



HAL
open science

Influence de la lumière sur le processus de parturition humaine Revue de la littérature

Cornélia Gwinner

► **To cite this version:**

Cornélia Gwinner. Influence de la lumière sur le processus de parturition humaine Revue de la littérature. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01412390

HAL Id: dumas-01412390

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01412390>

Submitted on 8 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Influence de la lumière sur le processus de parturition humaine

Revue de la littérature

Présenté et publiquement soutenu devant
l'École Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée
(Directrice : Carole ZAKARIAN)

Le 29 Avril 2016

Par

GWINNER Cornélia

Née le 18 Août 1993

À Carpentras

Pour obtenir le Diplôme d'État de Sage-Femme

Directeur de Mémoire :

FRANÇOIS-BELLAN Anne-Marie

Chargée de recherche INSERM CNR2M

Influence de la lumière sur le processus de parturition humaine

Revue de la littérature

GWINNER Cornélia

née le 18 Août 1993

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme

Année Universitaire 2015-2016

- Validation session Juin 2016
 - Mention :
 - Félicitations du Jury
 - Très bien
 - Bien
 - Assez bien
 - Passable
- Validation session Septembre 2016

Visa de l'école

Influence de la lumière sur le processus de parturition humaine

Revue de la littérature

Remerciements

Je remercie ma directrice de mémoire, Anne-Marie François-Bellan, pour sa disponibilité, son esprit éclairé et ses conseils avisés.

Je remercie le docteur Michel Odent, pour avoir accompagné et soutenu ce travail du début à la fin, et pour sa passion et son combat pour l'obstétrique.

Je remercie l'équipe pédagogique de l'EU3M, notamment Pascale Hassler pour son soutien sans faille et Marie-Pierre Balzing pour ses conseils et sa rigueur.

Je remercie les sages-femmes cadres des salles de naissance des maternités de Carpentras, de l'hôpital Saint-Joseph et de l'hôpital Nord, pour avoir permis la mesure de la lumière en salle de naissance.

Je remercie le lycée Fabre de Carpentras pour le prêt du spectrophotomètre.

Je remercie mes parents, ma sœur et l'ensemble de ma famille pour leur amour et leur soutien inconditionnel depuis toujours.

Je remercie Christophe, pour son soutien et sa confiance.

Je remercie mes amies de promotion, Camille, Sophie, Lydia, Linda, Émilie, Héloïse et Margaux, sans lesquelles je n'aurais jamais survécu aux tempêtes de l'obstétrique...

Je remercie toutes les patientes et les sages-femmes du terrain pour m'avoir enseigné -au milieu des larmes, du sang, des cris, du bonheur, du méconium- ce merveilleux métier.

Sommaire

Sommaire	
Avant propos.....	1
Introduction à l'étude.....	3
Matériels et méthode.....	5
Résultats.....	8
I. Articles sélectionnés.....	8
II. Effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine.....	8
III. Effets de la mélatonine sur le processus de parturition humaine.....	14
IV. Effets de la lumière sur le processus de parturition humaine.....	18
Analyse et discussion.....	19
I. Validité interne de l'étude.....	19
II. Effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine.....	20
III. Effets de la mélatonine sur le processus de parturition humaine.....	21
IV. Effets de la lumière sur le processus de parturition humaine.....	22
V. Mesure de la lumière en salle de naissance.....	24
VI. Propositions pour la pratique clinique.....	25
Conclusion.....	27
Bibliographie.....	28
Annexes.....	33
Liste des abréviations.....	65

Avant propos

Le docteur Odent écrivait déjà en 1990 « Lorsqu'on étudie dans une école de médecine, ou dans une école de sages-femmes, on s'entraîne à répondre à certaines questions. On est entraîné aussi à éviter d'autres questions... celles-là même qu'il convient aujourd'hui de poser. Quels aspects de l'environnement peuvent inhiber la femme qui accouche, peuvent gêner le premier contact entre la mère et son bébé, peuvent gêner le début de l'allaitement ? Telle est la question clé, simple et nouvelle, qui s'impose en cette période de transition. Traduisons-la en langage médical, et même en sujet d'examen : Facteurs d'environnement inhibiteurs du processus de parturition. »

Selon lui, un environnement familial, intime, la pénombre, le silence et la présence de personnes de confiance choisies par la parturiente faciliteraient le déroulement de l'accouchement. Autrement dit, un environnement inconnu, la nudité, la lumière vive, le bruit, la séparation d'avec le conjoint, la prise en charge par des soignants inconnus risquent d'inhiber le processus de parturition et de troubler la relation mère-enfant.

En 2016, en France, force est de constater que les patientes rencontrent la personne qui les accompagnera au cours du travail et de l'accouchement le jour même ; qu'elles ont visité, au mieux, une seule fois la salle d'accouchement lors des cours de préparation à la naissance ; que les salles d'accouchement sont largement éclairées par des néons et des scialytiques ; et que le silence est difficile à obtenir à cause des multiples sonneries du monitoring, des pompes à médicaments, des scopes et des pousses seringues électriques.

Par ailleurs, si la littérature scientifique est très développée au sujet des pathologies de la périnatalité, elle traite peu de la physiologie et ne permet toujours pas de répondre à la question des facteurs d'environnement inhibiteurs du processus de parturition. Du point de vue de la sage-femme, qui doit soigner sans nuire (*Primum non nocere*), il est primordial de comprendre la physiologie de l'accouchement, afin de ne pas entraver ce processus. À l'époque de l'« evidence based medicine » ou médecine basée sur des preuves, il devient donc urgent de combler ce manque, d'où l'intérêt de ce mémoire qui se propose d'apporter une explication du mécanisme d'action de la lumière sur le processus de parturition humaine, question soulevée depuis plusieurs années par certains professionnels de santé, à partir de leur propre expérience.

Ainsi, en 1974, Frédéric Leboyer décrivait un environnement optimal pour l'accueil du nouveau-né :

« Commençons par la vue.

Faisons comme les amants : éteignons les lumières.

Qui pourrait faire l'amour éclairé par des projecteurs ?

Gardons juste ce qu'il faut pour voir ce que l'on fait, surveiller que la femme ne risque pas de se déchirer, et juger de l'état de l'enfant.

Comme l'ombre est apaisante !

La mère elle-même, goûte cette pénombre.

Ne ferme-t-on pas les yeux pour mieux écouter ? »

Et en 1996, Barbara Harper, sage-femme, rajoutait : « Durant l'accouchement, une lumière tamisée constitue l'environnement le plus agréable pour la mère et l'enfant. Elle crée une atmosphère relaxante et intime dans laquelle peut se produire un événement particulier, très personnel [...] Non seulement l'œil humain s'adapte à l'obscurité, mais les autres sens s'affinent. Les sages-femmes disent que les perceptions, en particulier le toucher, sont aiguisées dans une lumière faible. L'une d'entre elles expliquait que son attention était beaucoup plus focalisée sur la mère lorsque la pièce était sombre et silencieuse. Il lui était même plus facile de percevoir d'éventuelles modifications de sa respiration, qui sont parfois les premiers signes de détresse ou de tension. Elle pouvait alors parler avec elle et l'aider à se détendre. »

Ainsi, une lumière douce au cours de l'accouchement serait bénéfique à la mère, au nouveau-né mais aussi au soignant.

Introduction

Dans le contexte actuel de médicalisation de l'accouchement (péridurale, ocytocine de synthèse, immobilité des parturientes, expulsion en position gynécologique...) les projets de naissance imaginés par les futurs parents sont de plus en plus nombreux. Une des demandes les plus courantes est le souhait d'une lumière douce et tamisée.

Par ailleurs, selon certaines sages-femmes expérimentées, l'accouchement se déroule plus facilement dans un environnement familial, intime et dans l'obscurité. Un environnement lumineux pourrait même perturber le processus physiologique du travail (Odent M, 2011). À l'heure où les salles de naissances sont éclairées par des néons et des scialytiques et où des appareils courants (télévisions, ordinateurs, téléphones portables) sont de puissantes sources lumineuses, il est légitime de se demander si ces expériences, ces intuitions, ont un fondement scientifique : la lumière peut-elle avoir une influence sur le processus de parturition humaine ?

En effet, une meilleure connaissance de l'action de la lumière sur le processus de parturition pourrait permettre une adaptation simple et peu coûteuse des conditions lumineuses en salle de naissances, par les sages-femmes.

Chez les mammifères, il existe une répartition circadienne des naissances ; par exemple, les rongeurs mettent bas préférentiellement le jour ; les primates, la nuit (Olcese, 2012).

Une étude chez le rat *in vivo* (Takayama et al, 2003) a montré que cette rythmicité était effacée par une ablation de la glande pinéale (suppression de la mélatonine endogène) et rétablie par une administration de mélatonine en soirée (imitant la sécrétion physiologique) : cette étude supposait donc un rôle clé de la mélatonine dans le déterminisme de la parturition chez le rat. De plus, l'étude de Ayar et al. (2001) a montré que la mélatonine inhibait les contractions utérines spontanées et induites par de l'ocytocine de synthèse chez les rates, *in vitro*.

L'étude de Ducsay et Yellon (1991), a montré une augmentation nocturne de la contractilité utérine, en corrélation avec le rythme circadien de la mélatonine, chez les femelles macaques en fin de gestation, *in vivo*.

Il faut préciser que si la naissance a lieu le jour chez les rongeurs et la nuit chez les primates, la sécrétion de mélatonine est toujours nocturne. Selon Olcese J. (2012), ceci est dû au fait que la mélatonine présente une action antagoniste de l'ocytocine chez les uns (et donc tocolytique), alors que son action est synergique avec l'ocytocine chez les autres (et donc utérotonique).

La mélatonine est donc une hormone présente chez tous les mammifères et synthétisée par la glande pinéale via une enzyme (la N-acétyl-transférase), dont l'activité est élevée pendant la phase d'obscurité. La mélatonine est sécrétée selon un rythme circadien, avec des taux bas pendant la journée et jusqu'à 10 fois plus élevés la nuit, le pic de sécrétion se situant vers 2-3h du matin. Le cycle lumière-obscurité est le principal synchroniseur de l'hormone : la lumière inhibe la sécrétion de mélatonine (Lewy et al., 1980) pendant toute la durée d'exposition et est capable de déplacer le pic selon l'heure d'exposition (Touitou, 2008).

La lumière se définit par la portion du spectre électromagnétique à laquelle l'œil humain est sensible, c'est-à-dire les longueurs d'onde comprises entre 400 et 800 nm. Son action sur la sécrétion de mélatonine dépend de son intensité (lux), de son spectre (nm) ainsi que de la durée d'exposition.

Chez l'Homme, plusieurs études ont montré que dans un contexte de naissances peu médicalisées, il existait une rythmicité de la mise en travail (survenant plus fréquemment la nuit, avec un pic autour de 2-3h du matin) et de l'expulsion (survenant plus fréquemment en fin de nuit ou pendant la matinée) (Charles, 1953 ; Varea et Fernandez-Cerezo, 2014). Cette rythmicité présente un profil similaire à celui de la sécrétion de la mélatonine.

Par ailleurs, le processus de mise en travail n'est pas clairement élucidé chez l'Homme, plusieurs théories (hormonales, mécanique, immunologique et placentaire) ont été proposées (Ceccaldi et al., 2013). De multiples facteurs semblent donc jouer un rôle dans le déterminisme du travail. La mélatonine pourrait être un facteur de temporalité dans le déclenchement du travail.

Ces données permettent de formuler une hypothèse selon laquelle il existerait un lien entre lumière, mélatonine et parturition chez l'Homme.

La question de recherche qui s'est dégagée est la suivante : en quoi l'environnement lumineux influence-t-il le processus de parturition humaine au moment de l'accouchement ?

L'objectif principal de cette étude est d'identifier les mécanismes physiologiques par lesquels la lumière agit sur le processus de parturition humaine. Cet objectif se scinde en deux sous-objectifs :

- Identifier les mécanismes physiologiques par lesquels la lumière agit sur la sécrétion de mélatonine, ainsi que les caractéristiques de cette lumière.
- Identifier les mécanismes physiologiques par lesquels la mélatonine agit sur le processus de parturition humaine.

Matériels et méthode

La revue de la littérature s'est présentée comme une méthode de choix afin de répondre à l'objectif de recherche qui était d'identifier les mécanismes physiologiques par lesquels la lumière agit sur le processus de parturition humaine.

Les banques de données médicales Medline, EM Premium et la Cochrane Library ainsi que les banques de données de littérature grise BDSP et SIGLE (Open Grey) ont été consultées. Une recherche de proche en proche a également été réalisée afin de rendre la recherche la plus exhaustive possible.

La recherche bibliographique a inclu tous les articles jusqu'à 2015 inclu.

Trois thésaurus ont été formulés afin de répondre à l'objectif principal et aux deux sous-objectifs de recherche.

Le premier sous-objectif était d'identifier les mécanismes physiologiques par lesquels la lumière agit sur la sécrétion de mélatonine. Les mots-clés utilisés ont été : **light AND melatonin NOT sleep NOT cancer NOT disease**.

Le deuxième sous-objectif était d'identifier les mécanismes physiologiques par lesquels la mélatonine agit sur le processus de parturition. Les mots-clés utilisés ont été : **melatonin AND (parturition OR oxytocin OR labor, obstetric OR delivery, obstetric OR uterus)**.

Le troisième thésaurus recherchait des articles faisant un lien direct entre la lumière et le processus de parturition humaine. Les mot-clés utilisés ont été : **light AND (parturition OR oxytocin OR labor, obstetric OR delivery, obstetric OR uterus)**.

Les combinaisons de mots-clés utilisées pour les différentes bases de données sont détaillées en annexe I.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Articles traitant des mécanismes physiologiques par lesquels la lumière agit sur la sécrétion de mélatonine, ainsi que des caractéristiques de cette lumière pour le premier sous-objectif.
- Articles traitant des mécanismes physiologiques par lesquels la mélatonine agit sur le processus de parturition humaine pour le second sous-objectif.
- Articles traitant de l'espèce humaine.
- Articles parus jusqu'en 2015 inclu.

- En langue anglaise ou française.

Les critères de non inclusion ont été les suivants :

- Articles traitant du travail de nuit, de la vigilance, des compétences cognitives, du syndrome de décalage horaire, des troubles du sommeil, des troubles psychiatriques et du cancer.
- Articles ne traitant pas de l'espèce humaine.
- Parus après 2015.
- Articles rédigés dans une autre langue que l'anglais ou le français.
- Revues de la littératures.

Pour chaque thésaurus, les listes d'articles obtenues ont été croisées. Chaque article a ensuite été soumis à une grille de sélection (ANAES 2000, annexe II), et ainsi retenu ou rejeté en fonction de son titre, de son résumé et de ses principaux résultats. Les étapes de sélection des articles sont résumées dans la figure 1.

Ensuite, afin d'analyser leur qualité, les articles sélectionnés ont été soumis à une grille de lecture standardisée adaptée (ANAES, 2000) du Critical Appraisal Worksheet (Université de Newcastle, Australie, annexe III) selon :

- L'objectif de l'étude
- Le protocole utilisé (type d'étude)
- Les caractéristiques de la population à l'étude
- Les facteurs étudiés (ou critères de jugement)
- Les résultats et l'analyse statistique
- Les principaux biais
- Les conclusions de l'auteur

Pour chaque critère, 3 questions ont été posées :

- Le critère est-il traité dans l'article ?
- Est-il abordé de manière correcte ?
- Si le critère est absent ou abordé de manière incorrecte, la validité de l'étude est-elle menacée ?

Enfin, le niveau de preuve de chaque article a été établi selon le guide d'analyse de la littérature de l'ANAES (annexe IV).

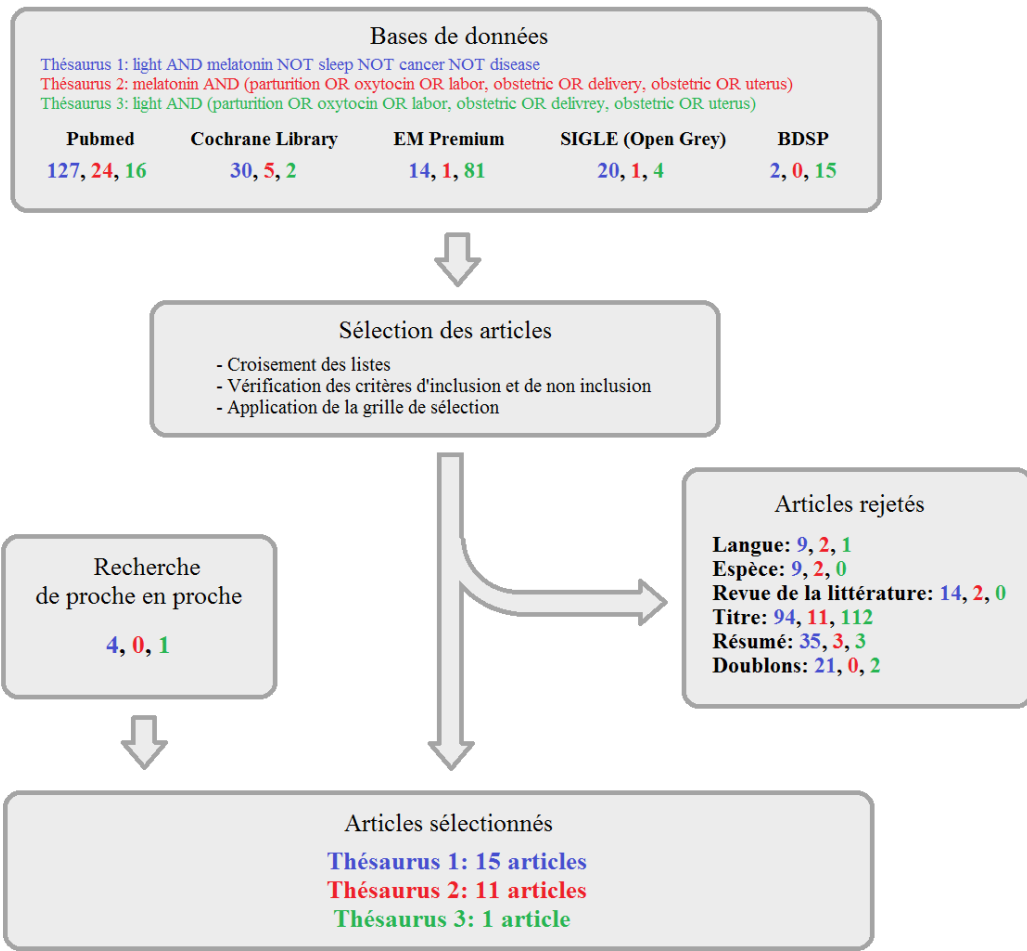


Figure 1 : Diagramme de flux : sélection des articles. Les thésaurus 1 (en bleu), 2 (en rouge) et 3 (en vert), sont soumis aux 5 bases de données.

Résultats

I. Articles sélectionnés

Au total, 27 articles ont été sélectionnés et analysés.

Pour le premier thésaurus, traitant des effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine, 15 articles ont été sélectionnés dont 14 études comparatives, non randomisées, réalisées *in vivo* et une étude observationnelle réalisée *in vivo* et *in situ*.

Pour le deuxième thésaurus, traitant des effets de la mélatonine sur le processus de parturition humaine, 11 articles ont été sélectionnés, dont un essai croisé randomisé en double aveugle, 4 études comparatives randomisées *in vivo*, 6 études comparatives, non randomisées *in situ* et/ou *in vitro*.

Pour le thésaurus, traitant de l'action de la lumière sur le processus de parturition humaine, une seule étude comparative non randomisée *in vivo*, a été sélectionnée, provenant d'une revue de la littérature.

Les articles sont classés par sous-objectif et présentés dans des tableaux selon : le titre, la date, l'auteur, l'objectif de l'étude, le type d'étude, les caractéristiques de la population à l'étude, les facteurs étudiés (ou critères de jugement), l'analyse statistique, les principaux résultats, les conclusions de l'auteur, le niveau de preuve (NP) et l'impact factor (IF) de la revue.

Les fiches de lecture précisant l'analyse complète de chaque article sont présentées en annexe (annexes V à XXXI).

Les principaux résultats ont été résumés afin de dégager la tendance générale des articles.

II. Effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine

Les 15 articles traitant des effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine ont été classés en fonction de leur objectif principal. Ces articles traitent des caractéristiques de la lumière (spectre lumineux, température de couleur, éclairage, polarisation, durée d'exposition), des conditions lumineuses antérieures à l'exposition ainsi que du mécanisme d'action par lequel la lumière agirait sur la sécrétion de mélatonine.

II.1. Le spectre lumineux et la température de couleur

L'ensemble des longueurs d'onde appartenant au spectre du visible (380-780 nm) supprime la mélatonine sanguine nocturne. La région du spectre 446-477 nm (lumière bleue) est significativement plus efficace pour supprimer la mélatonine.

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Sensitivity of the human circadian system to short wavelength (420 nm) light Brainard et al. 2008	Quantifier la sensibilité à la lumière monochromatique de 420 nm, de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale humaine.	Études comparatives non randomisées, <i>in vivo</i> . (1) Étude dose-réponse (2) Étude comparative 420-460 nm	Sujets en bonne santé, âgés de 24,5 ± 0,6 ans. Pop. 1 (n = 8) : 5 femmes, 3 hommes. Pop. 2 (n = 18) : 9 femmes, 9 hommes.	(1) Irradiance lumineuse, concentration en mélatonine (MTc). (2) Longueur d'onde, concentration en mélatonine.	- Test <i>t</i> de Student apparié. - One-way ANOVA, suivie d'un test <i>post hoc</i> de Fisher avec $\alpha=0,05$. - Coefficient de corrélation.	(1) Une suppression de la mélatonine pour la lumière monochromatique de 420 nm de longueur d'onde a été montrée, avec une irradiance supérieure ou égale à 11 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. (2) La lumière avec une longueur d'onde de 460 nm est significativement plus efficace que la lumière avec une longueur d'onde de 420 nm pour supprimer la mélatonine ($p<0,04$).	La lumière de longueur d'onde 420 nm diminue la mélatonine de manière moins efficace que la lumière de longueur d'onde de 460 nm.	2 3,229
Effects of short wavelength control in polychromatic light sources on nocturnal melatonin secretion Kozaki et al. 2008	Étudier les effets de la lumière avec différentes températures de couleurs (en contrôlant les faibles longueurs d'onde) sur la sécrétion de mélatonine.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	12 hommes volontaires, âgés de 19 à 23 ans.	- MTc salivaire. - Température de couleur de la stimulation lumineuse. - Temps.	- Two-way ANOVA, avec Huynh-Feldt ϵ correction. - Test <i>t</i> multiple, avec Bonferroni correction.	La lumière avec une température de couleur (5000 K) élevée diminue la concentration salivaire en mélatonine par rapport au contrôle, de manière significative. Il n'y a pas de différence significative pour les température de couleur de 2000 et 3000 K par rapport au contrôle.	Plus la température de couleur est élevée (et plus le spectre de lumière bleue est représenté), plus l'inhibition de sécrétion de mélatonine semble être importante.	2 2,026
An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans Thapan et al. 2001	Étudier la sensibilité de la suppression de mélatonine à différents spectres lumineux.	Études comparatives non randomisées, <i>in vivo</i> .	22 sujets, 18 hommes, 4 femmes, âgés de 18 à 45 ans.	- Irradiance lumineuse (5 à 8 irradiances de 0,70 à 65,0 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$) - Longueur d'onde (424, 456, 472, 496, 520, 548 nm) - MTc plasmatique.	Modélisation des données (modèle logistique à 4 paramètres ; polynôme du troisième degré).	Pour chaque longueur d'onde, la suppression de mélatonine plasmatique augmente avec l'augmentation de l'irradiance. Les longueurs d'onde comprises entre 420 et 480 nm, avec un pic à 459 nm sont les plus efficaces pour supprimer la mélatonine.	Le spectre d'action de suppression de la mélatonine est différent des spectres connus, agissant sur les bâtonnets et les cônes. Cela soutient l'hypothèse de l'existence d'un photopigment (opsine), sensible aux longueurs d'onde courtes, chez l'Homme.	2 4,38
Action spectrum for melatonin regulation in humans : evidence for a novel circadian photoreceptor Brainard et al. 2001	Caractériser les longueurs d'onde auxquelles le système photorécepteur responsable des rythmes circadiens chez l'Homme est sensible. Établir le spectre lumineux qui agit sur la suppression de mélatonine.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	Sujets en bonne santé, âgés de 18 à 30 ans, 37 femmes et 35 hommes.	- MTc (pg/mL) - Longueurs d'onde (nm) - Irradiance ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$) - Densité de photons (photons/cm ² /sec)	- Test <i>t</i> de Student apparié. - One-way ANOVA suivie d'un test <i>post hoc</i> de Scheffe. - Coefficient de corrélation de Pearson.	Pour chaque longueur d'onde, une courbe sigmoïde de la suppression en mélatonine en fonction de la fluence a été montrée. La mélatonine diminue lorsque la fluence augmente. La région de longueurs d'onde de 446 à 477nm a été identifiée comme la plus efficace pour la suppression de mélatonine.	Le spectre d'action correspond avec un modèle d'opsines, suggérant l'existence chez l'Homme d'un photo-pigment particulier, responsable de la suppression de la mélatonine, et distinct des cônes et des bâtonnets (nécessaires à la vision).	2 6,908

Tableau 1 : Quatre articles traitant des effets de spectres lumineux différents sur la mélatonine sanguine. Les fiches de lecture correspondant à ces articles sont présentées en annexes V, VI, VII et VIII.

II.2. L'éclairément

Ces articles montrent une relation dose-réponse entre l'intensité de l'éclairément nocturne et la suppression de mélatonine. Le seuil inférieur d'éclairément (nécessaire à une suppression de mélatonine) et le seuil supérieur (suppression de la mélatonine jusqu'à des concentrations diurnes) varient en fonction de la durée de l'exposition lumineuse.

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Sensitivity of human circadian pacemaker to nocturnal light : melatonin phase resetting and suppression Zeitzer et al. 2000	Évaluer les réponses de la sécrétion de mélatonine et du système circadien humain à des expositions lumineuses nocturnes (différents éclairéments).	Étude comparativ non randomisée, <i>in vivo</i> .	23 adultes en bonne santé, âgés de 18 à 44 ans, hommes et femmes.	- MTc. plasmatique. - Retard de phase. - Temps. - Éclairément.	- Trapezoidal method - Power, cube root, log, three and four parameter logistic models - Analyse de régression non-linéaire - Coefficient corrélation.	- Les concentrations plasmatiques en mélatonine sont diminuées et la phase du rythme circadien déplacée, de manière dose (éclairage)-dépendante (courbes d'allures sigmoïdes). - Pour l'exposition lumineuse de 6h30, le modèle prédit une demie-réponse maximale (retard de phase de 3h) pour un éclairément de 80 à 160 lux, et une demie-réponse maximale (suppression de 50 % de mélatonine) pour un éclairément de 50 à 130 lux.	De petits changements dans l'exposition lumineuse, tard dans la soirée, peuvent significativement affecter les concentrations sanguines en mélatonine et entraîner un retard de phase.	2 4,38
Human melatonin suppression by light is intensity dependent McIntyre et al. 1989	Étudier les effets de 5 éclairéments lumineux (200 ; 350 ; 500 ; 1000 et 3000 lux) sur les concentrations nocturnes en mélatonine.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	13 sujets volontaires, 9 hommes, 4 femmes, âgés de 25,1±6,4 ans.	- MTc. - Temps. - Éclairément.	One-way ANOVA, suivie du test <i>post hoc</i> de Newman-Keuls.	- Les pourcentages de suppression de mélatonine après 1h d'exposition lumineuse sont 71 % (3000 lux), 67 % (1000 lux), 44 % (500 lux), 38 % (350 lux) (différences significatives) et 16 % (200 lux) (NS). - Une relation dose-réponse claire a été retrouvée : les données se répartissaient sur une courbe d'allure sigmoïde.	- Il existe une relation dose-réponse entre l'intensité de l'éclairément et la suppression de mélatonine. - Un éclairément de 1000 lux à 00h00 peut ramener la MTc à un niveau diurne. Un éclairément de 350 lux est suffisant pour produire une diminution significative de la MTc après 1h d'exposition, à 00h00.	2 7,304
Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulfatoxy melatonin by bright and dim light in man Bojkowski et al. 1987	Étudier les effets de différentes intensités lumineuses sur la suppression nocturne de mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine chez l'Homme.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	5 hommes volontaires, en bonne santé, âgés de 18 à 28 ans.	- Concentration en mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine. - Temps. - Intensité de la stimulation lumineuse.	- Two-way ANOVA. - Test de Student.	La lumière douce (300 lux) et la lumière vive (2500 lux) diminuent les concentrations en mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine plasmatiques (p<0,05 et p<0,01) en comparaison avec l'obscurité (<1 lux) à 01h00, 01h15 et 01h30 (pour la mélatonine) et à 01h15, 01h30 et 02h00 (pour la 6-sulfatoxy mélatonine).	- La lumière douce (300 lux) et la lumière vive (2500 lux) diminuent significativement les concentrations plasmatiques de mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine, la nuit, chez l'Homme. - L'importance de cette diminution est liée à l'intensité de la lumière.	2 2,145
Effects of light on melatonin production Boyce et al. 1987	Étudier l'efficacité de différentes intensités lumineuses dans la diminution de la mélatonine sanguine.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	10 sujets volontaires (5 hommes et 5 femmes), en bonne santé, âgés de 32,6 ans en moyenne.	- MTc. - Temps. - Intensité lumineuse (1000 ; 1500 ; 2000 et 2500 lux).	- Analyse de variance. - Bonferroni decision rule.	- Les concentrations plasmatiques en mélatonine diminuent lors de l'exposition lumineuse (pour les 4 intensités testées), avec la concentration la plus basse à la fin des 2h d'exposition. - Aucune intensité testée ne diminue la mélatonine à des concentrations plasmatiques diurnes.	- La lumière vive artificielle inhibe la production de mélatonine. - Une intensité lumineuse de 2500 lux ne diminue pas la mélatonine plasmatique à des niveaux diurnes.	4 9,247

Tableau 2 : Quatre articles traitant des effets d'éclairéments différents sur la sécrétion de mélatonine sanguine. Les fiches de lecture correspondant à ces articles sont présentées en annexes IX, X, XI et XII.

II.3. Polarisation de la lumière

Il n'y a pas de différence significative entre les lumières polarisée et non-polarisée pour la diminution nocturne de mélatonine plasmatique.

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
The effect of polarized versus nonpolarized light on melatonin regulation in humans Brainard et al. 2000	Comparer les effets de la lumière polarisée versus non polarisée, sur la sécrétion de mélatonine, chez l'Homme.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	6 sujets, 4 hommes et 2 femmes, âgés de 25±1 ans, en bonne santé.	- Lumière polarisée ou non polarisée. - Éclairement. - Concentrations sanguines en mélatonine.	- One-factor et two-factor ANOVA. - Test de comparaison <i>post hoc</i> de Scheffé. - Test <i>t</i> de Student apparié, bilatéral.	Comparées avec le contrôle, les lumières polarisées et non polarisées entraînent une diminution de la mélatonine plasmatique pour chaque éclairage à partir de 40 lux ($p < 0,03$ à $p < 0,0001$).	- Les yeux et le système circadien humains sont sensibles à la lumière polarisée. - Le stimulus lumineux de lumière polarisée ou supprime le pic nocturne la mélatonine plasmatique de manière dose-dépendante, sans différence significative avec la lumière non polarisée.	2 2,287

Tableau 3 : Un article traitant de l'effet de la polarisation de la lumière sur la sécrétion de mélatonine sanguine. La fiche de lecture correspondant à cet article est présentée en annexe XIII.

II.4. La durée d'exposition lumineuse

Une exposition de 15 min à la lumière vive en début de nuit inhibe la sécrétion de mélatonine de manière significative.

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Effect of a 15 minute light pulse on nocturnal serum melatonin levels in human volunteers Petterborg et al. 1991	Étudier les effets d'une exposition nocturne, de courte durée, à une lumière vive, sur la courbe de sécrétion de mélatonine, chez des humains volontaires, en bonne santé.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	Sujets volontaires, en bonne santé. Pop. 1 (n = 5) : 2 femmes, 3 hommes. Pop. 2 (n = 8) : 5 femmes, 3 hommes.	- MTc. - Concentration en cortisol. - Temps. - Présence ou absence de stimulation lumineuse.	- Test <i>t</i> apparié. - Wilcoxon rank-sum test. - Mann-Whitney U test.	- Une courte exposition (15 min) à une lumière vive (350 cd/m²), en début de nuit, entraîne une inhibition significative, transitoire, de l'augmentation nocturne des concentrations sanguines en mélatonine. - Cette exposition n'a pas d'effet sur le rythme de sécrétion du cortisol.	Une courte exposition (15 min) à une lumière vive au cours de la nuit, entraîne une diminution transitoire des concentrations sanguines en mélatonine, chez l'Homme.	2 7,304

Tableau 4 : Un article traitant de la durée de l'exposition lumineuse sur la concentration sanguine en mélatonine. La fiche de lecture correspondant à cet article est présentée en annexe XIV.

II.5. Les conditions lumineuses antérieures

La suppression de mélatonine par le stimulus lumineux est plus importante après plusieurs jours de faible exposition à la lumière (hiver, conditions artificielles).

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Less exposure to daily ambient light in winter increases sensitivity of melatonin to light suppression Higuchi et al. 2007	Étudier l'impact des différences saisonnales sur la suppression de la sécrétion de mélatonine induite par une exposition lumineuse nocturne.	Études comparatives non randomisées <i>in vivo</i> .	10 hommes, âgés de 21,9±1,2 ans, en bonne santé, vivant à Akita pendant au moins une année.	- Saison. - Horaire. - Éclaircissement. - MTc salivaire.	- Two-way ANOVA. - Tests <i>t</i> appariés.	- La lumière ambiante totale à laquelle les sujets sont exposés est significativement plus basse en hiver (229,6*10 ³ lux) qu'en été (546,2*10 ³ lux). - L'amplitude de sécrétion de mélatonine est significativement plus élevée l'hiver que l'été. - Le pourcentage de suppression de mélatonine après 2h d'exposition lumineuse est plus important en hiver (66,6±18,4%) qu'en été (37,2±33,2%) (p<0,01).	La faible exposition à la lumière en hiver augmente la sensibilité des sujets à la suppression de mélatonine par l'exposition lumineuse nocturne.	2 4,35
Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans Jasser et al. 2006	Tester l'hypothèse selon laquelle une adaptation à la lumière douce préalable inhiberait la suppression de mélatonine due à l'exposition à une lumière vive mono-chromatique, chez des sujets humains en bonne santé.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	2 groupes de 8 sujets, chacun composé de 3 hommes et 5 femmes, âgés de 18 à 30 ans, en bonne santé générale et oculaire.	- Temps. - Conditions lumineuses. - MTc.	- Two-way ANOVA. - Test <i>t</i> de Student, apparié bilatéral. - Ajustement sur les groupes contrôles.	- La lumière douce (18 lux) ne supprime pas la mélatonine. - Les pourcentages de suppression de mélatonine sont significativement plus élevés (46%) après l'exposition à la lumière monochromatique de 460 nm de longueur d'onde lorsque les sujets sont restés au préalable dans le noir, par rapport aux sujets qui sont restés dans la lumière douce.	Le photo-récepteur du système circadien humain pourrait moduler sa sensibilité, en fonction des conditions lumineuses préalables à l'exposition à la lumière vive.	2 3,229
The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans Hébert et al. 2002	Étudier l'impact de l'histoire de l'exposition lumineuse antérieure sur la sensibilité à la lumière (évaluée par l'ampleur de la suppression de mélatonine), chez l'Homme.	Étude comparative croisée, non randomisée, <i>in vivo</i> .	12 sujets en bonne santé, 6 hommes, 6 femmes, âgés en moyenne de 25,5 ± 6,4 ans.	- Exposition lumineuse préalable. - MTc.	- ANOVA. - Test <i>t</i> apparié.	La diminution de la mélatonine nocturne est statistiquement plus importante après une semaine avec de la lumière douce comparée à une semaine avec de la lumière vive (53 vs. 41%).	Cette étude suggère que la sensibilité du système circadien à la lumière peut être affectée par un changement récent dans l'histoire lumineuse.	2 7,304
Melatonin suppression in human subjects by bright and dim light in Antarctica : time and season-dependent effects Owen et al. 1992	Étudier les variations saisonnales de sensibilité aux stimuli lumineux de la sécrétion en mélatonine, grâce aux larges variations de lumière naturelle en Antarctique.	Études comparatives, non randomisées, <i>in vivo</i> .	9 hommes faisant partie du personnel de la base, en bonne santé, âgés de 26,6±1,2 ans.	- Saison. - Éclaircissement. - Horaire de stimulation lumineuse. - MTc plasmatique.	- One-way ANOVA. - Test <i>t</i> non apparié.	- Le début de sécrétion nocturne en mélatonine a lieu 1h plus tôt en été qu'en hiver. - Les pourcentages de suppression de mélatonine sont significatifs pour la lumière douce et la lumière vive à 02h00 et à 06h00 en hiver. - Les pourcentages de suppression de mélatonine ne sont significatifs que pour la lumière vive à 02h00 en été.	La suppression en mélatonine est plus efficace l'hiver en fin de nuit notamment avec la lumière douce.	4 2,026

Tableau 5 : Quatre articles traitant des conditions lumineuses antérieures sur la sécrétion de mélatonine sanguine. Les fiches de lecture correspondant à ces articles sont présentées en annexes XV, XVI, XVII et XVIII.

II.6. Le mécanisme d'action

Peu d'articles traitant du mécanisme d'action par lequel la lumière agit sur la sécrétion de mélatonine chez l'Homme ont été retrouvés. L'article ci-dessous ainsi que les articles de Taphan et al. 2001 et Brainard et al. 2001 soutiennent l'hypothèse d'une action de la lumière sur les noyaux suprachiasmatiques via un photopigment : la mélanopsine.

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
A novel human opsin in the inner retina Provencio et al. 2000	Identifier le gène codant pour la mélanopsine et son expression anatomique chez l'Homme et les comparer avec le gène codant pour la mélanopsine chez la souris et l'expression anatomique chez la souris et le primate.	Études observationnelle, <i>in vitro</i> et <i>in situ</i> . (1) Clonage de mélanopsine humaine. (2) RT-PCR (3) Clonage de mélanopsine de souris. (4) Hybridation <i>in situ</i> .	- ADN humain total issu de la banque d'ADN Clontech (1) (2). - ADN humain isolé de tissu issu de la banque National Disease Research Interchange (2). - ADNc de souris (3). - Tissu oculaire de souris et de primate (4).	(1) Séquence nucléotidique. (2) Présence ou absence de mélanopsine. (3) Similitudes et différences entre les ADN comparés. (4) Localisation de la mélanopsine.	Pas d'analyse statistique.	(1) Le gène humain codant pour la mélanopsine est localisé sur le chromosome 10q22. Sa séquence nucléotidique a été déterminée. La structure de ce gène diffère significativement des autres opsines humaines. (2) La RT-PCR sur 26 sites anatomiques humains montre que la mélanopsine humaine est exprimée uniquement dans l'oeil. Elle est notamment absente de la glande pinéale, de l'utérus et du placenta. (3) L'alignement des ADNc humain et de souris montre une similitude de 86 % pour les domaines « loop » et transmembranaires. (4) Répartition de la mélanopsine dans l'œil de primate et de souris : hauts niveaux dans l'inner nuclear layer et le photoreceptor layer et faible niveaux dans le ganglion cell layer.	La mélanopsine pourrait être le photopigment responsable de la régulation circadienne chez les mammifères.	2,4 6,908

Tableau 6 : Un article traitant du mécanisme d'action de la lumière sur le système circadien. La fiche de lecture correspondant à cet article est présentée en annexe XIX.

III. Effets de la mélatonine sur le processus de parturition humaine

III.1. Concentrations en mélatonine au cours de la parturition

Les concentrations sanguines en mélatonine varient selon leur rythme circadien au cours de la parturition humaine. Les concentrations sanguines en mélatonine sont significativement supérieures lors d'accouchements par voie basse comparés à des accouchements par césarienne (au cours et en dehors du travail).

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Melatonin concentration in umbilical cord blood depends on mode of delivery Bagci et al. 2011	Évaluer la concentration en mélatonine (MTc) dans le sang du cordon selon l'heure et le mode d'accouchement	Étude comparative prospective, non randomisée in vivo.	310 nouveaux-nés (prématurés et à terme, filles et garçons, nés par AVB ou césarienne, le jour ou la nuit).	- MTc OA / OV - AG - Heure de la naissance : jour / nuit - Césarienne / AVB - Facteurs de stress	- Test de Mann Whitney - Coefficient de corrélation de Pearson - Régression linéaire	- MTc OA et OV : différence NS - MTc et AG : pas de corrélation - MTc nuit > MTc jour* - Facteurs de stress : pas de lien avec MTc - MTc AVB > MTc césarienne*	Les MTc ombilicales artérielles et veineuses sont significativement liées au mode de naissance.	2 2,02
Serum and amniotic fluid melatonin during human labor Kivelä et al. 1989	Évaluer une association potentielle entre le travail obstétrical et la MTc dans le sang et le LA dans l'espèce humaine.	Études comparatives non randomisées, in vivo.	- Parturientes à terme - Femmes enceintes ayant une césarienne programmée - Parturientes en début de travail - Femmes non enceintes	- Heure - Dilatation cervicale - MTc dans le sang - MTc dans le LA	- Test de Wilcoxon - Variance - Covariance - Corrélation linéaire	- Les MTc sanguines au cours de l'accouchement suivent un rythme circadien semblable à celui des femmes non enceintes. - MTc LA et sang corrélées* - Liens NS entre MTc sanguine et dilatation cervicale, déclenchement et césarienne.	Le seul facteur corrélé à la sécrétion de mélatonine au cours de l'accouchement, dans l'espèce humaine est l'heure.	2 6,43
Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition Mitchell et al. 1979	Mesurer les MTc dans le sang maternel et ombilical autour du moment de la naissance.	Étude comparative non randomisée, in vivo.	- 33 femmes en fin de grossesse (34-43SA) - 14 femmes en travail < 37SA - 19 femmes en travail 37-43SA - Sang du cordon après AVB 37-43SA (n=9) - Sang du cordon après césarienne 37-43SA (n=7)	- MTc - AG - Pendant le travail / en dehors du travail - Mode d'accouchement : AVB / césarienne	- Test de Mann Whitney - Test de Wilcoxon	- MTc pdt travail 37-43SA > MTc fin de grossesse * - MTc sang du cordon > MTc sang maternel pendant le travail* - MTc OV AVB > Mtc OA AVB* - MTc OV césarienne < MTc OA césarienne* - MTc veine ombilicale AVB et césarienne NS	Modification des MTc dans le sang maternel et fœtal au cours de la parturition.	2 3,76
Melatonin in amniotic fluid during human parturition Mitchell et al. 1978	Identifier l'existence de mélatonine et les modifications de sa concentration dans le LA au cours de la parturition humaine.	Étude comparative non randomisée, in vivo.	- 33 femmes à terme et en travail spontané : amniotomie - 34 femmes à terme et non en travail : amniotomie - 9 femmes à terme, non en travail : amniocentèse	- MTc dans le LA - En travail / non en travail - Dilatation cervicale pour les femmes en travail.	- Test de Mann-Whitney - Coefficient de corrélation de Spearman.	- Présence de mélatonine dans le LA en fin de grossesse. - MTc amniotomie pdt travail > MTc amniotomie en dehors du travail > amniocentèse * - MTc et AG : corrélation NS - Dilatation et MTc : corrélation NS	- Présence de mélatonine à des concentrations mesurables dans le LA. - MTc pdt le travail > MTc en dehors du travail.	4 3,76

Tableau 7 : Quatre articles traitant des concentrations sanguines en mélatonine au cours du travail. Les fiches de lecture correspondant à ces articles sont présentées en annexes XX, XXI, XXII et XXIII.

Légende : MT = mélatonine ; MTc = concentration en mélatonine ; OA = artère ombilicale ; OV = veine ombilicale ; NS = non significatif ; * = différence significative ; AG = âge gestationnel ; AVB = accouchement par voie basse ; LA = liquide amniotique.

III.2. Mécanisme d'action de la mélatonine sur le processus de parturition humaine

Au niveau du cerveau, une colocalisation du récepteur MTR1 à la mélatonine et des neurones à ocytocine dans les noyaux para-ventriculaires et supra-optiques a été montrée. De plus la mélatonine (exogène) à des concentrations physiologiques stimule la libération de l'ocytocine.

Au niveau de l'utérus, une expression fonctionnelle des récepteurs MTR1 et MTR2 à la mélatonine dans les cellules myométriales chez les femmes enceintes a été montrée. Par ailleurs, la mélatonine agit en synergie avec l'ocytocine pour entraîner les contractions du myomètre *in vitro* d'une part par une action sur l'appareil contractile cellulaire (actine et myosine) et d'autre part en augmentant la communication intercellulaire (jonctions gap).

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Melatonin sensitizes human myometrial cells to oxytocin in a protein kinase Ca/extracellular-signal regulated kinase-dependent manner Sharkey et al. 2010	Déterminer la voie de signalisation à l'origine des effets de la mélatonine sur la contractilité, et le mécanisme de contractilité des cellules hTERT.	Études comparatives non randomisées, <i>in vitro</i> . (1) Immuno-blotting et immuno-precipitation (2) Myometrial cell contractility assay (3) IP3 turnover assay (4) PKC activity assay	Cellules hTERT	(1) Présence / absence de : P-MLC ; MLC ; P-PKC α / β ; actin ; P-caldesmon ; caldesmon ; P-Erk1/2 ; Erk1/2. (2) Contractilité des cellules hTERT. (3) IP3 turnover et IP total turnover. (4) Activité de la PKC.	- Expériences répétées au minimum 3 fois. - One way ANOVA suivi d'un test <i>post hoc</i> de Bonferroni.	(1) (2) Les effets de la mélatonine sur la contractilité et sur la phosphorylation de la MLC ne sont pas dépendants de la voie de signalisation de la Rho kinase, ni de l'inhibition de la MLCP. (1) (3) (4) La mélatonine active la PKC α dans les cellules musculaires lisses du myomètre humain. (4) Le traitement par mélatonine augmente la phosphorylation de Erk1/2 et de la caldesmone.	- La mélatonine sensibilise les cellules myométriales aux signaux pro-contractiles <i>in vitro</i>, via l'activation de la voie de signalisation PLC/IP3/DAG. - Cette voie active spécifiquement la PKCα et Erk1/2, ce qui permet la phosphorylation de la caldesmone. - Enfin, la caldesmone augmente la disponibilité de l'actine pour interagir avec la myosine et entraîner des contractions.	2 6,43
Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells Sharkey et al. 2009	Déterminer les effets de la mélatonine sur la contractilité, et sur la machinerie contractile des cellules hTERT.	Études comparatives non randomisées, <i>in vitro</i> . (1) Immunoblotting (2) Myometrial cell contractility assay (3) Quantitative PCR (4) Lucifer yellow dye migration assay	- Cellules hTERT - Cellules myométriales prélevées chez des femmes en travail et en dehors du travail au terme de la grossesse	(1) Présence / absence de : MTR2 ; MTR1 ; OTR ; actine ; pMLC ; connexine 43. (2) Contractilité des cellules myométriales. (3) Expression des ARNm de la connexine 43. (4) Concentration et répartition des jonctions gap.	- Expériences répétées au minimum 3 fois. - One way ANOVA suivi d'un test <i>post hoc</i> de Bonferroni - Test du Chi2.	(1) Le myomètre humain est une cible pour la mélatonine. (2) La mélatonine augmente la sensibilité à l'ocytocine et la contractilité du myomètre <i>in vitro</i> , via la voie de signalisation MTR2 / PLC / PKC. (3) La mélatonine augmente l'expression de la protéine connexine 43 des jonctions gap <i>in vitro</i> , via une voie dépendant de la PKC. (4) La mélatonine augmente la connectivité intercellulaire <i>in vitro</i> .	La mélatonine agit en synergie avec l'ocytocine pour stimuler les contractions des cellules myométriales et pour faciliter l'activité des jonctions gap <i>in vitro</i>.	2 6,43

Tableau 8 (partie 1)

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Transcriptional inhibition of oxytocin receptor expression in human myometrial cells by melatonin involves PKC signaling. Sharkey et al. 2007	Étudier l'influence de la mélatonine sur l'expression du récepteur à l'ocytocine (OTR) dans les cellules hTERT.	- Étude comparative, non randomisée, <i>in vitro</i> . - Cultures cellulaires en exposition à différents stimulateurs / inhibiteurs. - PCR quantitative.	Cellules hTERT	- Concentrations des ARNm du OTR, MTR1 et MTR2. - Présence, absence et concentrations des différents inhibiteurs / stimulateurs. - Temps.	- One way ANOVA suivie d'un test <i>post hoc</i> de Bonferroni - Régression non linéaire.	- La mélatonine inhibe de manière significative l'expression de l'ARNm de l'OTR, principalement via le MTR2. - La diminution des transcrits du OTR par la mélatonine est due à une inhibition de la transcription du gène - Les effets de la mélatonine sont abolis par le traitement préalable des cellules par l'inhibiteur de la PLC ou de la PKC.	- La mélatonine, comme l'ocytocine, peut exercer un rétrocontrôle négatif sur la transcription du OTR dans les cellules myométriales humaines. - Ce rétrocontrôle s'exerce via le MTR2, une modulation de la signalisation de la PKC et une inhibition de la transcription du gène OTR.	2 6,43
Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland : colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin and CRH Wu et al. 2006	Étudier l'expression du récepteur MTR1 dans l'hypothalamus et l'hypophyse humains. Rechercher une potentielle colocalisation du récepteur MTR1 avec l'AVP, l'OT et la CRH.	Étude descriptive, <i>in situ</i> . (1) Test de spécificité pour l'anticorps anti-MTR1. (2) Marquage immunocytochimique du MTR1. (3) Double marquage immunofluorescent et microscopie confocale à balayage.	- 9 hypothalamus humains, obtenus par autopsie rapide. - 8 hypophyses humaines, obtenues par autopsie rapide.	- Présence ou absence de visualisation des complexes immunoréactifs. - Localisation de l'immuno-marquage.	Pas d'analyse statistique (étude descriptive).	- Localisation du MTR1 dans la plupart des noyaux de l'hypothalamus antérieur (SCN, PVN, péri-ventriculaires, SON...) - Des neurones à AVP expriment des récepteurs à mélatonine (dans les SCN, le PVN, et le SON). - Des neurones à oxytocine expriment des MT1 (dans le PVN et dans le SON). - Des neurones à CRH expriment le MTR1 (dans le PVN). - Forte expression du MTR1 dans la pars tuberalis (hypophyse), et faible expression dans l'hypophyse antérieure et postérieure.	Ces données fournissent une base anatomique soutenant la participation de la mélatonine dans la régulation de fonctions hypothalamiques et hypophysaires.	4 3,661
The human myometrium as a target for melatonin Schlabritz-Loutsevitch et al. 2003	Mieux comprendre les mécanismes moléculaires de l'action de la mélatonine sur les fonctions utérines dans l'espèce humaine.	Études descriptives et comparatives, <i>in situ</i> et <i>in vitro</i> . (1) RT-PCR quantitative (2) Hybridation <i>in situ</i> (3) [125I] mélatonin binding assay (4) Auto-radiographie (5) cAMP assay	- Femmes non enceintes (NE) : hystérectomie pour fibrome. - Femmes enceintes (E) : césarienne programmée.	(1) Quantification MTR2 et OTR chez les E et NE. Présence/absence MTR1/2 dans le myomètre (2) et dans les myocytes (4). Quantification (3) et affinité (4) de la liaison [125I] mélatonine-myocytes. (5) Accumulation en AMPc dans les myocytes.	One-way ANOVA suivie d'un test <i>post hoc</i> de Bonferroni	- Il y a significativement plus d'OTR et moins de MTR2 dans les myocytes E que NE. Il n'y a pas de différence significative pour le MTR1. - Présence de transcrits du MTR1 et du MTR2 dans les myocytes humains . - Existence de sites de liaison de haute affinité pour la mélatonine, dans le myomètre E et NE. - Chez les NE, la mélatonine n'a pas d'action sur l'accumulation d'AMPc intracellulaire, mais inhibe l'accumulation d'AMPc induite par la forskolin.	- Expression fonctionnelle de récepteurs à la mélatonine chez les E et NE. - Influence de la mélatonine sur l'AMPc, dans les myocytes NE, <i>in vitro</i>. - Le myomètre est une cible pour la mélatonine.	2, 4 6,43

Tableau 8 (partie 2)

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man Forsling et al. 1999	Déterminer les effets de la mélatonine exogène à des concentrations encadrant les normes physiologiques, sur la sécrétion des hormones hypophysaires, chez l'homme, le jour.	Essai croisé, randomisé, en double aveugle.	8 jeunes hommes en bonne santé.	- MTC administrée per os. - Concentrations en vasopressine, ocytocine, hormone de croissance, prolactine, cortisol et mélatonine. - Temps.	- Méthode des « Summary measures ». - Surface sous la courbe, calculée par la « Trapezium rule ».	- Des administrations de 5,0 mg et 0,5 mg de mélatonine per os produisent respectivement des concentrations supra-physiologiques et physiologiques de mélatonine sanguine. - La mélatonine induit une modification dose-dépendante des concentrations plasmatiques en ocytocine et en vasopressine. La dose de 0,5 mg est stimulatrice alors que la dose de 5 mg est inhibitrice.	La mélatonine à des concentrations physiologiques, stimule la libération de l'hormone de croissance, de l'ocytocine et de la vasopressine. Cet effet pourrait contribuer à l'augmentation nocturne de la sécrétion de ces hormones.	2 3,396
Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium Mårtensson et al. 1996	Déterminer si la mélatonine peut influencer la contractilité utérine dans l'espèce humaine et si la noradrénaline (nAD) est nécessaire à cette réponse.	Étude comparative non randomisées <i>in vitro</i> .	16 biopsies de myomètre de femmes âgées de 22 à 39 ans, ayant une césarienne programmée à terme.	- Contractions musculaires (surface sous la courbe). - Présence, absence, concentration de nAD et/ou mélatonine associées. - Temps.	One way ANOVA.	- Après 1 à 2h dans le bain organique, le myomètre débute des contractions spontanées. - La nAD augmente ces contractions (d'un maximum de 53±11 % avec 10µM de nAD). - La mélatonine administrée seule n'induit aucun changement. - 0,1µM de nAD associé à au moins 0,1µM de mélatonine entraînent une augmentation significative des contractions par rapport à la nAD seule.	- La mélatonine seule n'a aucun effet contractile sur le myomètre humain en état de grossesse. -Cependant, la mélatonine potentialise la réponse du myomètre à la nAD.	4 2,592

Tableau 8 (partie 3) : Sept articles traitant des mécanismes physiologiques par lesquels la mélatonine agit sur le processus de parturition humaine. Les fiches de lecture correspondant à ces articles sont présentées en annexes XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX et XXX.

IV. Effets de la lumière sur le processus de parturition humaine

Une seule étude (issue d'une revue de la bibliographie) traitant des effets de la lumière sur la contractilité utérine a été trouvée. Les résultats soutiennent l'hypothèse d'un lien direct entre l'exposition lumineuse, les concentrations sanguines nocturnes en mélatonine et la contractilité du myomètre.

Titre, Auteur, Date	Objectif de l'étude	Type d'étude	Caractéristiques de la population	Facteurs étudiés	Analyse statistique	Résultats	Conclusions de l'auteur	NP IF
Clinical signifiacnce of melatonin receptors in the human myometrium Olcese et al. 2014	Évaluer le nombre de contractions utérines nocturnes avant, pendant, et après une diminution de la mélatonine due à une exposition lumineuse chez des femmes enceintes à terme.	Étude comparative non randomisée, <i>in vivo</i> .	18 femmes en fin de grossesse (39-40 semaines de grossesse), volontaires.	- Temps. -Concentration sanguine en mélatonine. - Nombre de contractions par heure. - Éclairement.	Test <i>t</i> de Student.	- La sécrétion de mélatonine est diminuée de 40 % ($p < 0,05$) après 1h d'exposition lumineuse par rapport au groupe contrôle. - La fréquence des contractions utérines est diminuée ou complètement supprimée chez la majorité des femmes exposées au stimulus lumineux. - Les contractions utérines récupèrent leur fréquence peu de temps après le retour des niveaux de mélatonine à des concentrations nocturnes.	Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle il existe une relation directe entre les taux nocturnes élevés en mélatonine et la contractilité du myomètre humain en fin de grossesse.	4 4,174

Tableau 9 : Un article traitant des effets de la lumière sur la contractilité utérine via la sécrétion de mélatonine. La fiche de lecture correspondant à cet article est présentée en annexe XXXI.

Analyse et discussion

I. Validité interne de l'étude

La lecture des résultats de cette revue de la littérature doit être pondérée par l'existence de certains biais.

Tout d'abord, il existe un biais de publication inhérent à toute revue de la littérature. En effet, certaines études ne sont pas publiées, notamment lorsque les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. De plus, malgré la consultation de la base de donnée SIGLE (Open Grey), il n'a pas été inclus d'article provenant de la littérature grise.

Par ailleurs, les articles analysés étaient publiés en langue anglaise ; il existe de ce fait un biais linguistique, tempéré par le fait que les publications en langue anglaise et donc communiquées à l'ensemble de la communauté scientifique rapportent la majorité des études novatrices et présentant des résultats significatifs.

Ensuite, si les études sélectionnées ont été réalisées dans l'espèce humaine, il est nécessaire de préciser qu'elles n'ont pas toutes été réalisées chez la femme enceinte, *in vivo*. Certaines études ont été réalisées chez l'homme ou la femme en dehors de la grossesse, *in vivo*, et d'autres *in situ* et *in vitro*. Il faut donc aborder avec précaution l'application de ces résultats chez la femme enceinte, *in vivo*.

Enfin, les articles retenus étaient de qualités inégales. Les biais retrouvés pour chaque article sont détaillés dans les fiches de lecture en annexe et ont permis d'évaluer le niveau de preuve de chaque article. Les articles de NP 2 représentent une preuve scientifique présumée, les articles de NP 4 ne représentent qu'un faible niveau de preuve scientifique. Il n'a pas été trouvé d'article de NP 1, c'est-à-dire conférant le grade de preuve scientifique établie.

Il faut donc retenir que les résultats de cette revue sont globalement de NP 2, conférant un grade de preuve scientifique présumée et donc une certaine fiabilité. Les articles sont parus dans des revues d'impact factor (2013) variant entre 2,02 et 9,247.

II. Effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine

Il est aujourd'hui possible d'affirmer avec certitude que l'exposition lumineuse nocturne inhibe la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale. En effet, une multitude d'études (McIntyre et al, 1989 ; Byerley et al, 1989 ; Dollins et al, 1993 ; Brainard et al, 2001) est venue confirmer l'étude princeps de Lewy et al. (1980).

L'inhibition de la sécrétion de mélatonine varie en fonction des caractéristiques de la lumière. Les articles analysés permettent d'affirmer avec un NP2 que la lumière bleue (longueur d'onde comprise entre 446 et 477 nanomètres) est la plus efficace pour diminuer les concentrations de mélatonine plasmatique nocturnes (Brainard et al, 2001 ; Taphan et al, 2001).

Par ailleurs, plus l'intensité lumineuse et plus la durée d'exposition nocturne augmentent, plus la diminution des concentrations plasmatiques en mélatonine est importante (NP2). Il a été retrouvé une diminution statistiquement significative des concentrations en mélatonine dès une exposition de 5min à un éclairage supérieur à 2500 lux (Byerley et al, 1989) ; dès une exposition de 15 min à un éclairage d'environ 1500 lux (Petterborg et al, 1991) ; dès une exposition de 1h à un éclairage de 300 lux (McIntyre et al, 1989) ; et dès une exposition de 6h30 à un éclairage de 50-130 lux (Zeitler et al, 2000). McIntyre et al. (1989) a montré que les pourcentages de suppression de mélatonine après 1h d'exposition lumineuse sont de 71 % (3000 lux), 67 % (1000 lux), 44 % (500 lux), 38 % (350 lux) (différences significatives) et 16 % (200 lux) (différence non significative). Il existe donc une relation dose-dépendante entre l'intensité de l'éclairage lumineux nocturne, la durée d'exposition et la diminution de la concentration plasmatique en mélatonine.

Ensuite, la suppression de mélatonine par le stimulus lumineux est plus importante après plusieurs jours de faible exposition à la lumière (NP2), notamment l'hiver (Hébert et al, 2002 ; Jasser et al, 2006 ; Higuchi et al, 2007).

Enfin, le mécanisme d'action par lequel la lumière diminue les concentrations plasmatiques de mélatonine nocturne n'est pas expliqué avec un NP élevé chez l'Homme, du fait des études difficilement réalisables. Cependant, il est admis que chez les mammifères en général, et donc dans l'espèce humaine, la lumière agit sur la rétine via un photo-pigment : la mélanopsine (Brainard et al, 2001 ; Provencio et al, 2000), le message est transmis via la voie rétino-hypothalamique aux noyaux supra-chiasmatiques, puis, par l'intermédiaire des noyaux para-ventriculaires et des ganglions cervicaux supérieurs à la glande pinéale.

La synthèse de mélatonine par la glande pinéale a lieu la nuit, en l'absence de lumière, sous l'effet d'une augmentation de libération de noradrénaline au niveau des pinéaloctes. Cette synthèse implique une transformation du tryptophane en sérotonine puis en mélatonine dans les pinéaloctes (Chiquet et al, 2001 ; Touitou, 2008).

III. Effets de la mélatonine sur le processus de parturition humaine

Au cours de l'accouchement, les concentrations en mélatonine plasmatiques varient selon leur rythme circadien, c'est-à-dire avec des taux bas pendant la journée et jusqu'à 10 fois plus élevés la nuit, le pic de sécrétion se situant vers 2-3h du matin (Bagci et al, 2012).

Les concentrations sanguines en mélatonine sont significativement supérieures lors d'accouchements par voie basse comparés à des accouchements par césarienne, au cours du travail et en dehors du travail (Bagci et al, 2012). Il existe donc un lien entre ces variables mais il n'a pas été montré de relation de cause à effet.

Au niveau du système nerveux central, il existe une colocalisation du récepteur MTR1 à la mélatonine et des neurones à ocytocine dans les noyaux para-ventriculaires et supra-optiques (Wu et al, 2006). De plus la mélatonine (exogène) à des concentrations physiologiques stimule la libération de l'ocytocine (NP2) (Forsling et al, 1999). Il est donc possible que la sécrétion physiologique de mélatonine au cours de la nuit, stimule la sécrétion d'ocytocine, au niveau du système nerveux central.

Au niveau de l'utérus, une expression fonctionnelle des récepteurs MTR1 et MTR2 à la mélatonine dans les cellules myométriales chez les femmes enceintes a été montrée (Schlabritz-Loutsevitch et al, 2003). Une action synergique entre la mélatonine et l'ocytocine a été retrouvée (Sharkey et al, 2009).

L'ocytocine seule se fixe sur son récepteur myométrial, l'OTR. La liaison ocytocine-OTR induit, via la voie de la Phospho-Lipase C (PLC), une ouverture des canaux calciques et une inhibition de l'enzyme ATPase $Ca^{2+} Mg^{2+}$, entraînant une augmentation du calcium intracellulaire. Le calcium active la calmoduline qui stimule la myosin light chain kinase (MLCK). La MLCK phosphoryle les chaînes légères de myosine, ce qui entraîne la contraction du myocyte. La voie de la PLC permet dans le même temps l'inhibition de la myosin light chain phosphatase (MLCP) qui dé-phosphoryle les chaînes légères de myosine et donc inhibe la contraction du myocyte (Ceccaldi et al, 2013).

La mélatonine se fixe sur son récepteur myométrial MTR2 et sensibilise les cellules aux signaux pro-contractiles en activant la voie de signalisation PLC/IP3/DAG (NP2). De plus, la mélatonine augmente l'expression de la protéine connexine 43 des jonctions gap, et augmente donc la connectivité intercellulaire, *in vitro* (NP2).

Ensemble, l'ocytocine et la mélatonine entraînent des contractions du myomètre via une action sur l'appareil contractile cellulaire (actine et myosine) et une augmentation de la communication intercellulaire (jonctions gap) (Sharkey et al, 2009 ; 2010).

Il est important de noter que seule la voie lumière – mélatonine – ocytocine a été étudiée. Ainsi, l'existence d'autres voies d'action de la lumière sur la contractilité utérine n'est pas exclue. Par exemple, il est possible de supposer que la lumière puisse agir comme un stress dont la réponse physiologique est la sécrétion d'adrénaline, hormone connue pour inhiber la parturition (Lederman et al, 1985). De plus, il n'a pas été recherché d'action de la mélatonine sur les autres hormones responsables de la mise en travail, notamment les prostaglandines, la CRH, les œstrogènes...

IV. Effets de la lumière sur le processus de parturition humaine

La lumière inhibe la sécrétion nocturne de mélatonine (NP2). La mélatonine agit en synergie avec l'ocytocine pour entraîner les contractions utérines (NP2). Peut-on en conclure que la lumière inhibe les contractions utérines ?

Chez le rat et les primates, la répartition circadienne des naissances, en lien avec l'exposition lumineuse et la sécrétion de mélatonine, a été montrée (Takayama et al, 2003 ; Tamura et al, 2008 ; Olcese, 2012).

Chez l'Homme, une seule étude (Olcese et al, 2014) traitant des effets de la lumière sur la contractilité utérine a été trouvée. Les résultats soutiennent l'hypothèse d'un lien direct entre l'exposition lumineuse, les concentrations sanguines nocturnes en mélatonine et la contractilité du myomètre, chez des femmes enceintes à terme (NP4). En effet, la sécrétion de mélatonine diminue de 40 % ($p < 0,05$) après 1h d'exposition lumineuse avec un éclairage de 10 000 lux. La fréquence des contractions utérines diminue ou s'annule chez la majorité des femmes exposées au stimulus lumineux.

L'action inhibitrice de la lumière sur le processus de parturition humaine, via l'inhibition de sécrétion de mélatonine, n'est pas formellement établie à ce jour, cependant, les données récentes de la littérature soutiennent cette hypothèse (figure 2).

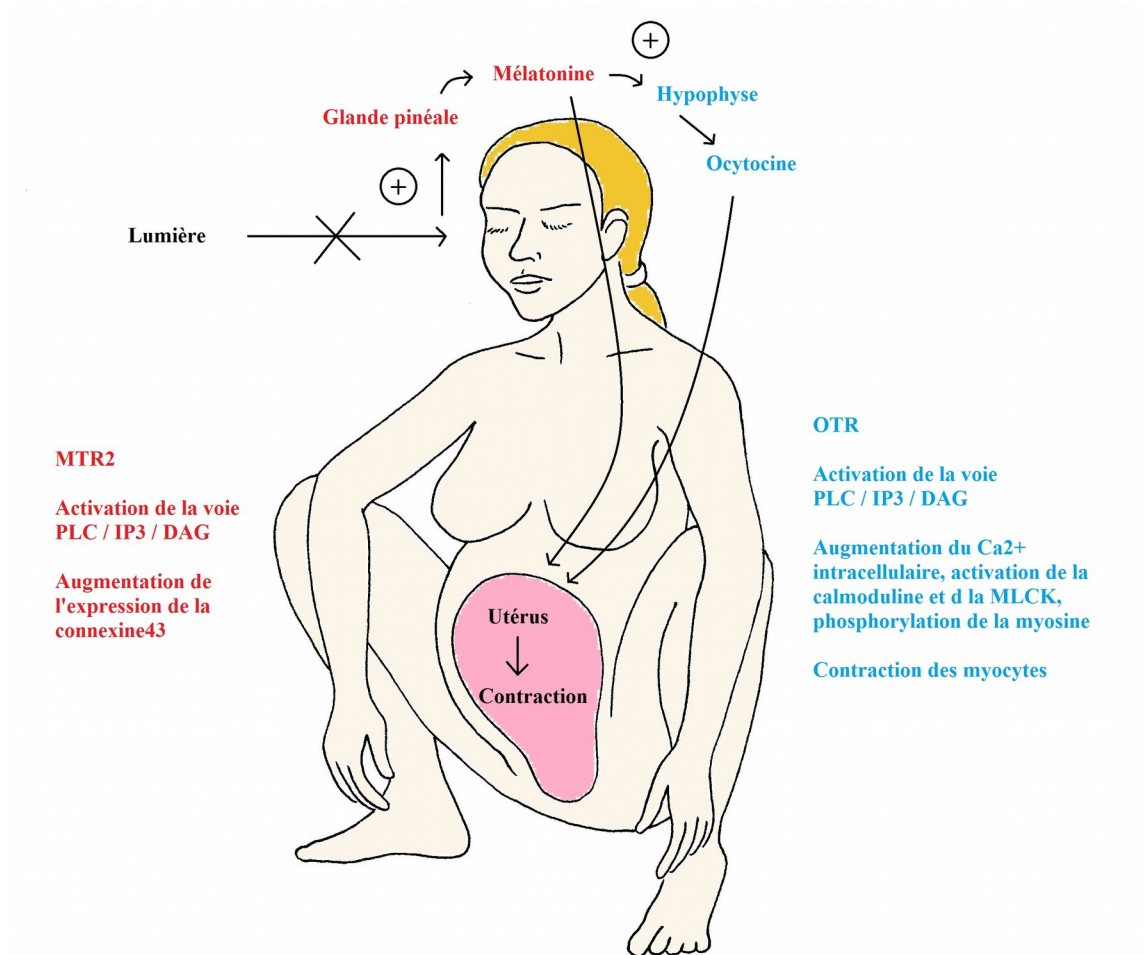


Figure 2 : Hypothèse de l'action inhibitrice de la lumière sur la sécrétion de mélatonine endogène et sur la contractilité utérine, au cours de la parturition humaine.

De nouvelles études sont nécessaires afin de tester l'hypothèse de l'action de la lumière sur les concentrations sanguines en mélatonine et la contractilité utérine, chez la femme enceinte à terme. Par exemple, une étude corrélative des taux salivaires de mélatonine avec la durée du temps de travail, l'utilisation d'ocytociques et la contractilité utérine, selon que les parturientes sont exposées ou non à la lumière, serait pertinente.

S'il s'avère que la mélatonine potentialise les effets de l'ocytocine, perturber la sécrétion de mélatonine, pourrait perturber tous les phénomènes liés à la sécrétion d'ocytocine, notamment au niveau de l'utérus, pendant le processus de parturition humaine. Ainsi, un environnement lumineux au cours de la nuit pourrait inhiber la sécrétion de mélatonine physiologique et entraîner des anomalies des contractions utérines (hypocinésies, stagnation de la dilatation, allongement de la durée du travail), de l'expulsion du fœtus, de la délivrance (retard à l'expulsion du placenta, hémorragie de la délivrance par atonie utérine).

Respecter l'environnement faiblement lumineux physiologique la nuit pourrait permettre d'éviter ces pathologies et le recours à des traitements comme l'ocytocine de synthèse générateurs d'effets secondaires ultérieurs. En effet, cette hormone est impliquée dans l'allaitement maternel (éjection du lait), et dans la relation mère-enfant (comportement d'attachement). Or, une étude récente (Garcia-Forteza et al, 2014) montre l'impact de l'utilisation d'ocytocine au cours du travail sur la mise en place et la durée de l'allaitement maternel.

V. Mesure de la lumière en salle de naissance

Avec l'objectif de déterminer si la lumière en salle de naissance peut avoir un impact sur le déroulement du travail, une étude descriptive mesurant la lumière en salle de naissance a été réalisée, aux mois de décembre 2015 et janvier 2016. Trois maternités ont participé à l'étude : le centre hospitalier de Carpentras (type I), l'hôpital Saint-Joseph à Marseille (type IIB) et l'hôpital Nord à Marseille (type III).

L'éclairage (intensité lumineuse en lux) a été mesuré par un luxmètre et le spectre de la lumière (longueurs d'onde en nanomètre) a été mesuré par un spectrophotomètre. Les mesures ont été réalisées de nuit, dans des salles d'accouchement inoccupées.

Les mesures ont été réalisées dans différentes conditions lumineuses : avec le scialytique éclairé, orienté ou non vers la tête du lit, avec les néons éclairés, avec la lumière la plus douce possible aménageable avec le matériel présent sur place, avec une lumière d'ambiance apportée lorsqu'il était possible de créer une obscurité complète (uniquement possible dans la maternité de l'hôpital Nord).

Les résultats complets sont présentés en annexe XXXII. Les résultats principaux sont les suivants :

En ce qui concerne le spectre lumineux : les néons présentent des spectres discontinus avec des pics à 400nm, 435nm, 485nm, 550nm, 585nm et 610nm environ et les scialytiques présentent des spectres continus avec des longueurs d'onde variant de 380nm à 780nm. Ces deux sources lumineuses sont donc susceptibles d'agir sur les concentrations plasmatiques de mélatonine nocturnes.

En ce qui concerne l'éclairage : la lumière des néons plafonniers variant entre 50 et 500 lux environ peut avoir des effets sur les concentrations en mélatonine si l'exposition est prolongée (dès 1h pour un éclairage de 500 lux et après plusieurs heures pour un éclairage de 50 lux). La lumière du scialytique, s'il est dirigé vers la patiente varie de 10 à plus de 5000 lux en fonction du type de scialytique et de son orientation. La lumière du scialytique peut donc diminuer les concentrations en mélatonine plasmatique chez la parturiente, dans la mesure où une exposition pendant 5 min à un éclairage de 2500 lux et une exposition pendant 15 min à un éclairage de 1500 lux diminuent significativement les concentrations de mélatonine. L'éclairage produit par les néons et les scialytiques peut donc diminuer les concentrations plasmatiques en mélatonine chez les parturientes au cours de la nuit.

Il est possible d'aménager une luminosité variant entre 5 et 20 lux environ dans les salles de naissance, en recherchant un éclairage minimal : ne garder que la lumière du couloir ; éclairer le scialytique et le diriger vers le sol ou le plafond.

VI. Propositions pour la pratique clinique

Certains auteurs (Sharkey et al, 2008 ; Schlabritz-Loutsevitch et al, 2003) proposent la création de traitements médicamenteux à base de mélatonine pour traiter les anomalies de la contractilité utérine. Mais ne pourrait-on pas commencer par faciliter la sécrétion endogène de mélatonine ? Pour cela, une adaptation de l'environnement lumineux de la parturiente serait nécessaire.

Les mesures de lumière en salle d'accouchement ont montré qu'il était possible d'adapter l'environnement avec un faible éclairage. Il serait donc important d'aménager des salles d'accouchement avec de faibles éclairages, d'informer les sages-femmes des bien-faits de l'obscurité sur la contractilité utérine, proposer l'utilisation de lampes d'examen (et non de scialytiques) pour la réalisation des accouchements et des sondages urinaires par exemple.

D'une manière plus générale, la connaissance et la compréhension du processus de parturition comme un phénomène hormonal pourrait faciliter le respect de la physiologie. En effet, de la même manière que l'obscurité favorise la contractilité utérine, l'intimité, la chaleur, favorisent la sécrétion d'ocytocine, le froid, la peur, l'angoisse favorisent la sécrétion d'adrénaline... Ainsi, la connaissance de ces hormones (ocytocine, CRH, catécholamines, prolactine, endorphines, œstrogène, progestérone) est primordiale car elle permet de comprendre que l'environnement de la parturiente joue un rôle prépondérant dans le déroulement de l'accouchement (Affolter, 2007 ; Odent, 2011).

Conclusion

À ce jour, l'action inhibitrice de la lumière sur le processus de parturition n'est pas formellement établie. Cependant, les données actuelles de la littérature sont en faveur de cette hypothèse (NP2) : au cours de la nuit, la lumière inhibe la sécrétion physiologique de mélatonine par la glande pinéale. La mélatonine ne stimule plus la sécrétion d'ocytocine au niveau hypophysaire et n'agit plus en synergie avec l'ocytocine au niveau utérin pour augmenter les contractions.

Une étude corrélative des taux salivaires de mélatonine avec la durée du temps de travail selon que les parturientes sont exposées ou non à la lumière, serait nécessaire pour pouvoir conclure avec un niveau de preuve plus élevé.

Néanmoins, par mesure de précaution, il apparaît aujourd'hui raisonnable de diminuer les sources de lumière en salle de naissance, notamment la nuit.

L'action de la lumière sur la contractilité utérine ne dévoile qu'une petite partie de l'impact de l'environnement de la parturiente sur le déroulement de son accouchement. En effet, l'action du stress, du froid sur la libération d'adrénaline, l'action de la chaleur, de l'intimité, du sentiment de sécurité sur la sécrétion d'ocytocine, gagneraient à être plus étudiées et connues des sages-femmes. Une meilleure connaissance de la physiologie permettrait d'éviter un environnement iatrogène au moment de l'accouchement (« *primum non nocere* »).

Ainsi, il existe une large place pour les sages-femmes dans la recherche en maïeutique, notamment dans le domaine de la physiologie.

Bibliographie

Affolter T (2007), «Wie beeinflussen Neokortex und limbisches Gehirn das Geburtsgeschehen und die damit verbundenen Hormonabläufe? Wie können diese Erkenntnisse in der Hebammenarbeit genutzt werden?» *Berner Fachhochschule Gesundheit, Hebammenschule*, p4-9.

Ayar A, Kutlu S, Yilmaz B, Kelestimur H (2001), « Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro », *Neuro endocrinology letters*, 3, 22, p199-207.

Bagci S, Berner AL, Reinsberg J, Gast AS, Zur B, Welzing L, Bartmann P, Mueller A (2012), « Melatonin concentration in umbilical cord blood depends on mode of delivery », *Early human development*, 88, p369-373.

Bojkowski CJ, Aldhous ME, English J, Franey C, Oulton AL, Skene DJ, Arendt J (1987), « Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulfatoxymelatonin », *Hormone and metabolic research*, 19, p437-440.

Boyce P, Kennaway DJ (1987), « Effects of light on melatonin production », *Biological psychiatry*, 22, p473-478.

Brainard GC, Sliney D, Hanifin JP, Glickman G, Byrne B, Greeson JM, Jasser S, Gerner E, Rollag MD (2008), « Sensitivity of the human circadian system to short wavelength (420 nm) light », *Journal of biological rhythms*, 23, p379-386.

Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, Rollag MD (2001), « Action spectrum for melatonin regulation in humans : evidence for a novel circadian photoreceptor », *The journal of neuroscience*, 21, p6405-6412.

Brainard GC, Rollag MD, Hanifin JP, van den Beld G, Sanford B (2000), « The effect of polarized versus nonpolarized light on melatonin regulation in humans », *Photochemistry and photobiology*, 71, p766-770.

Byerley WF, Risch SC, Gillin JC, Janowsky DS, Parker D, Rossman LG, Kripke DF (1989), « Biological effect of bright light », *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 13, p683-686.

Ceccaldi PF, Lamau MC, Poujade O, Mougél L, Ducarme G, Davitian C, Luton D (2013), « Physiologie du déclenchement spontané du travail », *EMC Obstétrique*, 1, p1-12.

Charles E (1953), « The Hour of Birth », *British journal of preventive & social medicine*, 7, p43-59.

Chiquet C, Dkhissi-Benyahya O, Cooper HM, Claustrat B, Denis P (2001) « Œil et rythmes circadiens », *Journal français d'ophtalmologie*, 24, p659-671.

Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, Deng MH, Lieberman HR (1993) « Effects of illumination on human nocturnal serum melatonin levels and performance », *Physiology and behavior*, 53, p153-160.

Ducsay CA, Yellon SM (1991), « Photoperiod regulation of uterine activity and melatonin rhythms in the pregnant rhesus macaque », *Biology of reproduction*, 44, p967-74.

Forsling ML, Wheeler MJ, Williams AJ (1999), « The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man », *Clinical endocrinology*, 51, p637-642.

Garcia-Fortea P, Gonzalez-Mesa E, Blasco M, Cazorla O, Delgado-Rios M, Gonzales-Valenzuela MJ (2014), « Oxytocin administered during labor and breast-feeding : a retrospective cohort study », *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*, 27, p1598-1603.

Harper B (1996), *Choisir son accouchement*, France, Éd. Vivez soleil.

Hébert M, Martin SK, Lee C, Eastman CI (2002), « The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans », *Journal of pineal research*, 33, p198-203.

Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T (2007), « Less exposure to daily ambient light in winter increases sensitivity of melatonin to light suppression », *Chronobiology international*, 24, p3-43.

Jasser SA, Hanifin JP, Rollag MD, Brainard GC (2006), « Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans », *Journal of biological rhythms*, 21, p394-404.

Kivela A, Kauppila A, Leppaluoto J, Vakkuri O (1989), « Serum and amniotic fluid melatonin during human labor », *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 69, p1065-1068.

Kozaki T, Koga S, Toda N, Noguchi H, Yasukouchi A (2008), « Effects of short wavelength control in polychromatic light sources on nocturnal melatonin secretion », *Neuroscience letters*, 439, p256-259.

Leboyer F (1974), *Pour une naissance sans violence*, France, Éd. Seuil.

Lederman RP, Lederman E, Work B Jr, McCann DS (1985), « Anxiety and epinephrine in multiparous women in labor: relationship to duration of labor and fetal heart rate pattern », *American journal of obstetrics and gynecology*, 153, p870-877.

Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP (1980), « Light suppresses melatonin secretion in humans », *Science*, 4475, p1267-1269.

Martensson LG, Andersson RG, Berg G (1996), « Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium », *European journal of pharmacology*, 316, p273-275.

McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM (1989), « Human melatonin suppression by light is intensity dependent », *Journal of pineal research*, 6, p149-156.

Mitchell MD, Bibby JG, Sayers L, Anderson AB, Turnbull AC (1979), « Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition », *British journal of obstetrics and gynaecology*, 86, p29-31.

Mitchell MD, Sayers L, Keirse MJ, Anderson AB, Turnbull AC (1978), « Melatonin in amniotic fluid during human parturition », *British journal of obstetrics and gynaecology*, 85, p684-686.

Odent M (2011), *Le bébé est un mammifère*, France, Éd. l'Instant présent.

Odent M (1990), *Votre bébé est le plus beau des mammifères*, France, Éd. Albin Michel.

Olcese J, Beesley S (2014), « Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium », *Fertility and sterility*, 102, p329-335.

Olcese J (2012), « Circadian aspects of mammalian parturition: a review », *Molecular and cellular endocrinology*, 349, p62-67.

Owen J, Arendt J (1992), « Melatonin suppression in human subjects by bright and dim light in Antarctica : time and season-dependent effects », *Neuroscience letters*, 137, p181-184.

Petterborg LJ, Kjellman BF, Thalen BE, Wetterberg L (1991), « Effect of a 15 min light pulse on nocturnal serum melatonin levels in human volunteers », *Journal of pineal research*, 10, p9-13.

Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD (2000), « A novel human opsin in the inner retina », *The journal of neuroscience*, 20, p600-605.

Schlabritz-Loutsevitch N, Hellner N, Middendorf R, Muller D, Olcese J (2003), « The human myometrium as a target for melatonin », *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88, p908-913.

Sharkey JT, Cable C, Olcese J (2010), « Melatonin sensitizes human myometrial cells to oxytocin in a protein kinase Ca/extracellular-signal regulated kinase-dependent manner », *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95, p2902-2908.

Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J (2009), « Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells », *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94, p421-427.

Sharkey JT, Olcese J (2007), « Transcriptional inhibition of oxytocin receptor expression in human myometrial cells by melatonin involves PKC signaling », *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92, p4015-4019.

Takayama H, Nakamura Y, Tamura H, Yamagata Y, Harada A, Nakata M, Sugino N, Kato H (2003), « Pineal gland (melatonin) affects the parturition time, but not luteal function and fetal growth, in pregnant rats », *Endocrine journal*, 50, p37-43.

Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ (2008) « Melatonin and pregnancy in the human », *Reproductive toxicology*, 25, p291-303.

Thapan K, Arendt J, Skene DJ (2001), « An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans », *The Journal of physiology*, 535, p261-267.

Touitou Y (2008), « Mélatonine : de la physiologie à la pathologie », *EMC Endocrinologie Nutrition*, 2, p1-7.

Varea C, Fernández-Cerezo S (2014), « Revisiting the daily human birth pattern: Time of delivery at casa de maternidad in Madrid (1887–1892) », *American journal of human biology*, 5, p707-709.

Wu YH, Zhou JN, Balesar R, Unmehopa U, Bao A, Jockers R, Van Heerikhuizen J, Swaab DF (2006), « Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland : colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin and CRH », *The journal of comparative neurology*, 499, p897-910.

Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C (2000), « Sensitivity of human circadian pacemaker to nocturnal light : melatonin phase resetting and suppression », *The journal of physiology* , 526, p695-702.

Annexe I

Combinaisons de mots-clés utilisées pour les différentes bases de données

Pubmed :

Thésaurus 1 : light[MeSH Major Topic] AND melatonin[MeSH Major Topic] NOT cancer NOT sleep NOT disease

Thésaurus 2 : melatonin[MeSH Major Topic] AND (parturition[MeSH Major Topic] OR oxytocin[MeSH Major Topic] OR labor, obstetric[MeSH Major Topic] OR delivery, obstetric[MeSH Major Topic] OR uterus[MeSH Major Topic])

Thésaurus 3 : light[MeSH Major Topic] AND (parturition[MeSH Major Topic] OR oxytocin[MeSH Major Topic] OR labor, obstetric[MeSH Major Topic] OR delivery, obstetric[MeSH Major Topic] OR uterus[MeSH Major Topic])

Filtres utilisés : « ... - 2015 » et « Humans ».

Cochrane Library :

#1 = MeSH descriptor: [Melatonin] explode all trees

#2 = MeSH descriptor: [Light] explode all trees

#3 = MeSH descriptor: [Parturition] explode all trees

#4 = MeSH descriptor: [Uterus] explode all trees

#5 = MeSH descriptor: [Oxytocin] explode all trees

#6 = MeSH descriptor: [Labor, Obstetric] explode all trees

#7 = MeSH descriptor: [Delivery, Obstetric] explode all trees

Thésaurus 1 : #1 and #2 not sleep not cancer not disease

Thésaurus 2 : #1 and (#3 or #4 or #5 or #6 or #7)

Thésaurus 3 : #2 and (#3 or #4 or #5 or #6 or #7)

Filtres utilisés : « Humans ».

EM Premium :

Thésaurus 1 : +melatonin + light -sleep -cancer -disease

Thésaurus 2 : +melatonin +parturition ; +melatonin +oxytocin ; +melatonin +[obstetric labor] ; +melatonin +[obstetric delivery] ; +melatonin +uterus

Thésaurus 3 : +light +parturition ; +light +oxytocin ; +light +[obstetric labor] ; +light +[obstetric delivery] ; +light +uterus

Filtres utilisés : « ... - 2015 » et « Titre, mots-clés, résumé » et « Tous les produits ».

SIGLE (Open Grey) :

Thésaurus 1 : light AND melatonin NOT cancer NOT sleep NOT disease

Thésaurus 2 : melatonin AND (parturition OR oxytocin OR labor, obstetric OR delivery, obstetric OR uterus)

Thésaurus 3 : light AND (parturition OR oxytocin OR labor, obstetric OR delivery, obstetric OR uterus)

Filtres utilisés : « ... - 2015 ».

BDSP :

Thésaurus 1 : mélatonine ET lumière

Thésaurus 2 : mélatonine ET parturition ; mélatonine ET ocytocine ; mélatonine ET travail obstétrical ; mélatonine ET accouchement ; mélatonine ET utérus

Thésaurus 3 : lumière ET parturition ; lumière ET ocytocine ; lumière ET travail obstétrical ; lumière ET accouchement ; lumière ET utérus

Filtres utilisés : « ... - 2015 ».

Annexe II

Grille de sélection des articles (ANAES, 2000)

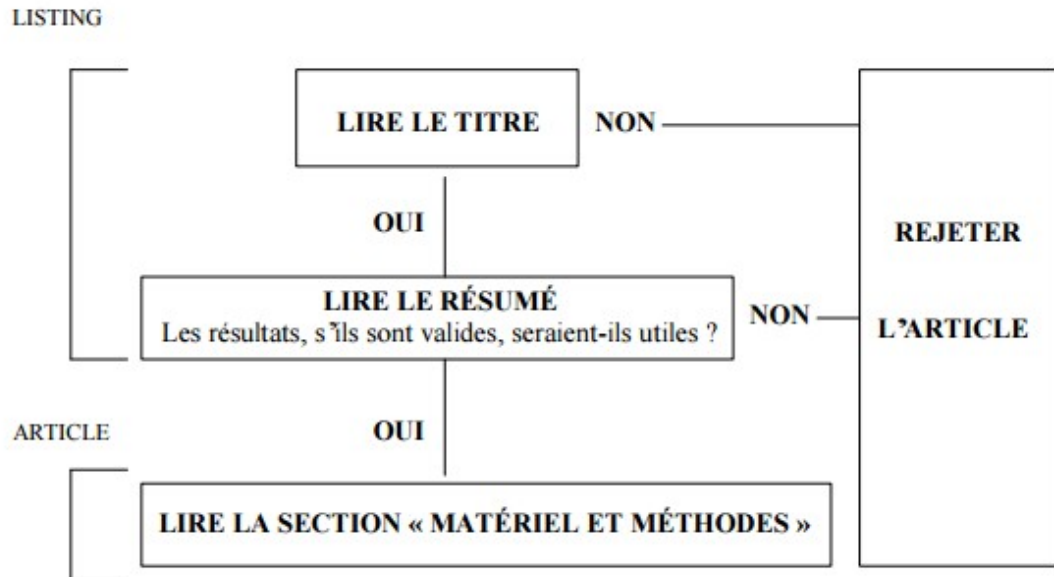


Figure 1. Les premières étapes de la sélection d'un article médical.

Annexe III

Grille adaptée du Critical Appraisal Worksheet
(Université de Newcastle, Australie) (Université de Montréal)



Critical appraisal worksheet

Tiré de: Darzins PJ et al. *How to read a journal article*. MJA 1992; 157: 389-394. ©Copyright 1992. *The Medical Journal of Australia* - reproduced with permission*

Can you find this information in the paper?	Is the way this was done a problem?	Does this problem threaten the validity of the study?
1. What is the research question?	Is it concerned with the impact of an intervention, causality, or determining the magnitude of a health problem?	
2. What is the study type?	Is the study type appropriate to the research question?	If not, how useful are the results produced by this type of study?
3. What are the outcome factors and how are they measured?	a) Are all relevant outcomes assessed? b) Is there measurement error?	a) How important are omitted outcomes? b) Is measurement error an important source of bias?
4. What are the study factors and how are they measured?	Is there measurement error?	Is measurement error an important source of bias?
5. What important potential confounders are considered?	Are potential confounders controlled for?	Is confounding an important source of bias?
6. What are the sampling frame and sampling method?	Is there selection bias?	Does this selection bias threaten the external validity of the study?
7. In an experimental study how were the subjects assigned to groups? In a longitudinal study how many reached final follow-up? In a case-control study are the controls appropriate?		Does this threaten the internal validity of the study?
8. Are statistical tests considered?	Were the tests appropriate for the data? Are confidence intervals given? Is the power given if a null result?	
9. Are the results clinically/socially significant?	Was the sample size adequate to detect a clinically/socially significant result?	Is the study useful or is the result inconclusive?
10. What conclusions did the authors reach about the study question?	Do the results apply to the population in which you are interested?	

Annexe IV

Niveau de preuve et grade des recommandations (ANAES, 2000)

TABLEAU 3. GRADE DES RECOMMANDATIONS.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin	C
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	Faible niveau de preuve scientifique

Annexe V

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Sensitivity of the human circadian system to short wavelength (420 nm) light »
- Brainard et al.
- 2008
- Journal of biological rhythms

Objectif de l'étude

- Quantifier la sensibilité à la lumière monochromatique de 420 nm, de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale humaine.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives, non randomisées, *in vivo*.
- (1) Étude dose-réponse : 8 sujets (population 1), testaient l'effet sur la sécrétion en mélatonine de 8 irradiances lumineuses (0,02 ; 3 ; 5,7 ; 11 ; 22 ; 44 ; 67 ; 89 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$), avec 420 nm de longueur d'onde, et un contrôle dans le noir.
- (2) Étude comparative 420-460 nm : 18 sujets (population 2), comparaient l'effet sur la sécrétion en mélatonine de 2 longueurs d'onde (420 et 460 nm), avec des doses de photons identiques ($1,21 \cdot 10^{13}$ photons/cm²/sec), et un contrôle dans le noir.
- Chaque étude commençait à 00h00, les sujets avaient les pupilles dilatées avec 0,5 % de cyclopentolate, avaient les yeux bandés, et restaient assis dans l'obscurité pendant 2h. À 02h00, une prise de sang était réalisée et les sujets étaient exposés au stimulus lumineux (ou au contrôle « dans le noir ») pendant 90 min. À 03h30, une seconde prise de sang était réalisée. Il y avait au moins 6 jours entre chaque nuit d'expérience.
- Dosage des concentrations en mélatonine sanguine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- Sujets en bonne santé, âgés de $24,5 \pm 0,6$ ans, ayant une vision normale des couleurs et ayant l'habitude de se lever à 06h54 \pm 18 min.
- Population 1 (n = 8) : 5 femmes, 3 hommes.
- Population 2 (n = 18) : 9 femmes, 9 hommes.

Critères de jugement

- (1) Irradiance lumineuse, concentration en mélatonine.
- (2) Longueur d'onde, concentration en mélatonine.

Analyse statistique

- Test t de Student apparié.
- One-way ANOVA, suivie d'un test *post hoc* de Fisher avec $\alpha=0,05$.
- Coefficient de corrélation.

Résultats

- (1) Une suppression de la mélatonine pour la lumière monochromatique de 420 nm de longueur d'onde a été montrée, avec une irradiance supérieure ou égale à 11 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Une courbe sigmoïde de la diminution de la concentration en mélatonine en fonction de la densité des photons a été tracée (pour la longueur d'onde 420 nm).
- (2) La lumière avec une longueur d'onde de 460 nm est significativement plus efficace que la lumière avec une longueur d'onde de 420 nm pour supprimer la mélatonine ($p<0,04$).

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.

Conclusions de l'auteur

- Une lumière de longueur d'onde 420 nm diminue la mélatonine avec une irradiance supérieure ou égale à 11 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Cette diminution est moindre par rapport à celle retrouvée avec une lumière de longueur d'onde de 460 nm.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 3,229

Annexe VI

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Effects of short wavelength control in polychromatic light sources on nocturnal melatonin secretion »
- Kozaki et al.
- 2008
- Neuroscience Letters

Objectif de l'étude

- Étudier les effets de la lumière avec différentes températures de couleurs (en contrôlant les faibles longueurs d'onde) sur la sécrétion de mélatonine.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- L'expérience était réalisée en 4 étapes, chacune à 6 jours d'intervalle aux mois d'octobre et novembre.
- Les sujets restaient dans une lumière douce (<10 lux) de 00h00 à 01h00.
- Entre 01h00 et 02h30, les sujets étaient exposés à la lumière (200 lux) à différentes températures de couleur (1) 2300 Kelvin (K) ; (2) 3000 K ; (3) 5000 K ; ou (4) restaient dans la lumière douce (<10 lux).
- Les prélèvements salivaires étaient réalisés à 00h55 et 02h30.
- Détermination des concentrations salivaires en mélatonine par test ELISA.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 12 hommes volontaires, âgés de 19 à 23 ans, sans antécédent psychiatrique ou de trouble du sommeil, sans traitement médicamenteux, n'ayant pas bu d'alcool ou de café depuis 3h et ayant dormi de 01h00-02h00 à 08h00-09h00 pendant les 5 nuits précédant l'expérience.

Critères de jugement

- Concentration salivaire en mélatonine.
- Température de couleur de la stimulation lumineuse.
- Temps.

Analyse statistique

- Two-way ANOVA, avec Huynh-Feldt ϵ correction.
- Test *t* multiple, avec Bonferroni correction.

Résultats

- La lumière avec une température de couleur (5000 K) élevée diminue la concentration salivaire en mélatonine par rapport au contrôle, de manière significative.
- Il n'y a pas de différence significative pour les température de couleur de 2000 et 3000 K par rapport au contrôle.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs, faible puissance.

Conclusions de l'auteur

- Plus la température de couleur est élevée (et plus le spectre de lumière bleue est représenté), plus l'inhibition de sécrétion de mélatonine semble être importante.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 2,026

Annexe VII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « An action spectrum for melatonin suppression : evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans »
- Taphan et al.
- 2001
- Journal of Physiology

Objectif de l'étude

- Étudier la sensibilité de la suppression de mélatonine à différents spectres lumineux.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives, non randomisées, *in vivo*.
- L'expérience regroupe 215 sessions de mesure (composées chacune de 3 nuits, dont une nuit de contrôle).
- Lors de la nuit « contrôle » les sujets restaient dans une lumière douce (<10 lux) de 21h00 à 23h00 puis étaient dans le noir total de 23h00 à 07h00.
- Pour les nuits avec exposition lumineuse, les sujets étaient exposés à la lumière (différentes longueurs d'onde et irradiances) pendant 30 min entre 23h30 et 02h30 (en fonction de leur rythme circadien personnel). Les pupilles des sujets étaient dilatées par Mimins Tropicamide 0,5 % 90 min avant l'exposition lumineuse. Les prélèvements sanguins étaient réalisés 90 et 15 min avant l'exposition et 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 et 120 min après le début de l'exposition.
- Détermination des concentrations plasmatiques en mélatonine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 22 sujets, 18 hommes, 4 femmes, âgés de 18 à 45 ans, en bonne santé, avec une vision normale des couleurs et n'étant pas sous l'emprise de drogues. Chaque sujet a participé à 1 ou plusieurs sessions (16 maximum) de l'étude.

Critères de jugement

- Irradiance lumineuse (5 à 8 irradiances de 0,70 à 65,0 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, testées pour chaque longueur d'onde)
- Longueur d'onde (424, 456, 472, 496, 520, 548 nm)
- Concentration plasmatique en mélatonine

Analyse statistique

- Modélisation des données (modèle logistique à 4 paramètres ; polynôme du troisième degré).

Résultats

- Les irradiances minimales nécessaires à une suppression significative de la mélatonine sont respectivement 1,9 ; 2,0 ; 1,8 ; 3,0 ; 7,0 et 7,2 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ pour les longueurs d'onde de 424, 456, 472, 496, 520 et 448 nm.
- Pour chaque longueur d'onde, la suppression de mélatonine plasmatique augmente avec l'augmentation de l'irradiance.
- Les longueurs d'onde comprises entre 420 et 480 nm, avec un pic à 459 nm sont les plus efficaces dans la suppression de la mélatonine.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Pas de biais identifié.

Conclusions de l'auteur

- Le spectre d'action (pic à 459 nm) le plus efficace sur la suppression de mélatonine chez l'Homme est différent des spectres classiques connus efficaces sur la vision scotopique et photopique (batonnets et cônes).
- Ces données supportent l'hypothèse de l'existence chez l'Homme, d'un nouveau photopigment, sensible aux longueurs d'onde courtes (une opsine) et responsable de la suppression de mélatonine.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative non randomisée bien menée)

Impact factor 2013 : 4,38

Annexe VIII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Action spectrum for melatonin regulation in humans : evidence for a novel circadian photoreceptor »
- Brainard et al.
- 2001
- The Journal of Neuroscience

Objectifs de l'étude

- Caractériser les longueurs d'onde auxquelles le système photorécepteur responsable des rythmes circadiens chez l'Homme est sensible.
- Établir le spectre lumineux qui agit sur la suppression de mélatonine.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- Les spectres d'action sont définis en comparant le nombre de photons nécessaires pour obtenir le même effet biologique, avec différentes longueurs d'ondes.
 - Pour chaque longueur d'onde (440 ; 460 ; 480 ; 505 ; 530 ; 555 ; 575 et 600nm), 8 irradiances (0,01 ; 1,5 ; 2,3 ; 3,1 ; 6,0 ; 12 ; 24 ; 42 μ W/cm²) étaient testées par 8 sujets. Pour la longueur d'onde 420 nm, une seule irradiance (31,8 μ W/cm²) était testée par 8 sujets. Pour le contrôle, chaque sujet était testé lors d'une nuit sans exposition lumineuse et une nuit avec une exposition à un ensemble d'irradiances couvrant 10¹⁰ à 10¹⁴photons/cm². Les expositions étaient séparées d'au moins 6 jours.
 - Chaque expérience commençait à 00h00 : les sujets recevaient une goutte de 0,5 % cyclopentolate HCl dans chaque œil et avaient les yeux bandés, puis ils restaient pendant 2h dans une pièce avec une lumière tamisée (≤ 10 lux). À 02h00, une prise de sang était réalisée, puis les sujets étaient exposés à la lumière (ou au contrôle dans le noir) pendant 90 min. À 03h30, une deuxième prise de sang était réalisée.
 - Les concentrations sanguines en mélatonine étaient mesurées par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- Sujets en bonne santé, âgés de 18 à 30 ans, 37 femmes et 35 hommes, ayant une vision normale des couleurs et des horaires de sommeil stables.

Critères de jugement

- Concentrations en mélatonine (pg/mL)
- Longueurs d'onde (nm)
- Irradiance (μ W/cm²)
- Densité de photons (photons/cm²/sec)

Analyse statistique

- Test *t* de Student apparié.
- One-way ANOVA suivie d'un test *post hoc* de Scheffé.
- Coefficient de corrélation de Pearson.

Résultats

- Pour chaque longueur d'onde, une courbe sigmoïde de la suppression en mélatonine en fonction de la fluence a été montrée. La mélatonine diminue lorsque la fluence augmente.
- La région de longueurs d'onde de 446 à 477nm a été identifiée comme la plus efficace pour la suppression de mélatonine.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Pas de biais identifié.

Conclusions de l'auteur

- Le spectre d'action correspond avec un modèle d'opsines (protéines capables de réagir à l'énergie lumineuse), suggérant l'existence chez l'Homme d'un photo-pigment particulier, responsable de la suppression de la mélatonine, et distinct des cônes et des bâtonnets (nécessaires à la vision).

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 6,908

Annexe IX

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Sensitivity of human circadian pacemaker to nocturnal light : melatonin phase resetting and suppression »
- Zeitzer et al.
- 2000
- Journal of Physiology

Objectif de l'étude

- Évaluer les réponses de la sécrétion en mélatonine et du système circadien humain à des expositions lumineuses nocturnes (différents éclairagements).

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- Les sujets devaient avoir des horaires de sommeil réguliers pendant les 2 semaines précédant l'expérience.
- Pendant 2 jours « constant routine », les sujets restaient dans une pièce sans horloge. Leur température était mesurée par voie rectale afin de déterminer le début du rythme circadien (horaire de la température minimale du noyau de température) de chaque sujet. Toutes les 30 min, une prise de sang était réalisée afin de mesurer la concentration en mélatonine.
- Les sujets étaient ensuite exposés à un stimulus lumineux (un éclairage par sujet, variant de 3 à 9100 lux) pendant 6h30, débutant 6h45 avant le début de leur rythme circadien. Les expositions lumineuses avaient lieu approximativement entre 23h00 et 05h30.
- Les sujets étaient à nouveau exposés à une journée « constant routine ».
- Les concentrations plasmatiques en mélatonine étaient déterminées par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 23 adultes en bonne santé, âgés de 18 à 44 ans, hommes et femmes.

Critères de jugement

- Concentrations plasmatiques en mélatonine.
- Retard de phase.
- Temps.
- Éclairage.

Analyse statistique

- Trapezoidal method (calcul de l'aire sous la courbe)
- Power model, cube root model, log model, three and four parameter logistic models
- Analyse de régression non-linéaire
- Coefficient de corrélation.

Résultats

- Les concentrations plasmatiques en mélatonine sont diminuées de manière dose (éclairage)-dépendante.
- Les réponses du système circadien (retard de phase) et de la sécrétion en mélatonine, aux stimuli lumineux sont mieux modélisées par le « four parameter logistic model » (courbes d'allures sigmoïdes).
- Pour l'exposition lumineuse de 6h30, le modèle prédit une demie-réponse maximale (retard de phase de 3h) pour un éclairage de 80 à 160 lux, et une demie-réponse maximale (suppression de 50 % de mélatonine) pour un éclairage de 50 à 130 lux.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petit effectif.

Conclusions de l'auteur

- De petits changements dans l'exposition lumineuse, tard dans la soirée, peuvent significativement affecter les concentrations sanguines en mélatonine et entraîner un retard de phase.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée)

Impact factor 2013 : 4,38

Annexe X

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Human melatonin suppression by light is intensity dependent »
- McIntyre et al.
- 1989
- Journal of pineal research

Objectif de l'étude

- Étudier les effets de 5 éclairagements lumineux (200 ; 350 ; 500 ; 1000 et 3000 lux) sur les concentrations nocturnes en mélatonine.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- L'expérience était réalisée en 5 étapes, chacune à 1 semaine d'intervalle aux mois d'avril à juin. Les sujets n'ont pas participé à toutes les expériences et le nombre final de participants était n=6 pour 3000 lux ; n=8 pour 1000 lux ; n=5 pour 500 lux, n=5 pour 350 lux et n=6 pour 200 lux.
- Les sujets restaient dans l'obscurité (10-20 lux) de 22h00 à 00h00, avec l'autorisation de regarder la télévision. Ils recevaient l'exposition lumineuse de 00h00 à 01h00, puis ils retournaient dans l'obscurité jusqu'à 05h00.
- Les prélèvements sanguins étaient réalisés à 22h00 ; 23h00 ; 23h30 ; 23h45 ; 00h0 ; 00h15 ; 00h30 ; 00h45 ; 01h00 ; 01h15 ; 01h30 ; 02h00 ; 02h30 ; 03h00 ; 04h00 et 05h00.
- Détermination des concentrations en mélatonine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 13 sujets volontaires, 9 hommes, 4 femmes, âgés de 25,1±6,4 ans, sans antécédent psychiatrique.

Critères de jugement

- Concentration en mélatonine.
- Temps.
- Éclairement.

Analyse statistique

- One-way ANOVA, suivie du test *post hoc* de Newman-Keuls.

Résultats

- Les pourcentages de diminution de mélatonine après 1h d'exposition lumineuse sont 71 % (3000 lux), 67 % (1000 lux), 44 % (500 lux), 38 % (350 lux) (différences significatives) et 16 % (200 lux) (différence non significative).
- Une relation dose-réponse claire a été retrouvée, les données se répartissent sur une courbe d'allure sigmoïde.
- Après que le retour des sujets à l'obscurité, les concentrations en mélatonine augmentent immédiatement, et atteignent les niveaux préalables à l'exposition, après 2h de temps.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.

Conclusions de l'auteur

- Il existe une relation dose-réponse entre l'intensité de l'éclairement et la diminution de mélatonine.
- Un éclairage de 1000 lux à 00h00 peut ramener les concentrations en mélatonine à des niveaux diurnes.
- Un éclairage de 350 lux est suffisant pour produire une diminution significative de la concentration en mélatonine après 1h d'exposition, à 00h00.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 7,304

Annexe XI

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulfatoxymelatonin by bright and dim light in man »
- Bojkowski et al.
- 1987
- Hormone and metabolic research

Objectif de l'étude

- Étudier les effets de différentes intensités lumineuses sur la suppression nocturne de mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine chez l'Homme.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- L'expérience était réalisée en 3 étapes, chacune à 1 semaine d'intervalle aux mois d'avril et mai.
- Les sujets restaient dans une lumière douce (150 à 250 lux) de 20h00 à 23h00 puis allaient dormir (sans exposition lumineuse).
- Entre 00h30 et 01h00, les sujets se levaient et étaient exposés à la lumière à différentes intensités (1) <1 lux ; (2) 300 lux ; (3) 2500 lux.
- Les sujets retournaient dormir dans le noir jusqu'à 07h00.
- Les prélèvements sanguins étaient réalisés à 20h00 ; 21h00 ; 22h00 ; 23h00 ; 23h30 ; 24h00 ; 00h15 ; 00h30 ; 00h45 ; 01h00 ; 01h15 ; 01h30 ; puis 1 fois par heure de 02h00 à 10h00.
- Détermination des concentrations en mélatonine et en 6-sulfatoxy mélatonine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 5 hommes volontaires, en bonne santé, âgés de 18 à 28 ans, fumeurs et non fumeurs, n'ayant pas fait d'exercice physique, bu d'alcool ou de café depuis 12h et ayant dormi de 23h00 à 08h00 pendant les 2 nuits précédant l'expérience.

Critères de jugement

- Concentration en mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine.
- Temps.
- Intensité de la stimulation lumineuse.

Analyse statistique

- Two-way ANOVA.
- Test de Student.

Résultats

- La lumière douce (300 lux) et la lumière vive (2500 lux) diminuent les concentrations en mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine plasmatiques ($p < 0,05$ et $p < 0,01$) en comparaison avec l'obscurité (<1 lux) à 01h00, 01h15 et 01h30 (pour la mélatonine) et à 01h15, 01h30 et 02h00 (pour la 6-sulfatoxy mélatonine).

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.

Conclusions de l'auteur

- La lumière douce (300 lux) et la lumière vive (2500 lux) diminuent significativement les concentrations plasmatiques de mélatonine et 6-sulfatoxy mélatonine, la nuit, chez l'Homme.
- L'importance de cette diminution est liée à l'intensité de la lumière.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 2,145

Annexe XII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Effects of light on melatonin production »
- Boyce et al.
- 1987
- Biological Psychiatry

Objectif de l'étude

- Étudier l'efficacité de différentes intensités lumineuses dans la suppression de la mélatonine sanguine.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- 4 intensités lumineuses étaient testées (1000 ; 1500 ; 2000 et 2500 lux) pour chaque sujet, au cours de 4 nuits, avec un intervalle de 5 jour entre chaque expérience.
- Lors de la pose du cathéter de prélèvement sanguin, les sujets étaient exposés à une intensité de 500 lux.
- L'exposition à la lumière vive avait lieu de 00h00 à 02h00.
- Les prélèvements sanguins étaient réalisés après 0 ; 15 ; 30, 45 ; 60 ; 90 et 120 min d'exposition lumineuse.
- La concentration plasmatique en mélatonine était mesurée par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 10 sujets volontaires (5 hommes et 5 femmes), en bonne santé, âgés de 32,6 ans en moyenne, sans antécédent psychiatrique, n'ayant pas bu d'alcool ou de café les jours de l'expérience, et suivant un régime pauvre en amines.

Critères de jugement

- Concentration en mélatonine.
- Temps.
- Intensité de la stimulation lumineuse (1000 ; 1500 ; 2000 et 2500 lux).

Analyse statistique

- Analyse de variance.
- Bonferroni decision rule.

Résultats

- Les concentrations plasmatiques en mélatonine diminuent lors de l'exposition lumineuse (pour les 4 intensités testées), avec la concentration la plus basse à la fin des 2h d'exposition.
- Aucune intensité testée ne diminue la mélatonine à des niveaux plasmatiques diurnes.
- Il y a une tendance significative à ce que la concentration plasmatique en mélatonine, sous l'exposition lumineuse, diminue au cours du temps.
- Il y a une tendance à ce que l'intensité de 2500 lux diminue de manière plus importante la mélatonine sanguine mais la différence n'est pas significative.
- Il n'y a pas de différence significative entre les 2 sexes.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.
- Pas de contrôle (obscurité).
- Exposition à 500 lux avant le début de l'expérience.

Conclusions de l'auteur

- La lumière vive artificielle inhibe la production de mélatonine
- Une intensité lumineuse de 2500 lux ne diminue pas la mélatonine plasmatique aux niveaux diurnes.

Niveau de preuve : 4 (étude comparative, présentant des biais importants).

Impact factor 2013 : 9,247

Annexe XIII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « The effect of polarized versus nonpolarized light on melatonin regulation in humans »
- Brainard et al.
- 2000
- Photochemistry and photobiology

Objectif de l'étude

- Comparer les effets de la lumière polarisée *versus* non polarisée, sur la sécrétion de mélatonine, chez l'Homme. (*La lumière naturelle est non polarisée*).

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- Lors de nuits séparées d'une semaine au minimum, chaque sujet était exposé à 4 éclairagements (20 ; 40 ; 80 et 3200 lux) pour deux types de lumière (polarisée et non polarisée) et à l'obscurité (constituant le contrôle).
- Les sujets recevaient du cyclopentolate HCl 0,5 % dans chaque œil pour dilater les pupilles à 23h45. De 00h00 à 02h00, les sujets avaient les yeux bandés afin de ne percevoir aucune lumière. De 02h00 à 03h30, les sujets étaient exposés à la lumière ou au contrôle dans l'obscurité.
- Les prélèvements sanguins étaient réalisés à 02h00 et à 03h30.
- Les concentrations sanguines en mélatonine étaient déterminées par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 6 sujets, 4 hommes et 2 femmes, âgés de 25±1 ans, en bonne santé, n'ayant pas de traitement médical, et ayant une vision normale des couleurs.

Critères de jugement

- Lumière polarisée ou non polarisée.
- Éclairement.
- Concentrations sanguines en mélatonine.

Analyse statistique

- One-factor et two-factor ANOVA.
- Test de comparaison *post hoc* de Scheffe.
- Test *t* de Student apparié, bilatéral.

Résultats

- Comparées avec le contrôle, les lumières polarisées et non polarisées entraînent une diminution de la mélatonine plasmatique pour chaque éclairage à partir de 40 lux ($p < 0,03$ à $p < 0,0001$).
- Il n'y a pas de différence significative entre les effets de la lumière polarisée et non polarisée, pour tous les éclairagements.
- Les deux stimuli lumineux présentent une relation dose-réponse entre l'éclairement et la diminution de mélatonine.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.

Conclusions de l'auteur

- Les yeux et le système circadien humains sont sensibles à la lumière polarisée.
- Le stimulus lumineux de lumière polarisée diminue la mélatonine plasmatique de manière dose-dépendante, sans différence significative avec la lumière non polarisée.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée)

Impact factor 2013 : 2,287

Annexe XIV

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Effect of a 15 minute light pulse on nocturnal serum melatonin levels in human volunteers »
- Petterborg et al.
- 1991
- Journal of pineal research

Objectif de l'étude

- Étudier les effets d'une exposition nocturne, de courte durée, à une lumière vive, sur la courbe de sécrétion de mélatonine, chez des humains volontaires, en bonne santé (durant l'hiver).

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- Individus observés au cours de 2 nuits à 1 semaine d'intervalle : 1 nuit sans exposition lumineuse et 1 nuit avec exposition à une lumière vive (350 cd/m², environ 1500 lux) de 15 min à 22h00 (pop. 1) ou 23h00 (pop. 2) puis retour à une lumière douce (<50cd/m²) pour le reste de la nuit.
- Prélèvements sanguins 1 fois par heure de 20h00 à 24h00 (pop. 1) ou de 20h00 à 08h00 (pop. 2).
- Détermination des concentrations en mélatonine et en cortisol par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- Population 1 (n = 5) : 2 femmes, 3 hommes, volontaires en bonne santé
- Population 2 (n = 8) : 5 femmes, 3 hommes, volontaires, en bonne santé

Critères de jugement

- Concentration en mélatonine.
- Concentration en cortisol.
- Temps.
- Présence ou absence de stimulation lumineuse.

Analyse statistique

- Test *t* apparié.
- Wilcoxon rank-sum test.
- Mann-Whitney U test.

Résultats

- Une exposition brève (15 min) à une lumière vive (350 cd/m²), en début de nuit, entraîne une inhibition significative, transitoire, de l'augmentation nocturne des concentrations sanguines en mélatonine.
- Cette exposition n'a pas d'effet sur le rythme de sécrétion du cortisol.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.

Conclusions de l'auteur

- Une courte exposition à une lumière vive au cours de la nuit, entraîne une diminution transitoire des concentrations sanguines en mélatonine, chez l'Homme.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 7,304

Annexe XV

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Less exposure to daily ambient light in winter increases sensitivity of melatonin to light suppression »
- Higuchi et al.
- 2007
- Chronobiology International

Objectif de l'étude

– Étudier l'impact des différences saisonnières sur la suppression de la sécrétion de mélatonine induite par une exposition lumineuse nocturne.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives, non randomisées, *in vivo*.
- Les études ont été réalisées à Akita, Japon (39° parallèle nord), où la durée d'ensoleillement est de 50,5h par mois en hiver et 159,7h par mois en été. Les études ont été réalisées en Janvier-Février et en Juin-Juillet.
- (1) L'intensité de l'éclairage auquel étaient exposés les sujets a été mesuré pendant une semaine par un petit capteur de lumière attaché au poignet de chaque sujet.
- (2) Détermination du pic de concentration en mélatonine : les sujets devaient rester dans une pièce sombre (<15 lux) pendant 24h, autorisés à regarder la télévision, lire ou écouter de la musique, mais pas à dormir. Des échantillons de salives étaient prélevés toutes les heures.
- (3) Détermination de l'ampleur de la suppression de sécrétion en mélatonine par la lumière : les sujets se rendaient au laboratoire 5h30 avant leur pic de sécrétion personnel en mélatonine. Ils dormaient pendant 3h, puis étaient exposés pendant 2h à un éclairage de 1000 lux. Les échantillons de salives étaient prélevés avant la phase de sommeil, avant l'exposition lumineuse et après 1h et 2h d'exposition lumineuse.
- Détermination des concentrations en mélatonine dans la salive par test ELISA

Caractéristiques de la population à l'étude

– 10 hommes, âgés de 21,9±1,2 ans, en bonne santé, vivant à Akita au moins une année, n'ayant pas de troubles du sommeil ni de traitement, ne travaillant pas la nuit, n'étant pas matinal ou couche-tard (morningness-eveningness score), n'ayant pas consommé d'alcool, de caféine ou réalisé un effort physique important dans les 24h précédant les expériences.

Critères de jugement

- Saison
- Horaire
- Éclairage
- Concentrations salivaires en mélatonine

Analyse statistique

- Two-way ANOVA.
- Tests *t* appariés.

Résultats

- (1) La lumière ambiante totale à laquelle les sujets sont exposés est significativement plus basse en hiver (229,6*10³ lux) qu'en été (546,2*10³ lux).
- (2) L'amplitude de sécrétion de mélatonine est significativement plus élevée l'hiver que l'été mais il n'y a pas de différence significative pour l'horaire du début, du pic et de la fin de la sécrétion.
- (3) Le pourcentage de suppression de mélatonine après 2h d'exposition lumineuse est significativement plus important en hiver (66,6±18,4%) qu'en été (37,2±33,2%) (p<0,01).

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petit effectif.

Conclusions de l'auteur

– La faible exposition à la lumière en hiver, augmente la sensibilité des sujets à la suppression de mélatonine par l'exposition lumineuse nocturne.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée)

Impact factor 2013 : 4,35

Annexe XVI

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans »
- Jasser et al.
- 2006
- Journal of Biological Rhythms

Objectif de l'étude

- Tester l'hypothèse selon laquelle une adaptation à la lumière douce préalable inhiberait la suppression de mélatonine due l'exposition à une lumière vive monochromatique, chez des sujets humains en bonne santé.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- Chaque sujet (n=16) était exposé à 4 nuits d'expérience : 2 nuits « contrôle » (soit dans le noir avec les yeux bandés soit dans la lumière douce à 18 lux) et 2 nuits avec exposition lumineuse (l'une après avoir été pendant 2h dans le noir et l'autre après avoir été pendant 2h dans la lumière douce). L'exposition lumineuse était une lumière monochromatique à 460 nm (3,1 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ pour le groupe 1 et 7,0 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ pour le groupe 2). Les nuits d'expériences étaient séparées d'au moins 6 jours.
- L'expérience commençait à 00h00, moment auquel les sujets avaient les pupilles dilatées par du cyclopentolate Hcl 0,5 % dans chaque œil. De 00h00 à 02h00, les sujets restaient dans une pièce contrôle (noir ou lumière douce). À 02h00, une prise de sang était réalisée, puis les sujets étaient exposés à la lumière ou restaient dans une des pièce contrôle, et cela jusqu'à 03h30. À 03h30, une deuxième prise de sang était réalisée.
- Détermination des concentrations en mélatonine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 2 groupes de 8 sujets ont participé chacun à une expérience. Les sujets étaient dans chaque groupe 3 hommes et 5 femmes, âgés de 18 à 30 ans, en bonne santé générale et oculaire, avec une vision normale des couleurs (Ishihara test), avec des horaires de sommeil réguliers (horaire de lever en moyenne égal à 07h18±18 min), ne travaillant pas de nuit, n'ayant pas subi de décalage horaire, sans troubles du sommeil, et sans traitement. Les sujets ne devaient pas boire de café ni faire de sieste de plus de 30 min après 18h00, les jours où ils participaient à l'expérience.

Critères de jugement

- Temps
- Conditions lumineuses
- Concentrations en mélatonine

Analyse statistique

- Two-way ANOVA.
- Test *t* de Student, apparié bilatéral.
- Ajustement sur les groupes contrôles.

Résultats

- Les mêmes concentrations plasmatiques en mélatonine ont été retrouvées lors des nuits « contrôles » d'exposition à la lumière douce (18 lux) et lors des nuits « contrôle » dans le noir. La lumière douce (18 lux) ne supprime donc pas la mélatonine.
- Les pourcentages de baisse de mélatonine sont significativement plus élevés (46%) après l'exposition à la lumière monochromatique de 460 nm de longueur d'onde lorsque les sujets sont restés au préalable dans le noir, par rapport aux sujets qui sont restés dans la lumière douce.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.

Conclusions de l'auteur

- Le photorécepteur du système circadien humain pourrait moduler sa sensibilité, en fonction des conditions lumineuses préalables à l'exposition à la lumière vive.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 3,229

Annexe XVII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans »
- Hébert et al.
- 2002
- Journal of Pineal Research

Objectif de l'étude

- Étudier l'impact de l'histoire de l'exposition lumineuse antérieure sur la sensibilité à la lumière (évaluée par l'ampleur de la suppression nocturne de mélatonine par la lumière), chez l'Homme.
- L'hypothèse était qu'après une semaine d'exposition augmentée à la lumière vive, les sujets deviendraient moins sensibles à la lumière, et qu'après une semaine de restriction lumineuse, ils deviendraient plus sensibles.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative croisée, non randomisées, *in vivo*.
- Les sujets étaient exposés à une semaine avec exposition lumineuse et une semaine avec restriction lumineuse, avec au sixième jour de chaque semaine une nuit « contrôle » et au septième jour une nuit avec exposition lumineuse pendant 3h à 500 lux.
- Pendant la semaine avec exposition lumineuse, les sujets étaient exposés à 4,3±0,4h de lumière vive par jour (en sortant à la lumière du jour ou en restant dans des pièces éclairées à l'intérieur).
- Pendant la semaine avec restriction lumineuse, les sujets portaient des lunettes de soleil (ne transmettant que 2 % de l'intensité lumineuse) lorsqu'ils sortaient, et ne sortaient que 1,4±0,9h par jour. Les vitres de leurs lieux de vie étaient recouvertes de plastique noir afin de diminuer la luminosité.
- Les sujets devaient choisir des horaires réguliers de sommeil : 23h30-07h30 ou 00h00-08h00.
- Lors des nuits « contrôles » (les sujets restaient dans l'obscurité) et des nuits avec exposition lumineuse (500 lux de 00h30 à 03h30 ou de 01h00 à 04h00 selon les horaires habituels de sommeil), des prélèvements salivaires étaient réalisés toutes les 30 min de 23h00 à 06h00.
- Dosage des concentrations salivaires en mélatonine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 12 sujets en bonne santé, 6 hommes, 6 femmes, âgés en moyenne de 25,5 ± 6,4 ans, sans traitement médical (excepté une contraception orale pour les femmes), ne travaillant pas la nuit et n'ayant pas traversé plus de 2 fuseaux horaires dans le mois précédent l'expérience.

Critères de jugement

- Exposition lumineuse préalable
- Concentrations salivaires en mélatonine

Analyse statistique

- ANOVA
- Test *t* apparié

Résultats

- Il y a une diminution de la mélatonine nocturne plus importante après une semaine en lumière douce comparée à une semaine en lumière vive (53 vs. 41%), et cette différence est statistiquement significative.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.

Conclusions de l'auteur

- Cette étude suggère que la sensibilité du système circadien à la lumière, peut être affectée par un changement récent dans l'histoire lumineuse.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative, non randomisée, bien menée).

Impact factor 2013 : 7,304

Annexe XVIII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Melatonin suppression in human subjects by bright and dim light in Antarctica : time and season-dependent effects »
- Owen et al.
- 1992
- Neuroscience Letters

Objectif de l'étude

- Étudier les variations saisonnières de sensibilité aux stimuli lumineux, de la sécrétion en mélatonine, grâce aux larges variations de lumière naturelle en Antarctique.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives, non randomisées, *in vivo*.
- Exposition des sujets à des stimuli de lumière douce (300 lux) ou vive (2200 lux), de 01h00 à 02h00 ou de 05h00 à 06h00, l'hiver ou l'été. Les nuits d'expériences étaient espacées d'au moins une semaine.
- Une nuit « contrôle » était réalisée : les sujets restaient dans une lumière douce de 20h00 à 09h00, et dormaient entre 23h00-24h00 et 08h00. Les prélèvements sanguins étaient réalisés toutes les heures.
- Pour les nuits avec exposition lumineuse, les sujets étaient exposés à 300 (290-310) ou 2200 (2100-2300) lux de 01h00 à 02h00 (prélèvements sanguins à 00h00 ; 01h00 ; 01h30, 02h00 ; 02h30 ; 03h00 ; 04h00) ou de 05h00 à 06h00 (prélèvements sanguins à 04h00 ; 05h00 ; 05h30 ; 06h00 ; 06h30 ; 07h00 ; 08h00), les conditions étaient semblables au contrôle pour le reste de la nuit.
- Détermination des concentrations plasmatiques en mélatonine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 9 hommes faisant partie du personnel de la base, en bonne santé, âgés de 26,6±1,2 ans, n'ayant pas travaillé de nuit pendant les deux semaines précédant l'expérience, ne prenant pas de médicaments excepté de légers antalgiques. Le groupe A (n=5) et le groupe B (n=4) ont été formés, exposés respectivement aux éclairages de 300 lux et 2200 lux.

Critères de jugement

- Saison (hiver/été)
- Éclairage (0/300/2200 lux)
- Horaire de stimulation lumineuse (01h00-02h00/05h00-06h00)
- Concentration plasmatique en mélatonine

Analyse statistique

- One-way ANOVA.
- Test *t* non apparié.

Résultats

- Le début de sécrétion nocturne en mélatonine a lieu 1h plus tôt en été qu'en hiver.
- Les pourcentages de baisse de mélatonine sont significatifs pour la lumière douce et la lumière vive à 02h00 et à 06h00 en hiver.
- Les pourcentages de baisse de mélatonine ne sont significatifs que pour la lumière vive à 02h00 en été.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Très petits effectifs.
- 2 sujets ayant une courbe de sécrétion en mélatonine atypique ont été exclus des analyses.

Conclusions de l'auteur

- La suppression en mélatonine est plus efficace l'hiver en fin de nuit, notamment avec la lumière douce.

Niveau de preuve : 4 (étude comparative comportant des biais importants)

Impact factor 2013 : 2,026

Annexe XIX

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « A novel human opsin in the inner retina »
- Provencio et al.
- 2000
- The Journal of Neuroscience

Objectif de l'étude

- Identifier le gène codant pour la mélanopsine et son expression anatomique chez l'Homme et les comparer avec le gène codant pour la mélanopsine chez la souris et l'expression anatomique chez la souris et le primate.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études observationnelle, *in vitro* et *in situ*.
- (1) Clonage de mélanopsine humaine.
- (2) RT-PCR
- (3) Clonage de mélanopsine de souris.
- (4) Hybridation *in situ*.

Caractéristiques de la population à l'étude

- ADN humain total issu de la banque d'ADN Clontech (1) (2).
- ADN humain isolé de tissu issu de la banque National Disease Research Interchange (2).
- ADNc de souris (3).
- Tissu oculaire de souris et de primate (4).

Critères de jugement

- (1) Séquence nucléotidique.
- (2) Présence ou absence de mélanopsine.
- (3) Similitudes et différences entre les ADN comparés.
- (4) Localisation de la mélanopsine.

Analyse statistique

- Pas d'analyse statistique.

Résultats

- (1) Le gène humain codant pour la mélanopsine est localisé sur le chromosome 10q22. Sa séquence nucléotidique a été déterminée. La structure de ce gène diffère significativement des autres opsines humaines.
- (2) La RT-PCR sur 26 sites anatomiques humains montre que la mélanopsine humaine est exprimée uniquement dans l'oeil. Elle est notamment absente de la glande pinéale, de l'utérus et du placenta.
- (3) L'alignement des ADNc humain et de souris montre une similitude de 86 % pour les domaines « loop » et transmembranaires.
- (4) Répartition de la mélanopsine dans l'œil de primate et de souris : hauts niveaux dans l'inner nuclear layer et le photoreceptor layer et faible niveaux dans le ganglion cell layer.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Pas de biais identifié.

Conclusions de l'auteur

- Une opsine, la mélanopsine, exprimée dans les cellules de la rétine, a été identifiée chez l'Homme.
- Le spectre lumineux efficace sur la régulation circadienne chez l'Homme est similaire à celui agissant sur la mélanopsine.
- La distribution anatomique des cellules contenant de la mélanopsine est similaire à la disposition de cellules connues pour relier la rétine et le noyau surpachiasmatique de l'hypothalamus (stimulateur circadien primaire).
- Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle la mélanopsine pourrait être le photopigment responsable de la régulation circadienne chez les mammifères.

Niveau de preuve :

Impact factor 2013 : 6,908

Annexe XX

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Melatonin concentration in umbilical cord blood depends on mode of delivery »
- S. Bagci et al.
- 2011
- Early Human Development

Objectif de l'étude

- Évaluer la concentration en mélatonine dans le sang du cordon selon l'heure et le mode d'accouchement.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative prospective in vivo.
- Nouveaux-nés classés selon 2 critères : mode de naissance (par voie basse ou par césarienne) et heure de la naissance (de jour (09h00-21h00) ou de nuit (21h00-09h00)).
- Prélèvement de sang ombilical veineux et artériel lors de la naissance.
- Concentration en mélatonine (MTc) mesurée par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 310 nouveaux-nés, prématurés (n=81) et à terme (n = 229), garçons (n =172) et filles (n = 138), nés par voie basse (n = 122) ou par césarienne (n = 188) , le jour (n = 204) ou la nuit (n = 106).

Critères de jugement

- MTc dans l'artère ombilicale et/ou dans la veine ombilicale
- Âge gestationnel
- Heure de la naissance (groupe jour / nuit)
- Mode d'accouchement (groupe voie basse (AVB) / césarienne)
- Facteurs de stress au moment de la naissance : pré-éclampsie, césarienne en urgence, dopplers pathologiques, rythme cardiaque fœtal pathologique, absence de péricorale)

Analyse statistique

- Test de Mann-Whitney
- Coefficient de corrélation de Pearson
- Analyse de régression linéaire
- Différences avec $p < 0,05$ considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

- Différence NS entre les MTc ombilicales artérielles et veineuses, de jour comme de nuit.
- Absence de corrélation entre les concentrations en mélatonine et l'âge gestationnel.
- MTc la nuit supérieure aux MTc le jour ($p < 0,0001$).
- Pas d'influence retrouvée des facteurs de stress sur les MTc.
- MTc en cas d'AVB supérieures aux MTc en cas de césarienne ($p < 0,05$).
- Analyse des sous-groupes : différence NS entre les MTc lors des césariennes en urgence les MTc lors des AVB ; MTc lors des césariennes en urgence supérieures aux MTc lors des césariennes programmées ($p < 0,05$).

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Peu de précisions sur le mode de sélection des sujets.
- Groupes jour / nuit choisis de façon arbitraire (horaires fixes).

Conclusions de l'auteur

- Les MTc ombilicales artérielles et veineuses sont significativement liées au mode de naissance.
- Il existe un rythme circadien des MTc dans le sang du cordon, reflétant le rythme maternel.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative non randomisée bien menée)

Impact factor 2013 : 2,02

Annexe XXI

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Serum and amniotic fluid melatonin during human labor »
- A Kivelä et al.
- 1989
- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Objectif de l'étude

- Évaluer une association potentielle entre le travail obstétrical et la concentration en mélatonine (MTc) dans le sang et le liquide amniotique chez l'Homme.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives non randomisées.
- (1) Prélèvement sanguin 1 fois par heure, depuis le début du travail jusqu'à l'expulsion dans la population 1.
- (2) Prélèvement sanguin avant et après des césariennes programmées réalisées à 09h00, dans la population 2.
- (3) Prélèvement simultané de liquide amniotique (non souillé de sang ou de méconium) par amniotomie et de sang dans la population 3.
- (4) Prélèvement sanguin à 22h00, 24h00, 04h00 et 06h00 dans la population 4.
- Mesure des MTc dans le sang par radioimmunoassay et dans le liquide amniotique par HPLC (high pressure liquide chromatography).

Caractéristiques de la population à l'étude

- Population 1 : parturientes à terme (n = 40), primigestes (n = 11) ou multigestes (n = 29), âgées de 20 à 45 ans (moyenne = 28,5 ans), en travail spontané (n = 28) ou déclenché (n = 12, dont 5 déclenchements par ocytocine et 7 par amniotomie), ayant accouché de jour (n = 23) ou de nuit (n = 17).
- Population 2 : 8 femmes enceintes ayant une césarienne programmée.
- Population 3 : 41 parturientes en travail avec un col dilaté à 4 cm ou moins.
- Population 4 : 8 femmes non enceintes, en bonne santé.
- Toutes les patientes ont eu une grossesse d'évolution normale et un accouchement eutocique.
- L'intensité de la lumière en salle d'accouchement variait entre 100 et 300 lux.

Critères de jugement

- Heure, dilatation cervicale (population 1), MTc dans le sang et dans le liquide amniotique (population 3).

Analyse statistique

- Test de Wilcoxon, analyse de variance et de covariance, et analyse de corrélation linéaire.

Résultats

- Les MTc sanguines au cours de l'accouchement suivent un rythme circadien normal, semblable à celui des femmes non enceintes.
- Les MTc dans le liquide amniotique sont significativement corrélées ($r = 0,625$; $p < 0,001$) aux MTc sanguines et suivent une variation circadienne semblable.
- La progression du travail, évaluée par la dilatation cervicale n'affecte pas la MTc sanguine. Le déclenchement du travail par amniotomie et/ou ocytocine, et la césarienne n'ont pas d'effet sur la MTc sanguine.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Effectifs petits et hétérogènes.

Conclusions de l'auteur

- Chez l'Homme, la sécrétion de mélatonine ne semble pas influencée par le stress physique de l'accouchement ni par les changements endocriniens associés à la parturition. Le seul facteur corrélé à la sécrétion de mélatonine au cours de l'accouchement chez l'Homme est le moment de la journée.

Niveau de preuve : 2 (étude comparative bien menée)

Impact factor 2013 : 6,43

Annexe XXII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition »
- Mitchell et al.
- 1979
- British Journal of Obstetrics and Gynaecology

Objectif de l'étude

- Mesurer les concentrations en mélatonine (MTc) dans le sang maternel et ombilical au moment de la parturition.
- Étudier une potentielle implication de la glande pinéale dans ce processus.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative non randomisée.
- Prélèvement de sang dans 5 populations : sang veineux périphérique collecté entre 08h00 et 22h30 pour les populations 1, 2 et 3 et sang du cordon artériel et veineux (2 prélèvements par patient) pour les populations 4 et 5.
- Mesure de la MTc par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- Population 1 (n = 33) : femmes en fin de grossesse (34-43 semaines aménorrhée (SA)).
- Population 2 (n = 19) : femmes en travail à terme (37-43 SA).
- Population 3 (n = 14) : femmes en travail avant le terme (24-36 SA) avant le début d'un traitement.
- Population 4 (n = 9) : nouveau-né né par voie basse (AVB) à terme (37-43 SA).
- Population 5 (n = 7) : nouveau-né né par césarienne en dehors du travail à terme (37-43 SA).

Critères de jugement

- MTc dans le sang maternel et ombilical.
- Âge gestationnel.
- État vis à vis du travail : en travail / en dehors du travail.
- Mode de naissance : AVB / césarienne.

Analyse statistique

- Test de Mann-Whitney.
- Test de Wilcoxon.
- $p < 0,05$ considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

- MTc pendant le travail à terme (pop. 2) > MTc en fin de grossesse (pop. 1) ($p < 0,05$)
- MTc au sang du cordon > MTc sang maternel pendant le travail ($p < 0,01$)
- MTc veine ombilicale après AVB (pop. 4) > MTc artère ombilicale après AVB (pop. 4) ($p < 0,025$)
- MTc veine ombilicale après césarienne (pop. 5) < MTc artère ombilicale après césarienne (pop. 5) ($p < 0,025$)
- MTc artère ombilicale après césarienne (pop. 5) > MTc artère ombilicale après AVB (pop. 4) ($p < 0,05$)
- Pas de différence significative entre MTc veine ombilicale après césarienne (pop. 5) ou AVB (pop. 4).

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Amplitude des horaires des prélèvements sanguins (08h00-22h30).
- Existence d'un impact de l'anesthésie au cours des césariennes sur la MTc ?

Conclusions de l'auteur

- Les données ont montré des modifications des MTc dans le sang maternel et fœtal au cours de la parturition (cause ou effet du travail?).

Niveau de preuve : 2 (étude comparative non randomisée bien menée).

Impact factor 2013 (nouveau titre BJOG) : 3,76

Annexe XXIII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Melatonin in amniotic fluid during human parturition »
- Mitchell et al.
- 1978
- British Journal of Obstetrics and Gynaecology

Objectif de l'étude

- Identifier l'existence de mélatonine immunoréactive et les modifications de sa concentration dans le liquide amniotique (LA) chez l'Homme.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative non randomisée.
- Prélèvement de LA dans 3 populations.
- Mesure de la concentration en mélatonine (MTc) par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- Population 1 (n = 30) : Amniotomie (voie vaginale) chez des femmes à terme et en travail spontané.
- Population 2 (n = 34) : Amniotomie (voie vaginale) chez des femmes à terme en dehors du travail.
- Population 3 (n = 9) : Amniocentèse (voie abdominale) chez des femmes à terme en dehors du travail.
- Exclusion des prélèvements souillés de sang ou de méconium.

Critères de jugement

- MTc dans le LA.
- État vis à vis du travail : en travail / en dehors du travail.
- Dilatation cervicale pour la population 1.

Analyse statistique

- Test de Mann-Whitney.
- Coefficient de corrélation de Spearman.
- $p < 0,05$ considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

- Présence de mélatonine dans le LA en fin de grossesse.
- MTc amniotomie pendant le travail (pop. 1) > MTc amniotomie en dehors du travail (pop. 2) ($p < 0,002$)
- MTc amniotomie pendant le travail (pop. 1) > MTc amniocentèse (pop. 3) ($p < 0,001$)
- MTc amniotomie en dehors du travail (pop. 2) > MTc amniocentèse (pop. 3) ($p < 0,05$)
- Pas de corrélation significative entre âge gestationnel et concentration en mélatonine.
- Pas de corrélation significative entre degré de dilatation et MTc (pop. 1).

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Horaire de prélèvement des échantillons de LA inconnu +++
- Petits effectifs.
- L'amniotomie et/ou l'amniocentèse ont-elles un effet stimulateur de la sécrétion de mélatonine ?

Conclusions de l'auteur

- Les données ont montré la présence de mélatonine immunoréactive à des concentrations mesurables dans le LA, en fin de grossesse, chez l'Homme.
- Les MTc dans le LA sont supérieures au cours du travail qu'en dehors du travail.

Niveau de preuve : 4 (étude comparative comportant des biais importants)

Impact factor 2013 (nouveau titre BJOG) : 3,76

Annexe XXIV

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

– « Melatonin sensitizes human myometrial cells to oxytocin in a protein kinase Ca/extracellular-signal regulated kinase-dependent manner »

- J T Sharkey et al.
- 2010
- The Journal of clinical endocrinology and metabolism

Objectif de l'étude

– Déterminer la voie de signalisation à l'origine des effets de la mélatonine sur la contractilité, et le mécanisme de contractilité des cellules hTERT.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives non randomisées.
- Immunoblotting et immunoprecipitation (1).
- Myometrial cell contractility assay (2).
- IP3 turnover assay (3).
- PKC activity assay (4).

Caractéristiques de la population à l'étude

- Cellules hTERT (telomerase immortalized / human telomerase reverse transcriptase myometrial cells)

Critères de jugement

- (1) Présence / absence de : P-MLC ; MLC ; P-PKC α/β ; actin ; P-caldesmon ; caldesmon ; P-Erk1/2 ; Erk1/2.
- (2) Contractilité des cellules hTERT dans les différentes préparations.
- (3) IP3 turnover et IP total turnover dans les différentes préparations.
- (4) Activité de la PKC dans les différentes préparations.

Analyse statistique

- Expériences répétées au minimum 3 fois.
- One way ANOVA suivi d'un Bonferroni *post hoc* test.
- $p < 0,05$ considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

– (1) (2) Les effets de la mélatonine sur la contractilité et sur la phosphorylation de la MLC ne sont pas dépendants de la voie de signalisation de la Rho kinase, ni de l'inhibition de la MLCP.

- (1) (3) (4) La mélatonine active la PKC α dans les cellules musculaires lisses du myomètre humain.
- (4) Le traitement par mélatonine augmente la phosphorylation d'ERK1/2 et de la caldesmone.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Expérience *in vitro*, donc pas de preuve scientifique *in vivo*.

Conclusions de l'auteur

– La mélatonine sensibilise les cellules myométriales aux signaux pro-contractiles *in vitro*, via l'activation de la voie de signalisation PLC/IP3/DAG. Cette voie active spécifiquement la PKC α et ERK1/2, ce qui permet la phosphorylation de la caldesmone. Enfin, la caldesmone augmente la disponibilité de l'actine pour interagir avec la myosine et entraîner des contractions.

Niveau de preuve : 2 (études comparatives non randomisées bien menées)

Impact factor (2013) : 6,43

Annexe XXV

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells »
- J T Sharkey et al.
- 2009
- The Journal of clinical endocrinology and metabolism

Objectif de l'étude

- Déterminer les effets de la mélatonine sur la contractilité, et sur la machinerie contractile des cellules hTERT.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives non randomisées.
- Immunoblotting(1).
- Myometrial cell contractility assay (2).
- Quantitative PCR (3).
- Lucifer yellow dye migration assay (4).

Caractéristiques de la population à l'étude

- Cellules hTERT (telomerase immortalized / human telomerase reverse transcriptase myometrial cells).
- Cellules myométriales prélevées chez des femmes en travail et en dehors du travail au terme de la grossesse.

Critères de jugement

- (1) Présence / absence de : MTR2 ; MTR1 ; OTR ; actin ; pMLC ; connexin43.
- (2) Contractilité des cellules myométriales dans les différentes préparations.
- (3) Expression des ARNm de la connexine 43 (dans différentes préparations) en fonction du temps.
- (4) Concentration et répartition des jonctions gap (visualisées par Lucifer yellow dye migration assay).

Analyse statistique

- Expériences répétées au minimum 3 fois.
- One way ANOVA suivi d'un Bonferroni *post hoc* test avec $p < 0,05$ considéré statistiquement significatif.
- Test du Chi2 avec $p < 0,01$ considéré statistiquement significatif.

Résultats

- (1) Le myomètre humain est une cible pour la mélatonine.
- (2) La mélatonine augmente la sensibilité à l'ocytocine et la contractilité du myomètre *in vitro*, via la voie de signalisation MT2R / PLC / PKC.
- (3) La mélatonine augmente l'expression de la protéine connexine 43 des jonctions gap *in vitro*, via une voie dépendant de la PKC.
- (4) La mélatonine augmente la connectivité intercellulaire *in vitro*.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Expériences *in vitro*, donc pas de preuve scientifique *in vivo*.

Conclusions de l'auteur

- La mélatonine agit en synergie avec l'ocytocine pour stimuler les contractions des cellules myométriales et pour faciliter l'activité des jonctions gap *in vitro*.

Niveau de preuve : 2 (études comparatives non randomisées bien menées)

Impact factor (2013) : 6,43

Annexe XXVI

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Transcriptional inhibition of oxytocin receptor expression in human myometrial cells by melatonin involves protein kinase C signaling »
- J T Sharkey et J Olcese.
- 2007
- The Journal of clinical endocrinology and metabolism

Objectif de l'étude

- Étudier l'influence de la mélatonine sur l'expression du récepteur à l'ocytocine (OTR) dans les cellules hTERT (telomerase immortalized / human telomerase reverse transcriptase myometrial cells).

Protocole utilisé, type d'étude

- Études comparatives non randomisées *in vitro*.
- Cultures cellulaires en exposition à différents stimulateurs / inhibiteurs : mélatonine, iodo-mélatonine, toxine pertussique (inhibe la protéine G α i), U73122 (inhibe la phospholipase C (PLC)), C1 (inhibe la phosphokinase C (PKC)), actinomycine (bloque la transcription), 4PPDOT (inhibe le récepteur 2 à la mélatonine (MTR2)).
- PCR quantitative pour quantifier les ARNm du OTR, du MTR1, du MTR2 et de la GAPDH (glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase).

Caractéristiques de la population à l'étude

- Cellules hTERT.

Critères de jugement

- Concentrations des ARNm du OTR, du MTR1 et du MTR2.
- Présence, absence et concentrations des différents inhibiteurs et/ou stimulateurs.
- Temps.

Analyse statistique

- Expériences répétées au minimum 3 fois.
- One way ANOVA suivi d'un Bonferroni *post hoc* test avec $p < 0,05$ considéré statistiquement significatif.
- Analyse de régression non linéaire.

Résultats

- La mélatonine inhibe de manière significative l'expression de l'ARNm du OTR, principalement via le MTR2.
- La diminution des transcrits du OTR par la mélatonine résulte de l'inhibition de la transcription du gène plutôt qu'à l'augmentation de la dégradation de ses transcrits.
- Les effets de la mélatonine sont abolis par le traitement préalable des cellules par l'inhibiteur de la PLC (U73122) ou par l'inhibiteur de la PKC (C1).

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Expériences *in vitro*, donc pas de preuve scientifique *in vivo*.

Conclusions de l'auteur

- La mélatonine, comme l'ocytocine, peut exercer un rétrocontrôle négatif sur la transcription du OTR dans les cellules myométriales humaines.
- Ce rétrocontrôle s'exerce via le MTR2, une modulation de la signalisation de la PKC et une inhibition de la transcription du gène OTR.

Niveau de preuve : 2 (études comparatives non randomisées, *in vitro*, bien menées)

Impact factor (2013) : 6,43

Annexe XXVII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland : colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin and corticotropin-releasing hormone »
- Y-H Wu et al.
- 2006
- The Journal of Comparative Neurology

Objectif de l'étude

- Étudier l'expression du récepteur MT1 dans l'hypothalamus et l'hypophyse humains.
- Rechercher une potentielle colocalisation du récepteur MT1 avec la vasopressine (AVP), l'ocytocine (OXT) et la corticotropin-releasing hormone (CRH).

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude descriptive et semi-quantitative.
- (1) Test de spécificité pour l'anticorps anti-récepteur MT1.
- (2) Marquage immunocytochimique du récepteur MT1.
- (3) Double marquage immunofluorescent et microscopie confocale à balayage laser.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 9 hypothalamus obtenus par autopsie rapide chez des individus âgés de 25 à 70 ans, hommes et femmes, dont l'heure, le mois et la cause du décès étaient variables.
- 8 hypophysés obtenus par autopsie rapide chez des individus âgés de 53 à 78 ans, hommes et femmes, dont l'heure, le mois et la cause du décès étaient variables.

Critères de jugement

- Présence ou absence de visualisation des complexes immunoréactifs.
- Localisation de l'immuno-marquage.

Analyse statistique

- Pas d'analyse statistique (étude descriptive).

Résultats

- Localisation du MT1 dans la plupart des noyaux de l'hypothalamus antérieur (les noyaux supra-chiasmatiques, paraventriculaires, péri-ventriculaires, supra-optiques...).
- Des neurones à AVP expriment des récepteurs à mélatonine (dans les SCN PVN, et SON).
- Des neurones à ocytocine expriment des MT1 (dans le PVN et SON)
- Des neurones à CRH expriment le MT1 (PVN).
- Forte expression du MT1 dans la pars tuberalis (hypophyse), et faible expression dans l'hypophyse antérieure et postérieure.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Absence de quantification.
- Hétérogénéité de la population.

Conclusions de l'auteur

- Ces données fournissent une base anatomique soutenant la participation de la mélatonine dans la régulation de fonctions hypothalamiques et hypophysaires.

Niveau de preuve : 4 (étude descriptive)

Impact factor (2013) : 3,661

Annexe XXVIII

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « The human myometrium as a target for melatonin »
- N Schlabritz-Loutsevitch et al.
- 2003
- The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Objectif de l'étude

- Mieux comprendre les mécanismes moléculaires de l'action de la mélatonine sur les fonctions utérines dans l'espèce humaine.

Protocole utilisé, type d'étude

- Études descriptives et comparatives *in situ*.
- Biopsies utérines (segment inférieur), prélevées entre 08h00 et 10h00 dans les populations E et NE.
- (1) RT-PCR quantitative.
- (2) Hybridation *in situ*.
- (3) [125I] melatonin binding assay.
- (4) Autoradiographie.
- (5) cAMP assay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- Femmes non enceintes (NE), âgées de 46,6±5,7 ans, ayant une hystérectomie pour fibromes.
- Femmes enceintes (E), âgées de 31,8±5,5 ans, ayant une césarienne pour présentation non céphalique.

Critères de jugement

- (1) Quantification des récepteurs à la mélatonine (MTR) MTR2 et à l'ocytocine (OTR) chez les E et NE.
- Présence / absence des MTR1 et MTR2 dans le myomètre (2) et dans les myocytes (4) chez les E et NE.
- (3) Quantification de la liaison de la [125I] mélatonine aux membranes des myocytes.
- (4) Affinité de la liaison de [125I] mélatonine aux myocytes NE.
- (5) Accumulation en AMPc dans les myocytes selon la dose de mélatonine et la présence ou non de 4PPDOT.

Analyse statistique

- Expériences répétées au minimum 3 fois.
- One way ANOVA suivi d'un Bonferroni *post hoc* test avec $p < 0,05$ considéré statistiquement significatif.

Résultats

- Il y a significativement plus de OTR et moins de MTR2 dans les myocytes E que NE. Il n'y a pas de différence significative pour le MTR1.
- La présence de transcrits des deux types du MTR1 et du MTR2 dans les myocytes humains a été montrée.
- L'existence de sites de liaison pour la mélatonine de haute affinité dans le myomètre E et NE a été montrée.
- Chez les NE, la mélatonine n'a pas d'action sur l'accumulation d'AMPc intracellulaire, mais inhibe l'accumulation d'AMPc induite par la forskolin.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Les populations E et NE ne sont pas comparables ; les résultats provenant de la comparaison de ces deux populations entre elles ne sont donc pas interprétables.
- Expériences *in situ* et *in vitro*, donc pas de preuve scientifique *in vivo*.

Conclusions de l'auteur

- Expression fonctionnelle de récepteurs à la mélatonine chez les E et NE.
- Influence de la mélatonine sur l'AMPc, dans les myocytes NE, *in vitro*.
- Le myomètre humain est une cible pour la mélatonine.

Niveau de preuve : 2 (pour la partie descriptive) 4 (pour la partie comparative).

Impact factor (2013) : 6,43

Annexe XXIX

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man »
- M Forsling et al.
- 1999
- Clinical Endocrinology

Objectif de l'étude

- Déterminer les effets de la mélatonine exogène à des concentrations encadrant les les normes physiologiques, sur la sécrétion des hormones hypophysaires, chez l'homme, le jour.

Protocole utilisé, type d'étude

- Essai croisé, randomisé, en double aveugle.
- Installation des sujets à 14h30 dans une pièce bien éclairée (1000 lux).
- Administration de mélatonine (0,05 ; 0,5 ; 5mg) ou de placebo par voie orale, à T=0 min à 4 occasions pour chaque individu.
- Prélèvement sanguin à T=30 min ; T=60 min ; T=90 min ; T=120 min et T=150 min.
- Mesure de l'hématocrite, de l'osmolalité plasmatique, des concentrations plasmatiques en sodium, potassium, vasopressine, ocytocine, hormone de croissance, prolactine, cortisol et mélatonine.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 8 jeunes hommes en bonne santé, habitués à un cycle lumière/obscurité normal, n'ayant pas pratiqué d'exercice physique ni consommé d'alcool et de tabac depuis 24h, n'ayant pas mangé, ni bu depuis 2h.

Critères de jugement

- Concentration en mélatonine administrée par voie orale.
- Hématocrite, osmolalité plasmatique et concentrations plasmatiques en sodium, potassium, vasopressine, ocytocine, hormone de croissance, prolactine, cortisol et mélatonine.
- Temps.

Analyse statistique

- Méthode des « Summary measures ».
- Surface sous la courbe, calculée par la « Trapezium rule ».
- Résultats considérés comme statistiquement significatifs avec $p < 0,05$.

Résultats

- Après administration de 5,0 mg et 0,5 mg de mélatonine par voie orale, les concentrations plasmatiques (maximales à T=30 min et T=60 min) sont respectivement de $3,64 \pm 0,43$ nmol/l (concentration supra-physiologique) et $0,61 \pm 0,78$ nmol/l (concentration physiologique).
- La mélatonine induit une modification dose-dépendante des concentrations plasmatiques en ocytocine et en vasopressine. La dose de 0,5 mg est stimulatrice alors que la dose de 5 mg est inhibitrice.
- La mélatonine (5,0 mg et 0,5 mg) stimule la libération d'hormone de croissance.
- La mélatonine n'a pas d'effet sur la libération de cortisol et de prolactine.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Existence de variations des concentrations en mélatonine plasmatique après administration par voie orale.

Conclusions de l'auteur

- La mélatonine à des concentrations physiologiques, stimule la libération de l'hormone de croissance, de l'ocytocine et de la vasopressine. Cet effet pourrait contribuer à l'augmentation nocturne de la sécrétion de ces hormones.

Niveau de preuve : 2 (essai comparatif randomisé de faible puissance)

Impact factor (2013) : 3,396

Annexe XXX

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium »
- Mårtensson et al.
- 1996
- European Journal of Pharmacology

Objectif de l'étude

– Déterminer si la mélatonine peut influencer la contractilité utérine dans l'espèce humaine et si la noradrénaline est nécessaire à cette réponse.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative non randomisées *in vitro*.
- Prélèvement de biopsies de myomètre à 09h00.
- Échantillons montés sur des supports « special holders » et tension enregistrée par « FTO3 transducers » et « Grass polygraph ».
- Ajout de noradrénaline et/ou de mélatonine à différentes concentrations dans les bains organiques.
- Mesure des contractions (surface sous la courbe) des échantillons.

Caractéristiques de la population à l'étude

– 16 biopsies de myomètre provenant de femmes âgées de 22 à 39 ans, accouchant entre 38 et 40 semaines de grossesse, par césarienne programmée (pour siège, disproportion foeto-pelvienne ou convenance). Les femmes n'avaient pas reçu de traitement, ni d'agent inducteur de contractions avant la césarienne. La césarienne était pratiquée sous anesthésie péridurale ou générale.

Critères de jugement

- Contractions musculaires (surface sous la courbe).
- Présence, absence, concentration de noradrénaline et/ou mélatonine associées.
- Temps.

Analyse statistique

- One way ANOVA.
- Résultats considérés comme statistiquement significatifs avec $p < 0,05$.

Résultats

- Après 1 à 2h dans le bain organique, le myomètre débute des contractions spontanées qui se poursuivent pendant plusieurs heures.
- La noradrénaline augmente ces contractions (d'un maximum de 53 ± 11 % avec $10 \mu\text{M}$ de noradrénaline).
- La mélatonine n'induit aucun changement lorsqu'elle est administrée seule.
- $0,1 \mu\text{M}$ de noradrénaline associé à au moins $0,1 \mu\text{M}$ de mélatonine entraînent une augmentation significative des contractions par rapport à la noradrénaline seule.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Seule la surface sous la courbe des contractions est mesurée ; absence de précision sur la fréquence, la durée et l'intensité des contractions.
- Nombre total d'échantillons testés inconnu.
- Pas de test statistique suivant la one-way ANOVA.

Conclusions de l'auteur

- La mélatonine seule n'a aucun effet contractile sur le myomètre humain en état de grossesse.
- Cependant, la mélatonine potentialise la réponse du myomètre à la noradrénaline (elle permet une augmentation des contractions à des concentrations de noradrénaline plus basses).

Niveau de preuve : 4 (étude comparative comportant des biais importants)

Impact factor (2013) : 2,592

Annexe XXXI

Fiche de lecture

Titre, auteur, date, journal

- « Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium »
- (résultats d'une étude publiés dans une revue)
- Olcese et al.
- 2014
- Fertility and Sterility

Objectif de l'étude

- Évaluer le nombre de contractions utérines nocturnes avant, pendant, et après une diminution de la mélatonine due à une exposition lumineuse chez des femmes enceintes à terme.

Protocole utilisé, type d'étude

- Étude comparative, non randomisée, *in vivo*.
- Monitoring des contractions avec une tocométrie externe, de 19h00 à 07h00.
- 15 femmes étaient exposées à une lumière douce de 19h00 à 23h00 et de 00h00 à 07h00. Une exposition à la lumière blanche, avec un éclairage de 10 000 lux avait lieu entre 23h00 et 00h00.
- 3 femmes constituaient le groupe contrôle et n'étaient exposées qu'à la lumière douce.
- Des prélèvements sanguins étaient réalisés toutes les heures.
- Détermination des concentrations sanguines en mélatonine par radioimmunoassay.

Caractéristiques de la population à l'étude

- 18 femmes en fin de grossesse (39-40 semaines de grossesse), volontaires.

Critères de jugement

- Temps.
- Concentration sanguine en mélatonine.
- Nombre de contractions par heure.
- Éclairage.

Analyse statistique

- Test *t* de Student.

Résultats

- La concentration sanguine en mélatonine est diminuée de 40 % ($p < 0,05$) après 1h d'exposition lumineuse par rapport au groupe contrôle.
- La fréquence des contractions utérines est diminuée ou les contractions sont complètement supprimées chez la majorité des femmes exposées au stimulus lumineux.
- Les contractions utérines reviennent à leur fréquence initiale peu de temps après le retour des niveaux de mélatonine à des concentrations nocturnes.

Principaux biais, faiblesses de l'étude

- Petits effectifs.
- Absence de test statistique comparant les contractions utérines des femmes exposées et non exposées au stimulus lumineux.

Conclusions de l'auteur

- Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle il existe une relation directe entre les taux nocturnes élevés en mélatonine et la contractilité du myomètre humain en fin de grossesse.

Niveau de preuve : 4 (étude comparative, présentant des biais importants)

Impact factor (2013) : 4,174

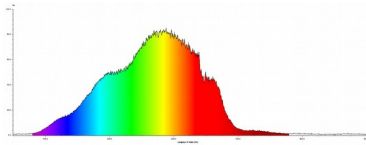
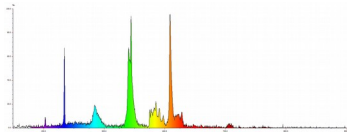
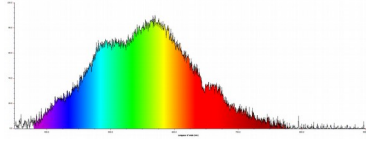
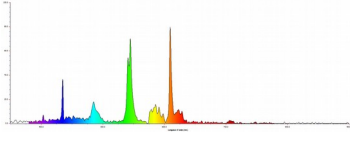
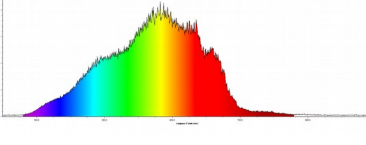
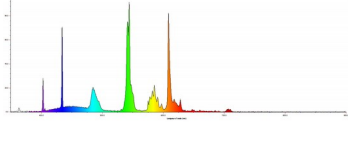
Annexe XXXII

Mesure de la lumière en salle de naissance

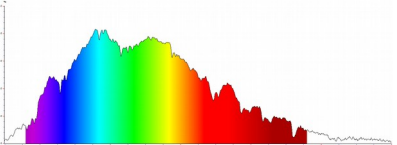
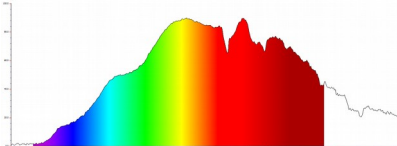
Mesure de l'éclairement (luxmètre) :

	Carpentras	Saint-Joseph (Marseille)	Nord (Marseille)
Scialytique vers patiente	88 à >5000 lux	10 à 1368 lux	75 à >3000 lux
Scialytique vers plafond	30 à 76 lux	8,0 lux	16,7 à 21,2 lux
Lumière de la salle	523 lux	50,5 à 517 lux	503 lux
Lumière d'ambiance aménagée par la SF	14 lux	4,5 à 8,0 lux	16,7 à 170 lux
Lumière d'ambiance apportée	—	—	0,5 à 5,0 lux

Mesure du spectre lumineux (spectrophotomètre) :

Lieu	Scialytique	Néon plafonnier
Carpentras		
Hôpital Saint-Joseph (Marseille)		
Hôpital Nord (Marseille)		

Pour mémoire :

	Éclairement	Spectre
Lumière solaire	Environ 50 000 – 100 000 lux	
Lampe halogène	Environ 50 – 100 lux	

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNc : ADN complémentaire

AG : âge gestationnel

AMPC : adénosine monophosphate cyclique

ANOVA : analyse de la variance

ARNm : acide ribonucléique messenger

AVB : accouchement voie basse

AVP : hormone anti-diurétique

Ca²⁺ : calcium

CRH : corticotrophin releasing hormone (corticolibérine)

DAG : diacylglycérol

E : enceinte

Erk1/2 : extracellular signal-regulated kinases (enzymes)

hTERT (cellule hTERT) : human telomerase reverse transcriptase

IF : impact factor

IP3 : inositol tri-phosphate

LA : liquide amniotique

Mg²⁺ : magnésium

MLC : myosin light chain (chaîne légère de myosine)

MLCK : MLC kinase

MT : mélatonine

MTc : concentration en mélatonine

MTR1 : récepteur 1 à la mélatonine

MTR2 : récepteur 2 à la mélatonine

nAD : noradrénaline

NE : non enceinte

NP : niveau de preuve

NS : non significatif

OA : artère ombilicale

OV : veine ombilicale

OT : ocytocine

OTR : récepteur à l'ocytocine

PKC : protéine kinase C

PLC : phospholipase C

PVN : noyau para-ventriculaire

P- : phosphate-

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction

SA : semaines d'aménorrhée

SCN : noyau supra chiasmatique

SON : noyau supra optique

[125I] : iode 125

* : différence significative

Influence de la lumière sur le processus de parturition humaine – Revue de la littérature

Résumé

Introduction : A l'époque de l'électricité, et dans un contexte d'accouchement médicalisé, les salles de naissances sont souvent éclairées par des néons et des scialytiques. Les effets de la lumière sur le processus de parturition, via l'inhibition de la sécrétion de mélatonine, sont aujourd'hui connus chez l'animal mais peu étudiés chez l'Homme. L'objectif de cette étude était donc d'identifier les mécanismes physiologiques par lesquels la lumière agit sur le processus de parturition humaine.

Matériels et méthode : Une revue de la littérature a été effectuée sur les bases de données Medline, Cochrane Library, EM-Premium, BDSP, SIGLE. Les mots-clés utilisés ont été « lumière », « mélatonine », « parturition », « utérus », « ocytocine », « travail obstétrical », « accouchement ». Les articles sélectionnés étaient des études sur l'Homme, parues jusqu'en 2015, en anglais ou en français. Ils ont été analysés selon une grille adaptée du Critical Appraisal Worksheet.

Résultats : Les articles sélectionnés ont permis de préciser l'importance des caractéristiques de la lumière (spectre, intensité, durée d'exposition), des conditions lumineuses antérieures (saison) et du moment d'exposition, sur l'inhibition de sécrétion de mélatonine. D'autres articles ont par ailleurs permis de mettre en évidence la présence de récepteurs utérins à la mélatonine, l'augmentation de la concentration sanguine en mélatonine au cours du travail et l'action synergique de la mélatonine et de l'ocytocine. Peu d'études concernent l'action directe de la lumière sur le processus de parturition.

Discussion : L'action inhibitrice de la lumière sur la mélatonine étant aujourd'hui bien établie et le rôle bénéfique de la mélatonine sur la parturition étant fortement postulé, est-il possible d'imaginer que la lumière puisse entraver le processus de parturition ? Cette hypothèse pourrait être testée par une étude corrélative des taux salivaires de mélatonine avec la durée du temps de travail selon que les parturientes sont exposées ou non à la lumière.

Conclusion : Bien que l'action inhibitrice de la lumière sur le processus de parturition ne soit pas formellement établie aujourd'hui, les données de la littérature sont en faveur de cette hypothèse. Par conséquent, par mesure de précaution il apparaît raisonnable de diminuer les sources de lumière en salle de naissance.

Mots-clés : lumière, mélatonine, parturition, accouchement.

Effects of light on human parturition – Review

Abstract

Introduction: In the age of electricity and medicalised childbirth, neon lighting and scialytic lamps are commonly used in delivery rooms. The effects of light on the process of parturition - via an inhibition of melatonin release - are well known in animals, but have not been widely studied in humans. The objective of our study was to identify physiological mechanisms through which light can influence human parturition.

Materials and methods: We performed a literature review after exploring Medline, Cochrane Library, EM-Premium, BDSP, and SIGLE. We used the keywords "light", "melatonin", "parturition", "uterus", "oxytocin", "labor", "obstetrics", "delivery". We selected human studies published until 2015, in English and French. Data were analysed by using a grid adapted from Critical Appraisal Worksheet.

Results: Thanks to these selected articles, it was possible to evaluate the comparative importance of light wave length and intensity, exposure duration, previous level of light intensity (season), and exposition time on the inhibition of melatonin release. Furthermore, uterine melatonin receptors have been identified and an increased blood concentration of melatonin during labour and synergic effects between melatonin and oxytocin have been demonstrated. Very few studies reported a direct effect of light on human parturition.

Discussion: Since the inhibitory effect of light on melatonin release is well established and the positive role of melatonin on the human parturition process is highly probable it is tempting to speculate that light can hinder the birth process. To test this hypothesis, it would be interesting to determine whether, depending on the exposure to light, melatonin levels in saliva are inversely correlated with the duration of labour.

Conclusion: Although the inhibitory effects of light on human parturition have not been definitively established, scientific data support this hypothesis. Thereby, as a precautionary measure, it appears reasonable to reduce the sources of light in delivery rooms.

Keywords : light, melatonin, parturition, delivery.