene DJ, Aldhous M, Arendt J. Melatonin, jet-lag and the sleep-wake cycle. In: Home J, editor. *Sleep 88, Proceedings European Sleep Congress, Jerusalem*. Basel: Karger; 1989.
- [29] Nave R, Peled R, Lavie P. Melatonin improves evening napping. *Eur J Pharmacol* 1995;**275**:213-6.
- [30] 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**:150-4.
- [31] Gilbert SS, Van den Heuvel CJ, Dawson D. Daytime melatonin and temazepam in young adult humans: equivalent effects on sleep latency and body temperatures. *J Physiol* 1999;**514**:905-14.
- [32] Hughes RJ, Badiá P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep* 1997;**20**:124-31.
- [33] Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000;**343**:1070-7.
- [34] Brusco LI, Fainstein I, Marquez M, Cardinali DP. Effects of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. *Biol Signals Recept* 1999;**8**:126-31.
- [35] Deacon SJ, Arendt J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Biol Rhythm Res* 1995;**26**:381-2.
- [36] Touitou Y, Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int* 2000;**17**:369-90.
- [37] Reiter RJ, Tan D-X, Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuroendocrinol Lett* 2002;**23**(suppl1):3-8.
- [38] Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effects of melatonin and pineal grafting in aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;**91**:787-91.
- [39] Portela LF, Rotenberg L, Waissmann W. Self-reported health and sleep complaints among nursing personnel working under 12h night and day shifts. *Chronobiol Int* 2004;**21**:859-70.
- [40] 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 Int* 2004;**21**:899-912.
- [41] Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biol Signals Recept* 1999;**8**:90-5.
- [42] Crasnon M, Kjiri S, Colin A, Legros JJ. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004;**29**:1-2.
- [43] Touitou Y, Bogdan A, Lévi F, Benavides M, Auzéby A. Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients: relationships with tumor marker antigens. *Br J Cancer* 1996;**74**:1248-52.
- [44] Arendt J, Aldhous M, Wright J. Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment. *Lancet* 1988;**1**:772-3.
- [45] Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonin agonist and selective 5-HT_{2C} receptor antagonist in the treatment of major depressive disorders. *Encephale* 2002;**28**:356-62.
- [46] Cos S, Sanchez-Barcelo E. Melatonin inhibition of MCF-7 human breast cancer cells growth: influence of cell proliferation rate. *Cancer Lett* 1995;**93**:207-12.

- [47] Lemus-Wilson A, Kelly PA, Blask DE. Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Br J Cancer* 1995;**72**:1435-40.
- [48] Tamarkin L, Almeida OF, Danforth DN. Melatonin and malignant disease. In: Ciba Foundation Symposium 117. Photoperiodism, melatonin and the pineal. London: Pittman; 1985. p. 284-99.
- [49] Lissoni P, Barni S, Rovelli F, Brivio F, Ardizzoia A, Tancini G, 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**:185-9.
- [50] Lissoni P, Barni S, Meregalli S, Fossati V, Cazzaniga M, Esposti D, 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**:854-6.
- [51] Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night-shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;**93**:1557-62.
- [52] Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;**12**:74-7.
- [53] Touitou Y, Smolensky M, Portaluppi F. Ethics, standards and procedures in human and animal research in chronobiology. *Chronobiol Int* 2006;**23**:1083-96.

Y. Touitou, Professeur (toutitou@ccr.jussieu.fr).

Service de biochimie médicale et biologie moléculaire et INSERM U 713, Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, 91, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Touitou Y. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-025-A-10, 2008.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations