



HAL
open science

La mélatonine : rôle biologique, intérêt et limites de l'usage thérapeutique

Sophie Ambroise-Thomas

► **To cite this version:**

Sophie Ambroise-Thomas. La mélatonine : rôle biologique, intérêt et limites de l'usage thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-01613566

HAL Id: dumas-01613566

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01613566>

Submitted on 9 Oct 2017

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER – GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

UFR DE PHARMACIE

Domaine de la Merci- LA TRONCHE

ANNEE : 1998

N°ORDRE

7020

**LA MELATONINE : ROLE BIOLOGIQUE ,
INTERET ET LIMITES
DE L'USAGE THERAPEUTIQUE.**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier – Grenoble I
Pour obtenir le grade de : Docteur en Pharmacie

Par : AMBROISE-THOMAS Sophie

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 juin 1998

Devant :

Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL, Président du jury

Madame Isabelle HININGER-FAVIER , Docteur es Sciences

Madame Anne SION-IDIER, Pharmacien



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER – GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

UFR DE PHARMACIE

Domaine de la Merci- LA TRONCHE

ANNEE : 1998

N°ORDRE

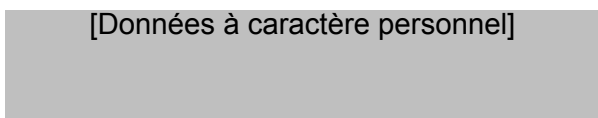
**LA MELATONINE : ROLE BIOLOGIQUE ,
INTERET ET LIMITES
DE L'USAGE THERAPEUTIQUE.**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier – Grenoble I
Pour obtenir le grade de : Docteur en Pharmacie

Par : AMBROISE-THOMAS Sophie

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 juin 1998

Devant :

Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL, Président du jury

Madame Isabelle HININGER-FAVIER , Docteur es Sciences

Madame Anne SION-IDIER, Pharmacien

A Madame le Professeur A.M. ROUSSEL,

Professeur de biochimie à la Faculté de Pharmacie de Grenoble, qui m'a inspiré ce travail et m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, je la remercie de son soutien.

A Madame I .HININGER-FAVIER ,

Docteur es Sciences, qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse, je la remercie très sincèrement.

A Madame A. SION-IDIER ,

Pharmacien, qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et le juger, je la remercie très sincèrement.

A mes parents,

Qui sont à l'origine de ma vocation, que cette thèse soit le témoignage de ma grande reconnaissance et de mon amour.

A Jean-Christophe,

Que cette thèse soit la dernière malle posée à Grenoble.

A toute ma famille,

Pour sa présence.

A tous mes amis,

Pour leur soutien et tous les bons moments partagés et à partager.

A tous ceux qui m'ont soutenue et motivée, un grand merci.

Et particulièrement merci à :

- mon père ,
pour sa grande aide,
- ma mère,
pour sa patience dans la correction de mon orthographe,
- Philippe,
pour son aide informatique.

SOMMAIRE

LA MELATONINE :

Rôle biologique, intérêt et limites de l'usage thérapeutique.

<u>1. INTRODUCTION</u>	7
<u>2. HISTORIQUE</u>	9
<u>2-1. Intérêt porté à la glande pinéale</u>	10
2-1-1. Par les sages hindous	10
2-1-2. Par les philosophes	11
2-1-3. Par les savants actuels	11
<u>2-2. Découverte de la mélatonine</u>	12
2-2-1. Recherches d'Aaron Lerner	12
2-2-2. Extraction de l'hormone	13
2-2-3. Découverte de la mélatonine	13
<u>2-3. Diverses études réalisées sur la mélatonine</u>	15
2-3-1. Détermination de la dose létale	15
2-3-2. Effets sur les animaux	16
2-3-3. Actions sur l'homme	16

<u>3. PRESENTATION DE LA MELATONINE</u>	18
<u>3-1. Formule et synthèse</u>	19
3-1-1. La formule	19
3-1-2. La synthèse	19
<u>3-2. Sécrétion à partir de la glande pinéale</u>	25
3-2-1. Généralités	25
3-2-2. La sécrétion circadienne	25
3-2-3. La sécrétion saisonnière	26
3-2-4. Cas particuliers de sécrétions	28
<u>3-3. Origines de la rythmicité de la sécrétion</u>	28
3-3-1. L'horloge interne	29
3-3-2. Selon l'âge	31
3-3-2-1. Evolution au cours de la vie	31
3-3-2-2. Hypothèses d'actions suggérées	33
<u>3-4. Facteurs influençant sa sécrétion</u>	33
3-4-1. La lumière naturelle	33
3-4-2. Les autres facteurs exogènes	37
3-4-2-1. Les médicaments	37
3-4-2-2. Les saisons	40

3-4-3. Les facteurs endogènes	42
3-4-3-1. L'âge	42
3-4-3-2. Le sexe	42
3-4-4. Les pathologies	44

4- LES ACTIONS DE LA MELATONINE 45

<u>4-1. Les sites d'action et les récepteurs</u>	46
--	----

<u>4-2. Actions sur l'organisme animal</u>	48
--	----

<u>4-3. Actions sur l'organisme humain</u>	50
--	----

4-3-1. Régulateur du cycle biologique	50
4-3-2. Action immunomodulatrice	51
4-3-3. Action antigonadotrope	53
4-3-4. Marqueur de l'humeur	53
4-3-5. Lutte contre le vieillissement	56

5- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES 62

<u>5-1. Les indications reconnues</u>	63
---------------------------------------	----

5-1-1. Sur le rythme de reproduction des animaux	63
5-1-2. Sur les divers troubles du rythme veille/sommeil	63
5-1-2-1. Le « jet lag »	64
5-1-2-2. L'insomnie	66

5-1-2-3. Les aveugles et le travail posté	73
5-1-2-3-1. Les aveugles	73
5-1-2-3-2. Le travail posté	74
<u>5-2. Les indications supposées</u>	77
5-2-1. Liées à l'action antioxydante	77
5-2-1-1. Le vieillissement	77
5-2-1-2. Le cancer	79
5-2-2. Le système cardio-vasculaire	85
5-2-3. La dépression saisonnière	86
5-2-4. La fonction endocrinienne	88
5-2-4-1. Molécule aphrodisiaque	88
5-2-4-2. Activité contraceptive	91
5-2-5. La maladie d'Alzheimer, l'autisme et l'épilepsie	91
<u>6- RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES</u>	93
<u>6-1. Pharmacocinétique</u>	94
<u>6-2. Les effets secondaires</u>	94
<u>6-3. Interactions médicamenteuses</u>	96
<u>6-4. Contre-indications</u>	96
<u>6-5. Posologie</u>	98
<u>6-6. Mode d'administration</u>	101

<u>7- L'AVENIR DE LA MELATONINE EN FRANCE</u>	102
<u>7-1. Autorisation de mise sur le marché</u>	103
<u>7-2. La délivrance sur internet</u>	105
<u>8- CONCLUSION</u>	109
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	111

ABREVIATIONS

AANAT : Aryl-Alkylamine-N-Acétyl Transférase

AINS : Anti- Inflammatoire Non Stéroïdien

ARN : Acide Ribonucleique

CNRS : Centre Nationale de Recherche Scientifique

DL : Dose Létale

5 HIOMT :5-Hydroxy- Indole -Méthyltransférase

MSH : Hormone Stimulant les Mélanocytes

NSC : Noyau SupraChiasmaticque

1 - INTRODUCTION

1- INTRODUCTION :

La mélatonine est une hormone synthétisée par la glande pinéale à partir du 5-hydroxytryptophane qui régule le cycle biologique du corps humain.

Aux Etats-Unis, comme aujourd'hui en Europe , de nombreuses études sur ses fonctions supposées sur l'organisme humain sont réalisées in vitro.

Le but de ce travail est de faire le point sur les différentes fonctions attribuées à la mélatonine.

Dans la première partie de ce travail, nous avons rappelé la découverte de la mélatonine, sa structure et son métabolisme.

Dans la deuxième partie nous nous sommes attachés à décrire, à partir des données de la littérature, les principales actions attribuées à cette hormone. Parmi elles, certaines sont reconnues et d'autres supposées.

La dernière partie concerne les propriétés pharmacologiques de la mélatonine et son avenir sur le marché français.

2 - HISTORIQUE

2-HISTORIQUE

L'histoire de la mélatonine est récente pour une hormone dont l'existence est aussi ancienne que celle de l'homme. Si l'homme sécrète de la mélatonine du jour de sa naissance à sa mort à des concentrations plus ou moins importantes, celle-ci n'appartient à l'histoire de l'homme que depuis peu de temps.

2-1. Intérêt porté à la glande pinéale

Pour présenter cette hormone il est tout d'abord nécessaire de parler de l'organe producteur : la glande pinéale. La glande pinéale ou épiphyse, est une petite excroissance située au cœur du cerveau. L'intérêt porté à cette glande est ancien et, tout au long des siècles, de nombreuses fonctions lui ont été attribuées ; mais celle de glande sécrétrice n'a jamais été évoquée.

2-1-1. Par les sages hindous

Les sages hindous ont été les premiers à s'intéresser à cette glande. Ceux-ci, auteurs des Veda, y ont vu l'ultime centre de l'énergie vitale. Ils la nommèrent la « porte du repos et de l'harmonie parfaite » ; elle représentera le fameux « troisième œil » de la tradition orientale. (CHAMPON 1996) (PEREZ 1996)

2-1-2. Par les philosophes

Il y a plus de 2000 ans, au IV^{ème} siècle avant notre ère, intervint un grand médecin grec : HEROPHILE. Il décrit la glande pinéale comme «le sphincter du souffle de l'âme. » (CHAMBON 1996)

Peu de temps après, ce fût au tour d'un autre philosophe, GALIEN, de polémiquer à ce propos. (PEREZ 1996)

Enfin, au XVII^{ème} siècle, DESCARTES en fait le siège de l'âme.

(PEREZ 1996)

Il estime que c'est dans cette petite glande que l'âme exerce plus particulièrement sa fonction. (CHAMBON 1996)

2-1-3. Par les savants actuels

A l'heure actuelle, la glande pinéale semble s'avérer plus complexe que pour les anciens. Le Docteur Paul PEVET corrige l'une des principales erreurs diffusées par les médias : « la glande pinéale n'est pas le siège de l'horloge interne qui est, en réalité, située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. ». (PEVET et DOUKHAN 1996) Il sera effectivement démontré que chaque individu possède une horloge interne «génétique» déterminant les rythmes biologiques, indépendamment du jour et de la nuit, située dans l'hypothalamus au niveau des noyaux suprachiasmatiques. (PEREZ 1996)

Puis, il a été montré que la glande pinéale est une manière d'informer l'organisme de ce qui se passe à l'extérieur ; (SANCHEZ-FORTE et al 1997) ceci par l'intermédiaire de la transformation du message photopériodique de l'environnement en message chimique après transit par les noyaux suprachiasmatiques. Il ne restait donc plus qu'à découvrir la nature de ce message chimique.

2-2. Découverte de la mélatonine

2-2-1. Recherches d'Aaron LERNER

Ce n'est qu'en 1958 que fut publiée cette découverte par le Docteur Aaron LERNER dans le « Journal of the American Chemical Society ».

(REITER et ROBINSON 1995)

Aaron LERNER, dermatologue diplômé de Yale, depuis 1953 cherchait l'hormone dont la sécrétion serait responsable de l'éclaircissement de la peau chez l'homme. (CHAMBON 1996) Le but de cette étude visait à soigner le vitiligo, dermatose caractérisée par une dépigmentation de la peau par plaques.

Il lui semblait que l'origine de l'apparition de ce vitiligo provenait de la sécrétion anormale d'une hormone.

Lors de son étude sur la pigmentation de la peau, il lui avait déjà été permis de trouver la MSH, hormone stimulant les mélanocytes, qui brunissent la peau.

Mais c'est au cours de ses recherches à travers la littérature scientifique concernant les composants éclaircissant la peau, qu'il s'intéressa à un article datant de 1917 qui précisait que l'épiphyse pouvait sécréter une hormone blanchissant la peau. Les deux chercheurs, auteurs de cet article, expliquaient avoir déposé un pulvérisa de glandes pinéales de bovin dans un récipient rempli de têtards et observé ensuite un éclaircissement de ces têtards. Cependant, ils n'ont pas poussé plus loin leur recherche.

Le Professeur LERNER décida alors de poursuivre ses recherches dans cette direction. Il devait pour cela isoler la substance exacte qui blanchissait la peau des têtards, rechercher si l'épiphyse humaine la sécrétait et si elle permettait de soigner le vitiligo.

2-2-2. Extraction de l'hormone (Figure n°1)

La phase d'extraction et d'isolement de l'hormone à partir de milliers d'épiphyes de bovins débuta. Ces nombreuses épiphyes allaient être soumises à un long processus de purification. Elles furent alors lyophilisées, débarrassées manuellement de tous les tissus superflus, pulvérisées, dégraissées et réhydratées dans une centrifugeuse. L'extrait obtenu va ensuite être centrifugé, concentré, filtré, mélangé à un solvant, évaporé et mis en solution dans de l'alcool éthylique. Or pour obtenir environ cent milligrammes d'extrait sec (la quantité pour saler un plat), il aura été nécessaire d'utiliser deux mille cinq cents épiphyes.

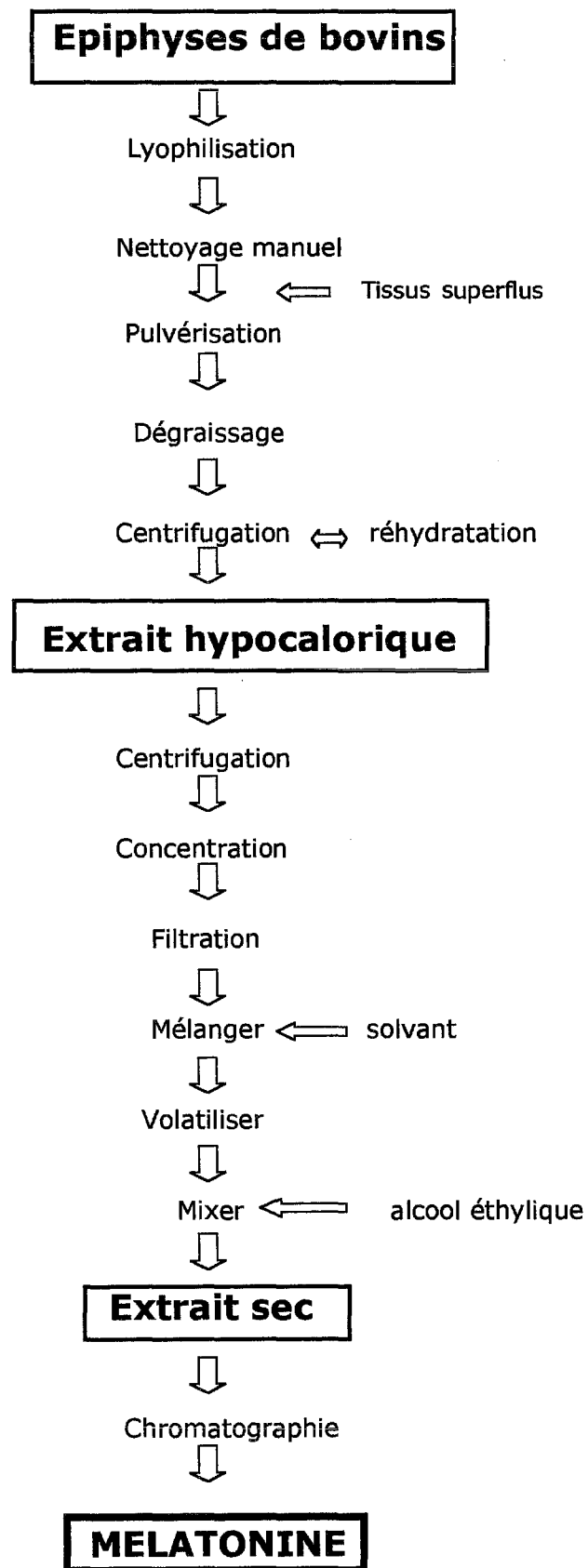
De l'extrait sec, il fallut alors en extraire la substance responsable de l'éclaircissement de la peau. L'extrait sec fut séparé par une technique précise de chromatographie. Cette chromatographie allait permettre d'isoler les différents éléments constituant cet extrait. Chacun de ces éléments a alors été déposé sur un fragment de peau de grenouille pour observer son éventuel éclaircissement.

2-2-3. Découverte de la mélatonine

C'est au bout de quatre ans de travail expérimental à partir d'un quart de million d'épiphyes bovines que seulement $3,53 \cdot 10^{-6}$ grammes de ce composé furent obtenus : « Une invisible couche de molécules tapissant le fond d'une fiole ». (BRAINARD 1978) Pour obtenir dix milligrammes de l'hormone il aura été nécessaire d'utiliser un million d'épiphyes de bovins. (CHAMBON 1996)

FIGURE N°1 : **EXTRACTION DE LA MELATONINE**

Selon REITER 1995



Découragé par ces chiffres, Aaron LERNER décida d'abandonner ce processus d'extraction et de passer à la synthèse de la molécule. Il pensait que cette molécule devait dériver du méthoxy de la sérotonine. Il se donna quatre semaines pour imaginer alors la structure moléculaire de l'extrait par simple déduction logique à partir de tous les indices dont il disposait. Il pensa avoir découvert la formule chimique, c'est alors avec Jim CASE qu'il entama l'étude de la comparaison de cette substance avec celle précédemment extraite. Il s'avéra qu'elles étaient identiques.

Il lui donna pour dénomination officielle : la **N-acétyl-5-méthoxysérotine** et la baptisa la **MELATONINE**.

« Méla » car elle éclaircit les cellules qui produisent le pigment de la mélanine, et « tonine » car elle est issue de la sérotonine. (CHAMBON 1996)

Le Professeur LERNER réalisa de nombreux essais dans le but d'observer les autres actions que la mélatonine pouvait posséder outre le blanchissement de la peau.

En 1960, pour la première fois, il administra 200 milligrammes de mélatonine à un humain ; c'est à dire une dose colossale. Il n'observa aucun effet indésirable si ce n'est qu'une «légère sédation ». (LERNER et CASE 1960)

Il décida, quelques temps après, d'injecter de la mélatonine à un certain nombre de personnes souffrant de dermatoses dans le but d'améliorer leur condition, mais sans succès. Face à cet échec, il décida d'arrêter ses travaux sur cette hormone.

2-3. Diverses études réalisées sur la mélatonine

2-3-1. Détermination de la dose létale

Après cette découverte, à l'Institut National de Cardiologie de Bethesda, dans le Maryland, furent réalisés des essais sur sa toxicité.

Des doses croissantes de mélatonine furent injectées à des rongeurs jusqu'à ce que la moitié d'entre eux meurent. La dernière dose est appelée DL50, c'est à dire dose mortelle pour la moitié de la population. Or il ne réussirent pas à déterminer cette dose létale, il leur fût impossible de tuer les souris, même avec des doses excessives. De plus la réalisation d'un soluté encore plus concentré fut impossible. (BARCHAS et al 1967) La mélatonine, même à des doses excessives, leur parut inoffensive.

2-3-2. Effets sur les animaux

En 1964, le Docteur Roger HOFFMAN, chercheur civil, était chargé d'un projet : découvrir le moyen de placer les futurs astronautes en état de vie ralentie. Lors de ses recherches sur les hamsters, il observa, que la prise de mélatonine, d'une part provoquait chez eux un endormissement, d'autre part elle permettait de déclencher à tout moment la saison de l'accouplement chez les hamsters en dehors de celle prévue à cette effet. Ce fût là un premier élément déterminant l'importance de l'hormone. Il s'agit alors de vérifier son effet sur l'homme.

2-3-3. Actions chez l'homme

Ce n'est qu'en 1970 qu'un chercheur mexicain, Ferdinando ANTON-TAY, décida d'étudier les effets de l'hormone sur l'homme, en injectant à des sujets humains un produit de synthèse.

Il recruta onze volontaires équipés de divers appareils destinés à mesurer l'activité électrique de leur cerveau, leur respiration et leurs battements de cœur. Puis il leur injecta une dose de 75 milligrammes de mélatonine et observa qu'en quelques minutes l'activité cérébrale commençait à faiblir : signe de tranquillité. Peu après, la plupart d'entre eux étaient profondément endormis.

Quand le Professeur ANTON-TAY les réveilla 45 minutes plus tard, ils déclarèrent avoir fait des rêves particulièrement impressionnants et éprouver une sensation de «bien-être et de relative allégresse ». (ANTON-TAY et al 1971)

Cette étude ainsi que de nombreuses autres similaires, permettent de supposer que la mélatonine aurait donc des effets inverses de ceux de l'adrénaline.

3- PRESENTATION DE LA MELATONINE

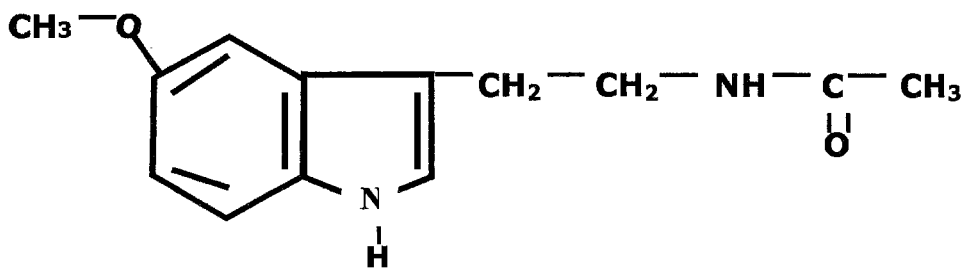
3- PRESENTATION DE LA MELATONINE

Après de nombreuses extractions de cette hormone, on peut affirmer que l'on retrouve de la mélatonine chez tous les animaux et toutes les plantes étudiées à ce jour. Cette étude comprenant l'homme à l'algue unicellulaire la plus primitive qui évoluait, il y a plus de trois milliards d'années. (KERVAN 1996)

3-3. Formule et synthèse

3-1-1. La formule

Dans chacun de ces organismes la structure moléculaire de la mélatonine est identique. Elle a pour dénomination scientifique : **la N-acétyl-5-méthoxysérotonine** et pour dénomination commune internationale : la mélatonine. Quant à sa structure chimique :



3-1-2. La synthèse

Cette hormone naturelle est synthétisée par la glande pinéale (ou épiphyse) ainsi qu'en très faible quantité par la rétine. (TOUITOU 1996)(SANCHEZ-FORTE et al 1997)

La glande pinéale, petite glande endocrine (150 mg), est située en arrière du troisième ventricule (en regard de la paroi postérieure et du toit) au-dessus de l'aqueduc de Sylvius, entre les tubercules quadrijumeaux supérieurs. (CHAMBON 1996)(THIEBLOT et al 1996) Elle est bien visible au scanner cérébral en trois dimensions. (Figure n °2)

C'est donc au niveau des pinéalocytes, cellules de type neuro-endocrines, que l'on peut observer la synthèse de la mélatonine à partir d'un acide aminé, le tryptophane, lui-même capté par les cellules du parenchyme épiphysaire. (THIEBLOT et al 1996)(SANCHEZ-FORTE et al 1997) Le 5-hydroxytryptophane sera transformé en sérotonine ou 5-hydroxytryptamine par décarboxylation. La synthèse propre de la mélatonine provenant de la sérotonine.

La sérotonine subit d'abord une N-acétylation, suivie d'une méthylation du groupement 5-hydroxy. La méthylation se fait dans les tissus de la glande pinéale. En plus de la méthylation du N-acétyl-sérotonine, la méthylation directe de la sérotonine et du 5-hydroxy-indole-acétate, métabolite de la sérotonine, est possible. (THIEBLOT et al 1996)(KERVAN 1996) (Figure n°3)

Les deux enzymes permettant cette synthèse sont deux transférases :

l' AANAT= aryl-alkylamine-N-acétyl transférase et la 5 HIOMT = 5-hydroxy-indole-méthyltransférase. (TOUITOU 1996) (Figure n°4)

Ces enzymes sont en quantité élevée au moment où le sujet se trouve dans l'obscurité, surtout en ce qui concerne l'AANAT ; ce qui explique la très grande sécrétion nocturne de mélatonine. (TOUITOU 1996)

La mélatonine circulante est alors absorbée par tous les tissus, y compris le cerveau, mais elle est rapidement métabolisée par une hydroxylation en position 6 suivie d'une conjugaison avec le sulfate dans 70% des cas et l'acide glucuronique pour 6%. Une certaine quantité est aussi transformée en dérivés non indoliques. (THIEBLOT et al 1996)(SLOMINSKI et al 1996) (Figure n°5)

FIGURE N°2 : **L'ÉPIPHYSE EST SITUEE**
AU CŒUR DU CERVEAU

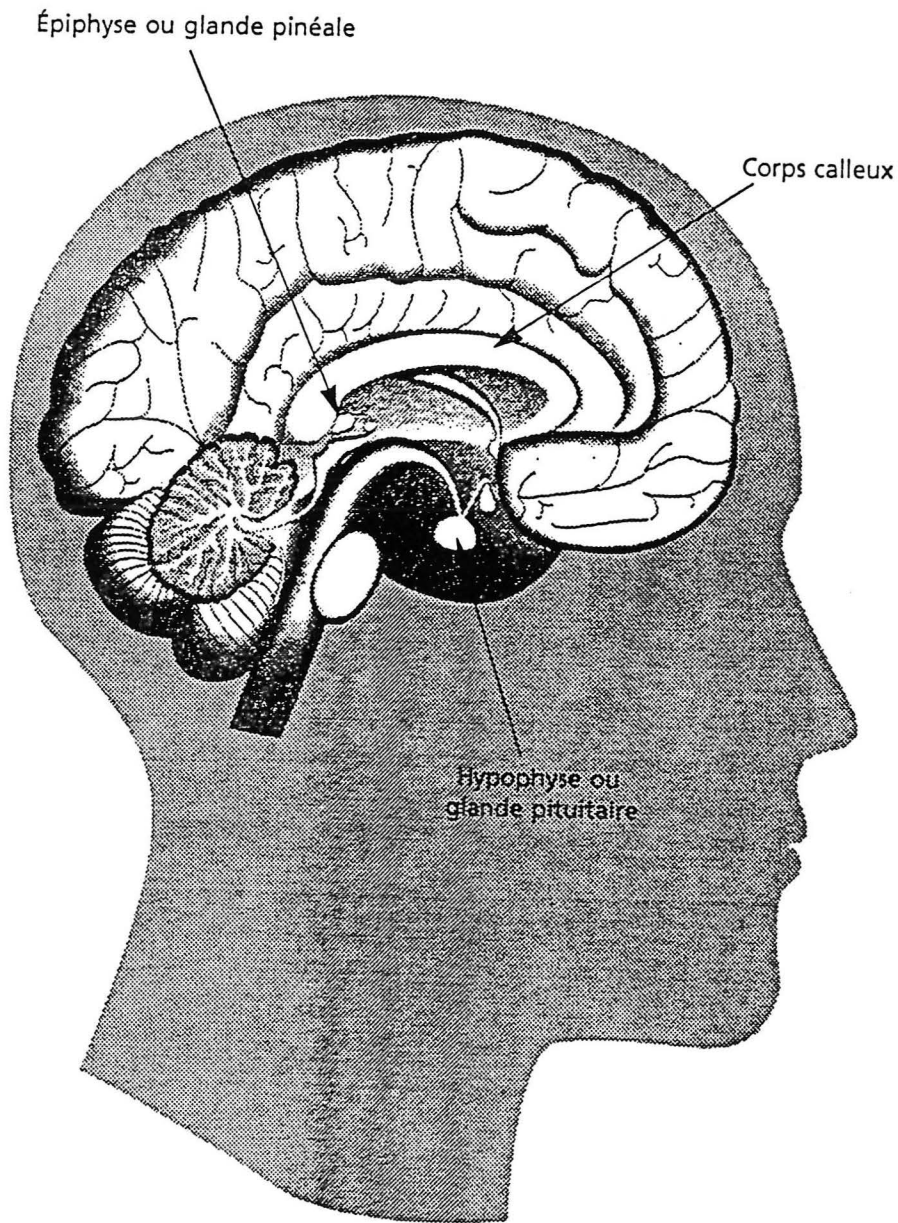


FIGURE N°3 :

SYNTHESE DE LA MELATONINE

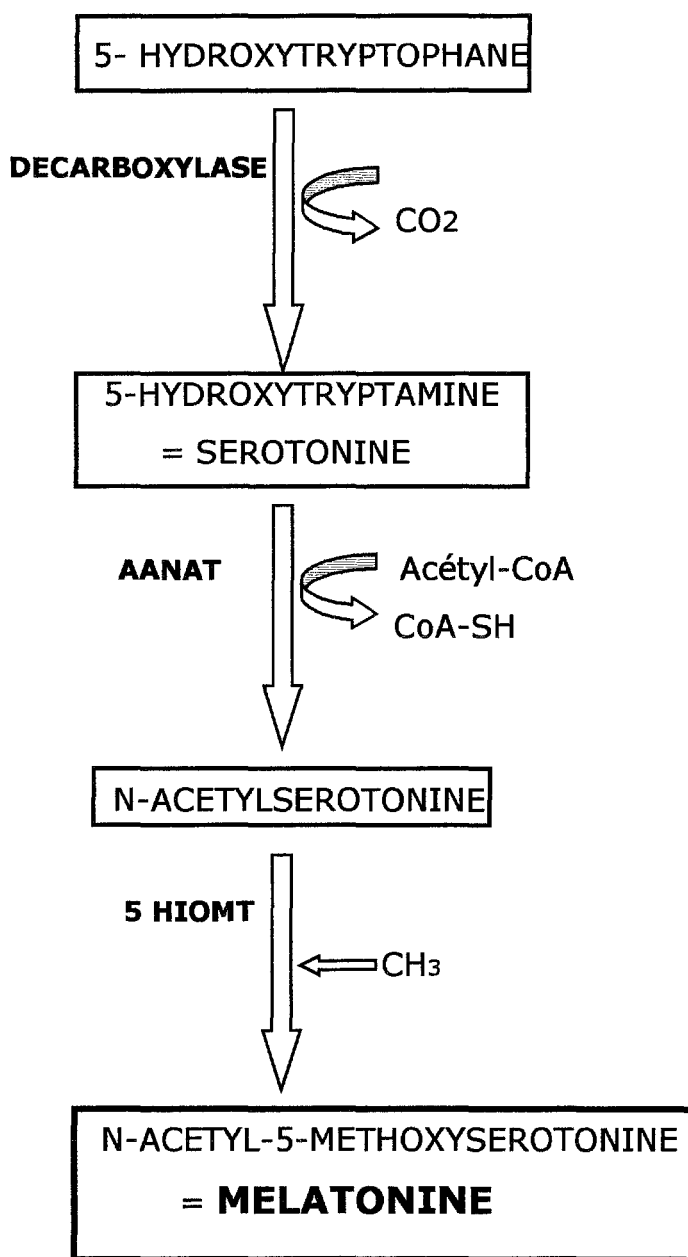


FIGURE N°4 : **BIOSYNTHESE DE LA MELATONINE**

Selon MURRAY 1997

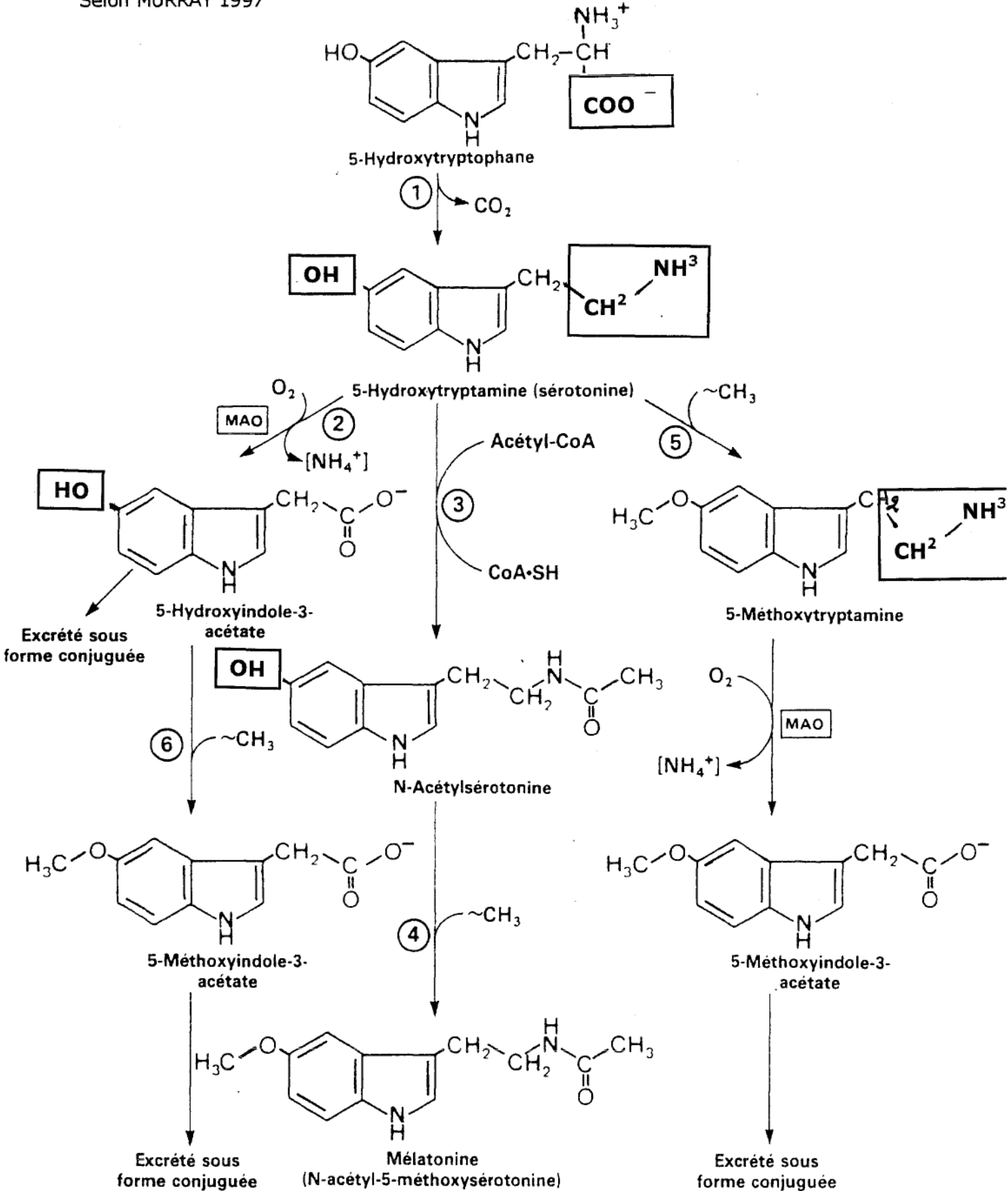
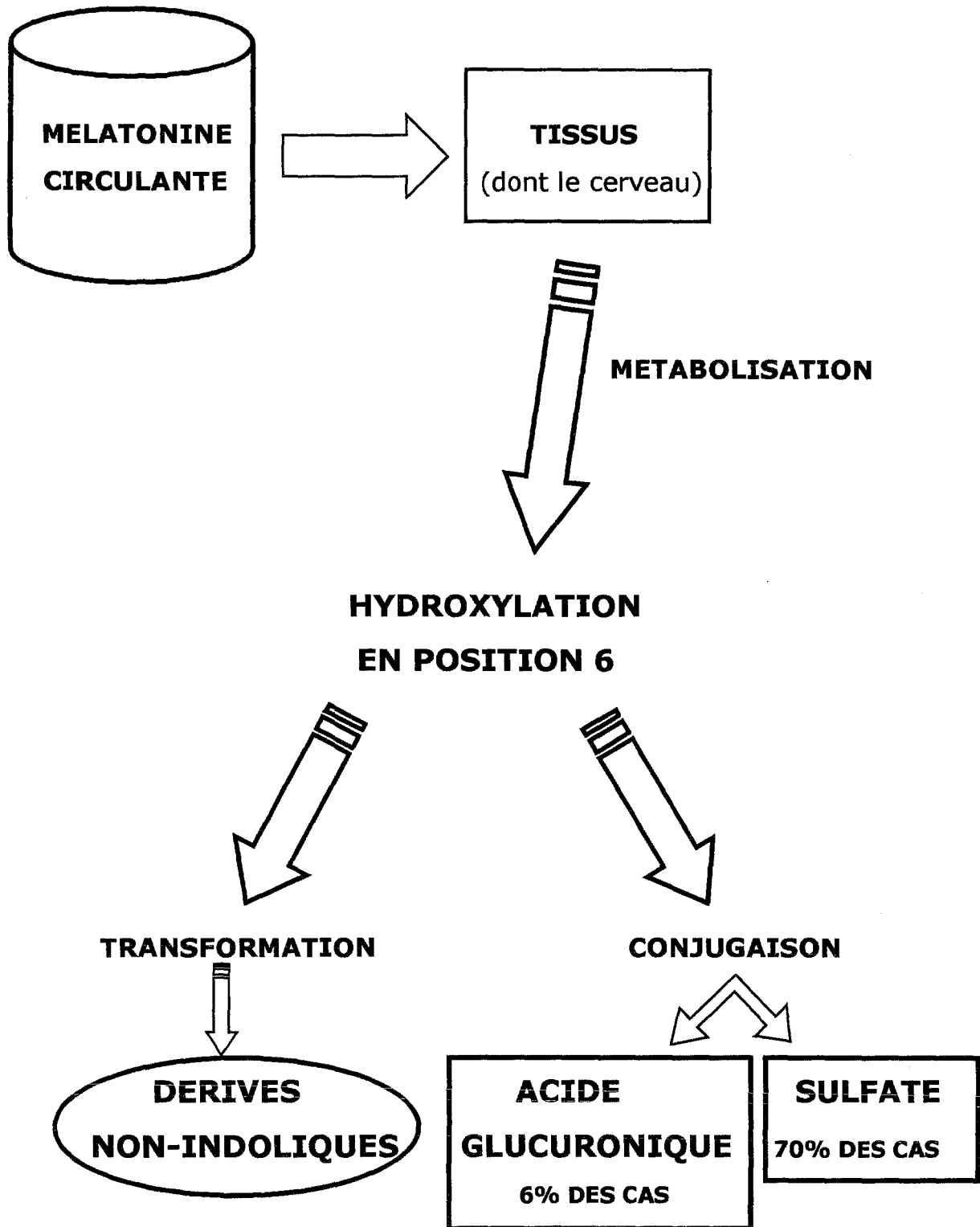


FIGURE N°5 : **METABOLISME**
DE LA MELATONINE



Cette synthèse d'hormone est très importante car la glande pinéale, glande endocrinienne, ne contient pas de grande quantité de mélatonine libérable. Il n'y a pas de phénomène de stockage. La libération de l'hormone est directement liée à la synthèse. (THIEBLOT et al 1996)

3-2. Sécrétion à partir de la glande pinéale

3-2-1. Généralités

Selon le Professeur PEVET, chercheur au laboratoire de neurobiologie des fonctions rythmiques et saisonnières du CNRS de Strasbourg, la mélatonine est une hormone sécrétée rythmiquement la nuit par la glande pinéale. Sa sécrétion est inhibée par la lumière ; la synthèse et la sécrétion de la mélatonine auront lieu uniquement la nuit. (TOUITOU 1996)

(SANCHEZ-FORTE et al 1997)

L'exploration de cette sécrétion reste difficile en pratique clinique. Une bonne interprétation nécessite des prélèvements nocturnes au moment du pic de sécrétion. Tout dosage isolé serait d'aucun intérêt. (TOUITOU 1996) Il n'a pu être finalement observé, chez l'homme et chez les animaux diurnes ou nocturnes, une sécrétion de mélatonine selon le même rythme circadien dont la durée s'étend plus ou moins sur une journée à des taux plus élevés durant la nuit. (PEREZ 1996)

Cette libération de l'hormone se fait donc selon deux cycles : le premier circadien et le second saisonnier. (THIEBLOT et al 1996)

3-2-2. La sécrétion circadienne

Cette sécrétion étant rythmiquement réalisée sur vingt-quatre heures, elle est, de ce fait, définie de circadienne, avec un pic de sécrétion situé vers deux ou trois heures du matin. (KERVAN 1996) (TOUITOU 1996)

Ce rythme de sécrétion est sous le contrôle d'une horloge interne située au niveau des noyaux suprachiasmatiques. (PEVET et DOUKHAN 1996)(STEFFNER et SUHNER 1997)

La glande pinéale reçoit des messages nerveux émanant de l'œil, l'informant de l'état de jour et de nuit, et les traduit en une sécrétion de mélatonine. (PEREZ 1996) En effet si des photons lumineux stimulent la rétine de l'œil, celle-ci va par l'intermédiaire d'un influx nerveux transmettre le message à l'hypothalamus de non-production de mélatonine. Donc par effet inverse, s'il y a absence de photons, l'influx nerveux en direction de l'hypothalamus devrait engendrer une production de mélatonine.

C'est donc par la voie rétino-hypothalamique que les noyaux suprachiasmatiques vont recevoir le message nerveux. Puis les noyaux suprachiasmatiques vont réaliser une transmission noradrénergique, par l'intermédiaire de fibres nerveuses sympathiques à travers le cordon spinal, jusqu'à un ganglion cervical supérieur. Puis le message sera transmis par l'intermédiaire des fibres post-ganglionnaires jusqu'à la glande pinéale, commandant la sécrétion de mélatonine ou l'inhibition de celle-ci. (THIEBLOT et al 1996) (Figure n°6)

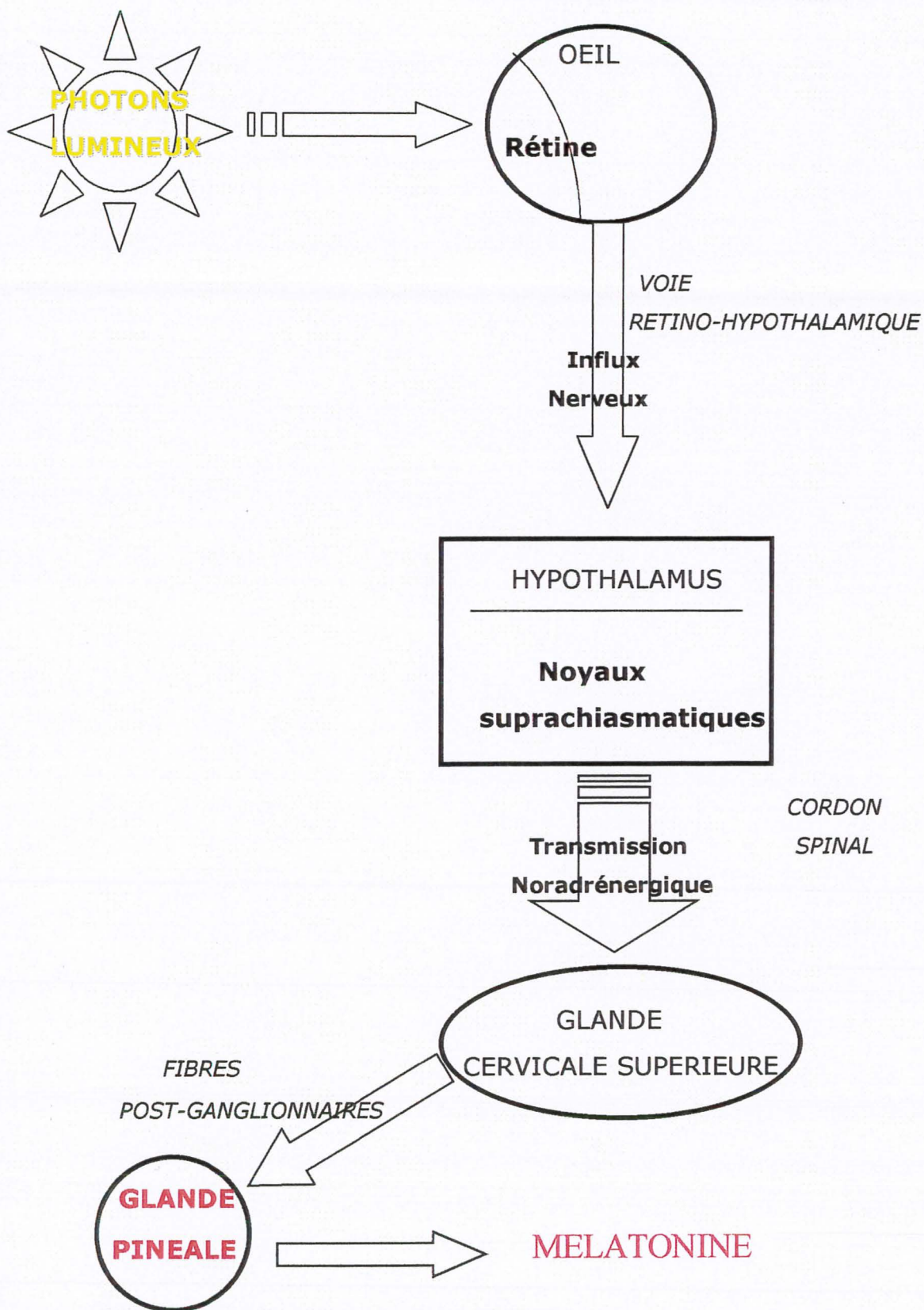
La mélatonine sera alors hautement diffusée ceci s'expliquant notamment par le fait que 90 structures différentes au niveau du cerveau possèdent des récepteurs à la mélatonine.

3-2-3. La sécrétion saisonnière

On a pu observer que la sécrétion est plus importante l'hiver que l'été, du fait de la durée de la période nocturne. (THIEBLOT et al 1996) Il est donc important, chez certains sujets, de tenir compte de la saison lors du traitement par la mélatonine, notamment chez les personnes atteintes d'un syndrome dépressif.

FIGURE N°6 :

LA SECRETION CIRCADIENNE DE LA MELATONINE



3-2-4. Cas particuliers de sécrétions

On a pu observer que si un flash lumineux est administré au moment du pic de la sécrétion, cela diminuera considérablement la production d'hormones. (PEREZ 1996) En effet l'influx nerveux véhiculé par la voie rétino-hypothalamique inhibe la transmission noradrénergique qui contrôle cette production. Il y aura donc inhibition de la synthèse habituellement observée au cours de la journée.

Il est à noter que, chez les aveugles, à moins que ceux-ci n'aient subi une énucléation bilatérale, les photons continuent à stimuler l'épiphyse, et la mélatonine conserve son rôle de médiateur de l'horloge biologique de l'organisme. Chez les sujets énucléés, en revanche, les rythmes de la mélatonine sont allongés sur quarante-huit heures, ou plus, au lieu de vingt-quatre heures ; ce qui perturbe entre autre leur cycle du sommeil.

Un tout autre cas a été étudié, celui de la vie foétale. A ce stade, l'information lumineuse médiatisée par la rétine ne peut pas se faire parce-que la liaison rétine/système nerveux central n'est pas encore formée. C'est alors la mère qui va permettre le développement du système nerveux central. Cette communication foétale maternelle permet au fœtus d'avoir une horloge interne car la mère lui sert de liaison avec le monde extérieur jusqu'à sa vie postnatale.

3-3. Origines de la rythmicité de la sécrétion

La sécrétion de la mélatonine est réalisée selon un rythme circadien similaire chez l'homme ainsi que chez toutes les espèces, avec des taux nocturnes trois à quatre fois plus importants que le jour. (TOUITOU 1996) Cette sécrétion est rythmée essentiellement par l'horloge interne, mais aussi selon le cours de la vie.

3-3-1. L'horloge interne

La rythmicité de cette sécrétion par la glande pinéale est donc « réglée » par l'horloge interne (les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus).

(PEVET et DOUKHAN 1996)

Les noyaux suprachiasmatiques, situés dans le cerveau, sont considérés comme l'horloge de notre organisme. Ils reçoivent, de certains photorécepteurs de la rétine, des informations sur le rythme du jour et de la nuit. Ces signaux suivent ensuite une voie complexe passant par la moelle épinière et remontant vers l'épiphyse productrice de mélatonine. Si la rétine est « frappée » par de la lumière, la sécrétion de l'hormone est inhibée ; alors que dans l'obscurité la sécrétion est stimulée.

L'évolution du taux de mélatonine au cours de la journée est représentée par une courbe en cloche : l'homme sécrète cinq à dix fois plus de mélatonine la nuit que le jour. D'environ 7 heures du matin à 19 heures le soir, la sécrétion de mélatonine est minime même quasiment imperceptible (environ 5 pictogrammes). C'est donc seulement à la tombée de la nuit que la sécrétion de mélatonine débute. Le taux maximum de sécrétion sera atteint aux alentours de 2 heures du matin. Ceci confirme l'importance des photons lumineux captés par la rétine dans la sécrétion de mélatonine. (Figure n°7)

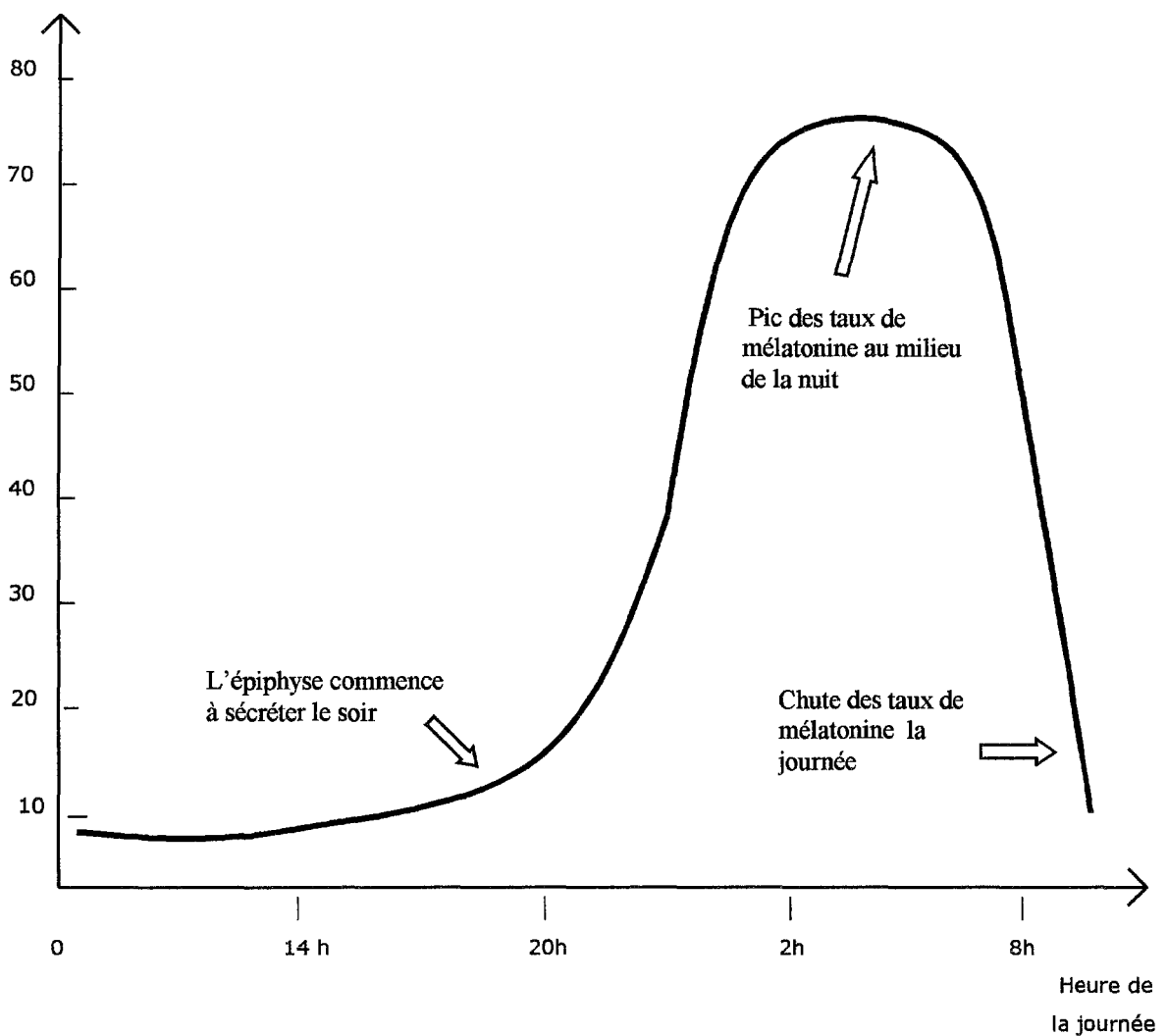
Au cours de la journée, l'œil capte des photons lumineux et va donc inhiber la synthèse de mélatonine par l'intermédiaire de l'épiphyse. La nuit, ceux-ci étant absents, la sécrétion sera alors possible.

Il faudra tenir compte du fait que, suivant l'individu, la courbe peut se modifier. (OLIVIER ET LE CHEVALLIER 1996) Même si elle garde toujours le même aspect avec la même heure pour le maximum de sécrétion, le début et la fin de cette courbe peuvent être modifiés.

FIGURE N°7 : selon REITER 1995

EVOLUTION DU TAUX DE MELATONINE AU COURS D'UNE JOURNEE

Concentration de
mélatonine en pictogramme
par millilitre



La sécrétion de mélatonine est représentée par une courbe en cloche dont le maximum est atteint vers quatre heures du matin. La lumière du jour inhibera sa sécrétion.

3-3-2. Selon l'âge

3-3-2-1. Evolution au cours de la vie

Tout au long de la vie la production de mélatonine varie énormément selon l'âge: elle est importante chez le jeune et faible chez le sujet âgé.

(STEFFNER et SUHNER 1997)

De la naissance jusqu'à l'âge d'environ trois mois on constate une très faible production de mélatonine. (THIEBLOT et al 1996)

Puis, jusqu'à la puberté, ce taux va d'abord augmenter puis atteindre un maximum.

Après la puberté, il va chuter très rapidement durant les cinq années suivantes. (THIEBLOT et al 1996)

Actuellement on pense que l'épiphyse continue de sécréter la même quantité de mélatonine mais que, plus la masse corporelle augmente, plus sa concentration dans le sang décroît. (PEREZ 1996)

Cela a conduit à se demander si la baisse de concentration de la mélatonine contribue à déclencher la puberté. (CAVALLO 1993) Aujourd'hui il semble que le taux de mélatonine et la maturité sexuelle soient étroitement liés. En effet, si un enfant tarde à atteindre sa puberté il aura des taux élevés de mélatonine et inversement. (PUIG-DOMINGO et al 1992)

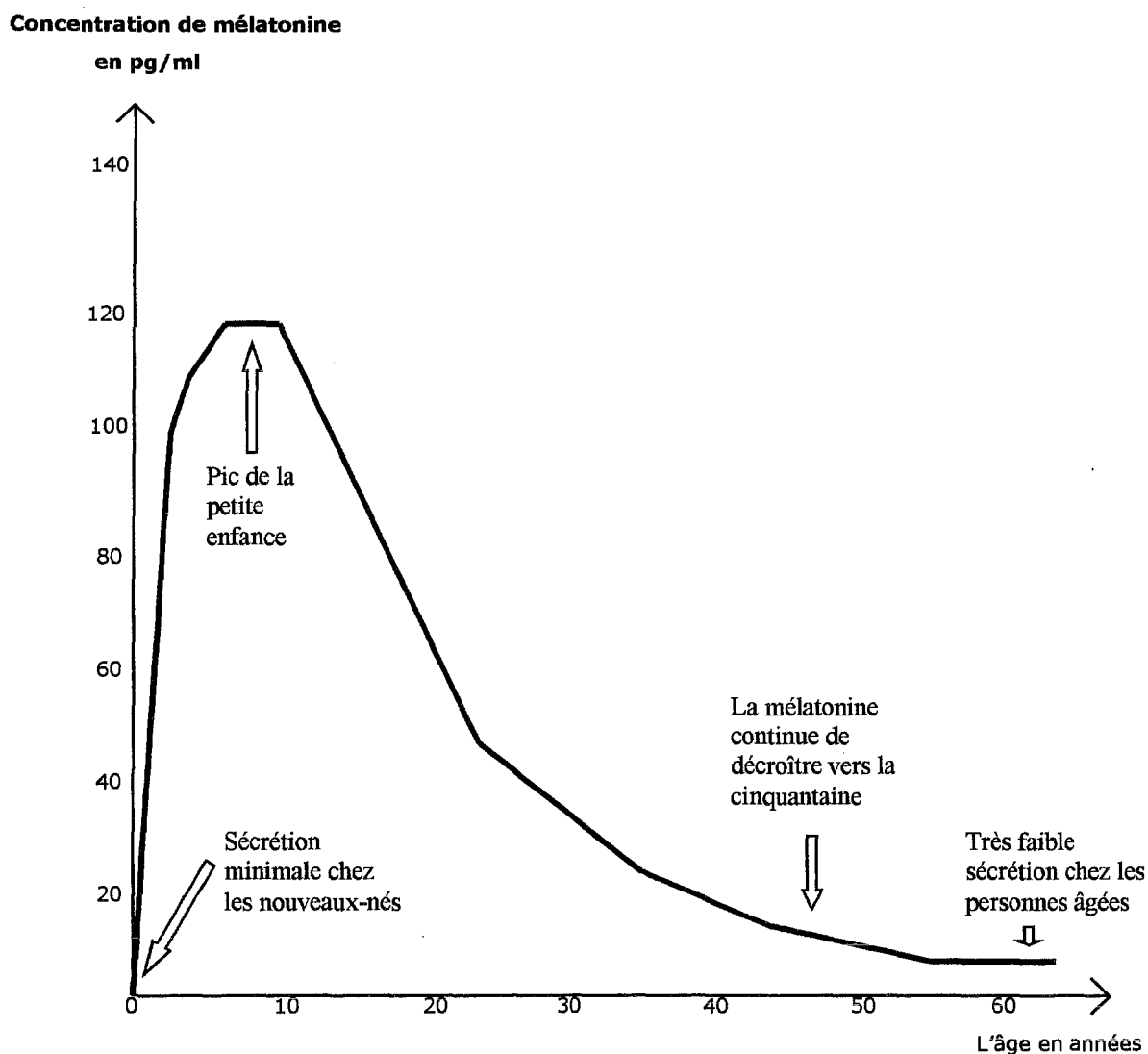
(WALDHAUSER et al 1991)

A l'âge de 45 ans elle a déjà diminué de moitié : plus que 62 pictogrammes par millilitre de sang. C'est alors que l'on peut dire qu'à l'âge adulte le taux de mélatonine est relativement stable. (PEREZ 19 96)

Avec le vieillissement, ce taux va décroître pour « avoisiner le taux zéro » à l'âge de 70 ou 80 ans. (Figure n°8)

FIGURE N°8 : selon REITER 1995

SECRETION DE MELATONINE AU COURS DE LA VIE



Ce graphique montre le pic des taux nocturnes de mélatonine au cours de la vie de l'homme. Ils sont relativement élevés au début de l'enfance et décroissent dès l'adolescence.

3-3-2-2. Hypothèses d'actions suggérées

Ce sera notamment la courbe de variation du taux de mélatonine au cours de la vie, du fait de son maximum de sécrétion lors de la jeunesse, qui guidera l'opinion de certains scientifiques sur le rôle éventuel de la mélatonine contre le vieillissement. En effet est-ce une coïncidence si plus l'homme vieillit plus son taux de mélatonine décroît, de manière identique à la testostérone et à l'hormone de croissance ? (KERVAN 1996)

Mais on a pu aussi observer que c'est à l'âge de trois mois que la vie de l'enfant change ; en effet il commence à dormir plus longtemps la nuit et à être plus éveillé la journée. C'est à la suite de cette observation que l'on a commencé à lier la mélatonine à la régulation du rythme biologique.

3-4. Facteurs influençant sa sécrétion

La sécrétion et la libération de la mélatonine dépendent :











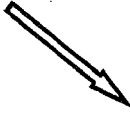
- d'un grand nombre de facteurs exogènes : la lumière, les médicaments et les saisons
- ainsi que de facteurs endogènes : l'âge, le sexe, le cycle menstruel et diverses pathologies. (TOUITOU 1996) (Figure n°9)

3-4-1. La lumière naturelle

La mélatonine est considérée comme l'hormone de l'obscurité : chez un certain nombre de mammifères la durée de sécrétion de la mélatonine est proportionnelle à la durée de la période d'obscurité.

Le principal facteur influençant cette sécrétion est donc la lumière naturelle ; (PEREZ 1996)(STEFFNER et SUHNER 1997) elle est un régulateur fondamental intervenant par voie rétino-hypothalamique. (TOUITOU 1996)

FIGURE N°9 : **FACTEURS INFLUENCANT**
LA SECRETION DE MELATONINE

Facteurs influents	Modifications de la sécrétion de mélatonine
Facteurs exogènes	
Lumière naturelle	
Médicaments : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens Anti-hypertenseurs : Béta-bloquants Antagonistes calciques Hypnotiques (BDZ) Anxiolytiques (BDZ) Antidépresseur : Fluoxétine	   
Caféine, tabac, alcool	
Les saisons : été hiver	 
Facteurs endogènes	
Age : puberté vieillesse	 
Sexe : stade pubertaire cycle menstruel	VARIABLE
Pathologies : syndrome maniaco-dépressif Uvéite postérieure Hypotension orthostatique Cancer du sein	

Il a été observé que l'absence de lumière engendre la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale. C'est en effet dans l'obscurité que cette sécrétion va débiter. Elle augmente bien avant l'endormissement ou l'extinction des lumières (STEFFNER et SUHNER 1997), pour atteindre son maximum au milieu de la nuit. Puis l'apparition de la lumière matinale va interrompre cette sécrétion.

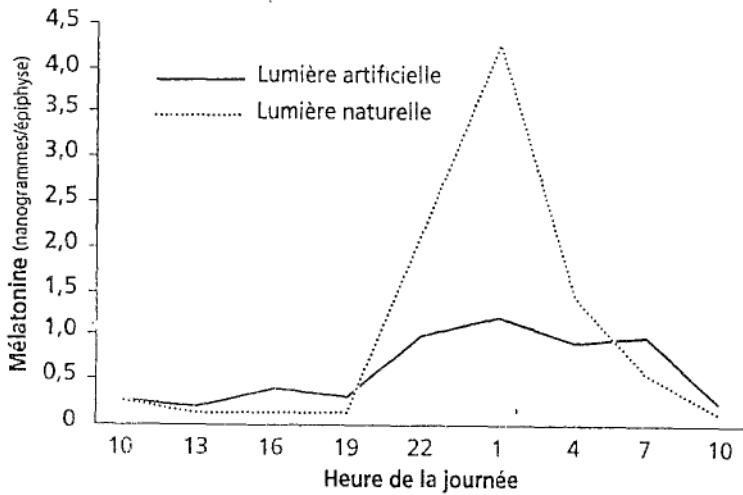
Cette théorie a été démontrée en 1988 par un groupe de scientifiques finlandais. Ils enfermèrent un groupe de rats dans une pièce aveugle éclairée uniquement par des tubes fluorescents et un second groupe de rats dans une pièce éclairée uniquement par la lumière du jour. Ces expériences ont été réalisées avec la même température et le même taux d'humidité ; la lumière étant la seule variante. Ils mesurèrent, au bout de deux jours, les taux nocturnes de mélatonine. Ils purent observer que les rats placés dans la pièce éclairée par la lumière naturelle avaient sécrété une quantité de mélatonine nettement supérieure aux autres rats en lumière artificielle. (LAAKSO et al 1988) (Figure n°10) Ceci s'explique par le fait que la lumière artificielle a une intensité d'environ 400 lux, bien inférieure à celle de la lumière solaire qui peut atteindre 30000 lux.(Figure n°11) De plus si la lumière naturelle apparaît progressivement, la lumière artificielle dès son installation conserve la même intensité.

Il a été observé à la suite de ces expériences que l'exposition à la lumière de forte intensité, 2500 lux, diminue fortement la sécrétion nocturne de mélatonine chez un homme sain. Mais il existe lors de dépression endogène une hypersensibilité à la lumière qui fait que 500 lux suffiront alors à freiner la sécrétion de l'hormone. (TOUITOU 1996)

La mélatonine est donc considérée comme le transducteur du signal lumineux donnant l'indication à l'organisme des jours courts ou des jours longs, ainsi que la notion de saisons. C'est à dire qu'elle donnera les notions de photopériodes, (TOUITOU 1996) agissant comme un donneur de temps qui permet à l'organisme de vivre en harmonie avec son environnement.

FIGURE N°10 : selon LAASKO et al 1988

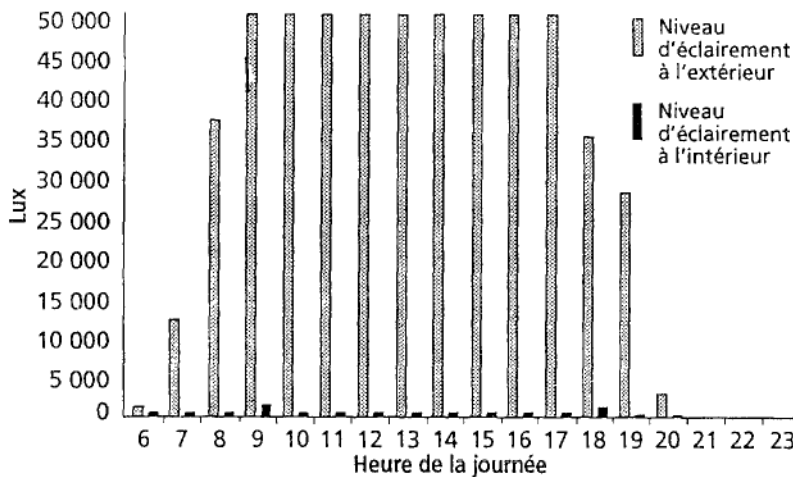
LA LUMIERE ACCROIT LES TAUX DE MELATONINE



Des rats placés dans une pièce éclairée par la lumière du jour sécrètent plus de mélatonine la nuit que des animaux exposés à une lumière artificielle.

FIGURE N°11 : selon REITER 1995

COMPARAISON DE L'INTENSITE LUMINEUSE A L'INTERIEUR ET A L'EXTERIEUR



Ce graphique indique le taux de lumière dont on peut bénéficier à l'extérieur un jour de beau temps par rapport à l'exposition lumineuse d'un employé de bureau le même jour. A cette échelle, les taux d'éclairage à l'intérieur sont à peine visibles.

3-4-2. Les autres facteurs exogènes

On pourra observer l'intervention de certains médicaments dans la variation de la sécrétion de mélatonine, ainsi que l'influence des saisons.

3-4-2-1. Les médicaments

Certains médicaments vont donc inhiber cette sécrétion de mélatonine : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antihypertenseurs, des hypnotiques et anxiolytiques, la fluoxétine, la caféine, le tabac et l'alcool.

(STEFFNER et SUHNER 1997)

Il est démontré que les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse de prostaglandines chez l'homme. Les prostaglandines sont impliquées dans la thermorégulation, la synthèse de la mélatonine et le sommeil. (MURPHY et al 1996) Les AINS tels que l'aspirine, l'ibuprofène et l'indométacine, pris à une dose normale le soir peuvent entraîner une baisse de 75% du taux de mélatonine. (MURPHY et al 1994) C'est l'indométacine qui entraîne la plus importante diminution de ce taux.

(SURRALL et al 1987)

Le Professeur Daniel CAROLINALI, de l'université de Buenos Aires, a étudié en 1982 ce phénomène. Il observa que les AINS bloquent la synthèse des prostaglandines, acides gras, qui dans les expériences in vitro, diminuent la capacité des cellules pinéales à sécréter de la mélatonine. (CARDINALI et al 1982) Après d'autres études du mécanisme d'action des AINS sur la modification du modèle de sommeil, il a été alors observé que la température corporelle normale nocturne diminuée a été atténuée et la synthèse de mélatonine a été supprimée après l'absorption d'AINS.

(MURPHY et al 1996)

Les analgésiques tels que le kétoprofène, la phénylbutazone (deux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) et le buprénorphine (un opioïde) ont été étudiés dans le but de connaître leur effet sur la production endogène de mélatonine. Il a été observé que le kétoprofène et le buprénorphine diminuent respectivement de 50,6% et de 38,6% la sécrétion de mélatonine. (LAPWOOD et al 1997) Seule la réponse donnée du phénylbutazone n'est pas significative. On peut donc affirmer que la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens entraînent une diminution du taux de mélatonine.

Les antihypertenseurs tels que les bêtabloquants et les antagonistes calciques entraînent aussi une diminution de cette sécrétion.

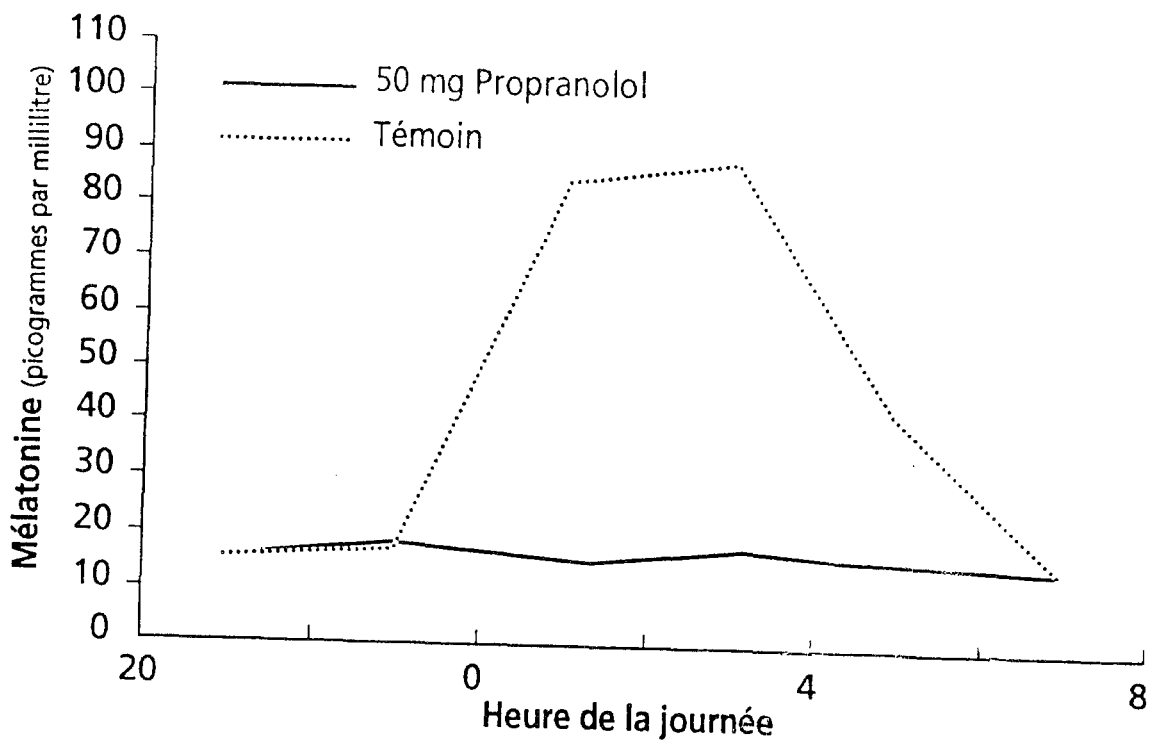
Les bêtabloquants : atenolol, propranolol et métoprolol ont pour action de bloquer ou entraver les récepteurs bêta-adrénergiques, ce qui diminuera la tension. En 1992, G.M BRAUN réussit à montrer que les bêtabloquants stoppent la sécrétion nocturne de la mélatonine chez l'homme (action prouvée auparavant seulement chez les animaux de laboratoire). Ceci aura été prouvé avec des doses de 50 milligrammes de propranolol administrées à l'homme alors que la dose minimale quotidienne est de 80 milligrammes.(Figure n°12)

Les antagonistes calciques : vérapamil, nifédipine, nicardipine ... inhibent la pénétration du calcium dans diverses cellules, notamment au niveau des cellules de l'épiphyse. Or le calcium semble nécessaire à la sécrétion de la mélatonine.

Faudrait-il arrêter les bêtabloquants ou les antagonistes calciques ? Evidemment, non, car ceux-ci sont essentiels. La solution serait-elle de les prendre tôt le matin ou le soir avec un complément de mélatonine sans pour autant prévoir ce que cela donnerait à long terme ?

FIGURE N°12 : selon LONG et RYBACKI 1995

LE PROPANOLOL INHIBE LA SECRETION DE MELATONINE



Les hypnotiques et anxiolytiques : valium et alprazolam, deux benzodiazépines entraînent une diminution de la sécrétion de mélatonine. (MC INTYRE et al 1988) A l'heure actuelle leurs mécanismes d'action ne sont pas précisément étudiés.

La fluoxétine est le seul antidépresseur entraînant une diminution de la sécrétion, sachant que les autres antidépresseurs l'augmentent. Une étude a été publiée en 1995 dans le British Journal of Psychiatry, indiquant que les patients dépressifs prenant de la fluoxétine ont des taux nocturnes de mélatonine faibles au bout d'une semaine de traitement.

(CHILDS et al 1995)

Il a aussi été observé une diminution de sécrétion chez les personnes non dépressives au bout de six semaines.

La caféine joue également un rôle dans cette sécrétion. Kenneth WRIGHT Jr et ses confrères de l'université de Kentucky ont mesuré le taux de mélatonine chez des personnes ayant accepté de rester éveillées deux jours consécutifs. Certains prenaient un placebo, et les autres 200 milligrammes de caféine (équivalant à environ deux tasses de café fort).

(WRIGHT et al 1995) Ils ont alors observé que le taux de mélatonine était diminué chez les personnes prenant de la caféine.(Figure n°13)

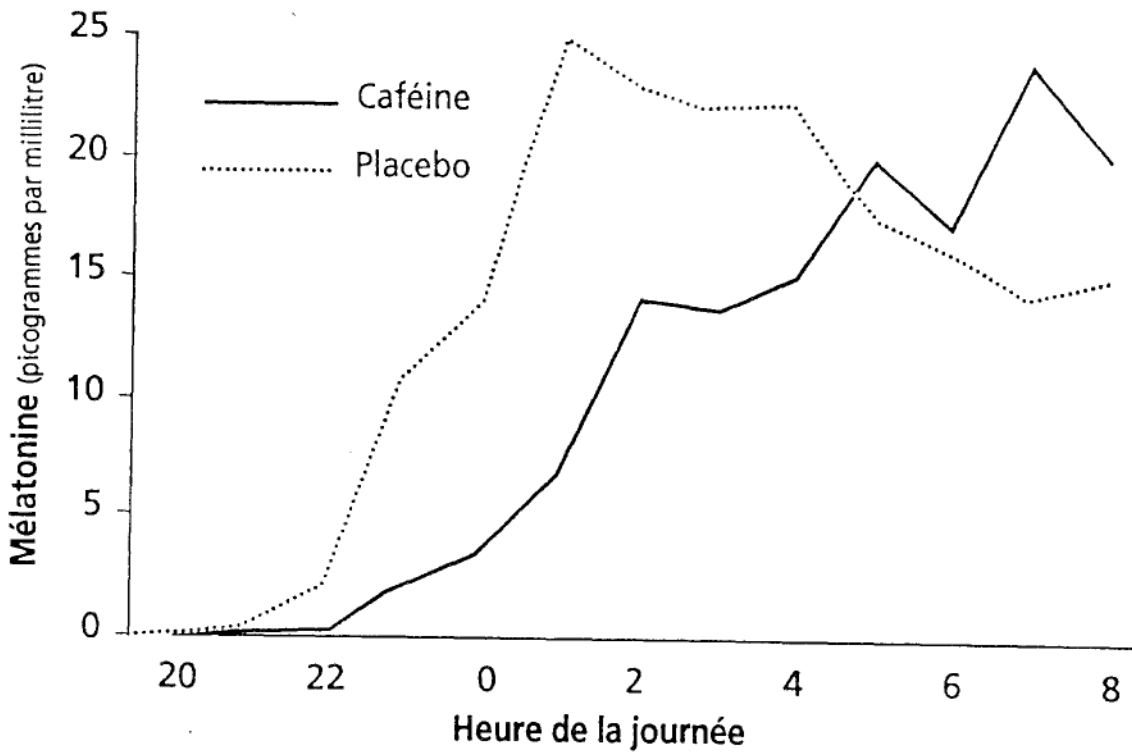
Le tabac et l'alcool ont été récemment mis en cause, par suite de leurs nombreux effets secondaires constatés chez les consommateurs.

3-4-2-2. Les saisons

Les saisons, faisant varier le rythme de nos journées, vont alors engendrer la variation de la sécrétion. Si, en été, les jours sont plus longs, la courbe de sécrétion de la mélatonine va en subir les conséquences. Le début de la sécrétion va être retardé et la fin va être avancée.

FIGURE N°13 : selon WRIGHT et al 1995

LA CAFEINE REDUIT LES TAUX DE MELATONINE



Après avoir absorbé des cachets de caféine équivalant à deux tasses de café, les volontaires présentent une importante baisse de sécrétion de mélatonine pendant les huit heures suivantes.

Cependant le maximum de sécrétion ne devrait pas en subir les conséquences. De plus on retrouvera l'effet inverse sur la courbe une fois l'hiver installé.

Chris THOMPSON, Professeur de psychiatrie de l'université Southampton, aurait montré que si on donne de la mélatonine le soir aux patients subissant les effets de l'hiver, ceux-ci seraient plus calmes donc auraient plus de facilité à l'endormissement. (BONN 1996)

3-4-3. Les facteurs endogènes

De nombreux facteurs endogènes propres à chaque individu entraînent des variations dans la sécrétion de mélatonine.

3-4-3-1. L'âge

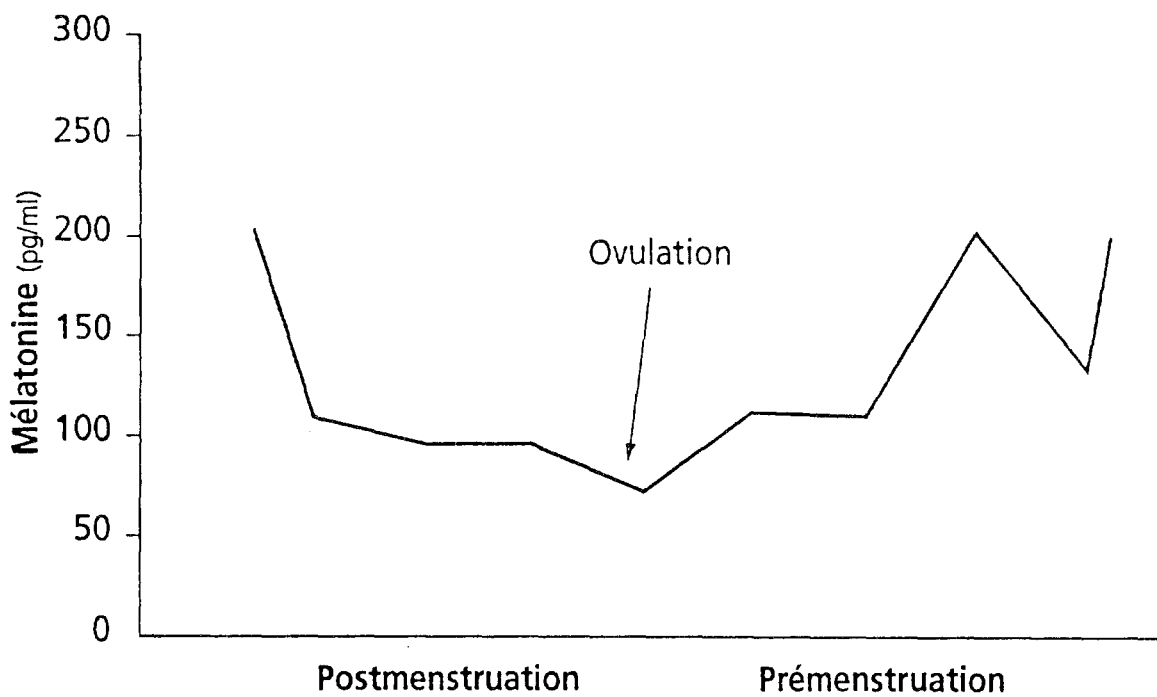
Tout d'abord l'âge de la personne modifie la sécrétion de mélatonine comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent. En effet, en suivant la période de vie, le taux de mélatonine varie avec l'âge. Ce taux bas à la naissance, est à son maximum à la puberté, puis il décroît au fil des années.

3-4-3-2. Le sexe

Le sexe de la personne intervient également. En effet que l'on soit en présence d'un homme ou d'une femme, la date à laquelle ils seront puberts entraînera des modifications de la sécrétion. Ce changement de date entraînera une modification de la diminution du taux de mélatonine après la puberté. De même la sécrétion de mélatonine pourra varier au cours d'une journée selon le sexe. Les facteurs principaux intervenant seront le stade pubertaire du développement et, pour la femme, le cycle menstruel.(Figure n°14)

FIGURE N°14 : selon WILSON et al 1995

TAUX DE MELATONINE DURANT LE CYCLE MENSTRUEL



Les taux de mélatonine baissent à la moitié du cycle, ce qui contribue peut-être à déclencher l'ovulation.

3-4-4. Les pathologies

Le dosage de cette molécule a permis de montrer, sans toujours connaître le mécanisme, la diminution de la sécrétion de mélatonine nocturne dans différentes pathologies, telles que le syndrome maniaco-dépressif, l'uvéite postérieure, l'hypotension orthostatique et les cancers du sein.

4 - LES ACTIONS DE LA MELATONINE

4 – LES ACTIONS DE LA MELATONINE

Les effets de la mélatonine sur différentes fonctions de l'organisme ont été évalués, tant chez l'homme que chez l'animal. Les résultats obtenus chez l'animal sont parfois probants, mais ne nous permettent pas pour l'instant de les transposer à l'homme.

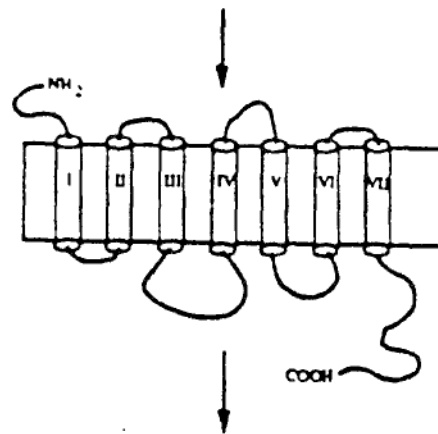
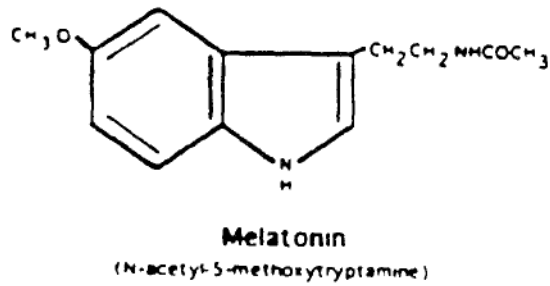
L'étude des fonctions de cette hormone dans l'organisme a été très difficile car elle ne se trouve qu'en quantité infime dans le sang. Ce n'est que dans les années soixante-dix, grâce à l'apparition de la technique des marqueurs immunologiques radioactifs, que la mesure des substances biologiques, présente en quantité infime, a évolué. Il a alors été possible de mesurer avec précision la quantité de mélatonine présente dans le sang humain. Mais un des obstacles à l'évolution des études réalisées est que, chez les hommes, la concentration plasmatique de mélatonine varie beaucoup d'un individu à l'autre, ce qui explique les effets divergents observés à la suite de son administration chez un grand nombre de sujet.

4 .1. les sites d'action et les récepteurs

La mélatonine, douée d'une forte lipophilie, traverse facilement les membranes cellulaires. Chaque organe est alors capable d'interpréter le message hormonal et d'ajuster son activité physiologique grâce à l'existence de nombreux récepteurs (ou de sites de liaison), en particulier dans les noyaux suprachiasmatiques. (THIEBLOT et al 1996)(SMITH et al 1996) (Figure n°15)

FIGURE N° 15 : selon SMITH et al 1996

ACTION DE LA MELATONINE



Physiological Effects
Seasonal reproduction
Circadian rhythms
Retinal physiology
Hypnotic effects

Action de la mélatonine à travers les récepteurs de haute affinité couplés à la protéine G pour obtenir de nombreux effets physiologiques.

« Pour qu'un message soit utile, il nécessite la présence de récepteurs spécifiques au niveau des organes concernés », rappelle le Professeur P. PREVET.

Plus de quatre-vingt dix structures concernant des récepteurs de la mélatonine ont déjà été identifiés au niveau du cerveau, et plus d'une dizaine en périphérie. (PEREZ 1996) Il y aurait notamment énormément de récepteurs dans la zone gastro-intestinale : sur les muqueuses du colon, du caecum et de l'appendice. (POON et al 1997) Un grand nombre de ces structures sont potentiellement capables d'intégrer le message, soit circadien, soit saisonnier : or, nous savons que toutes nos fonctions dépendent d'une organisation temporelle.

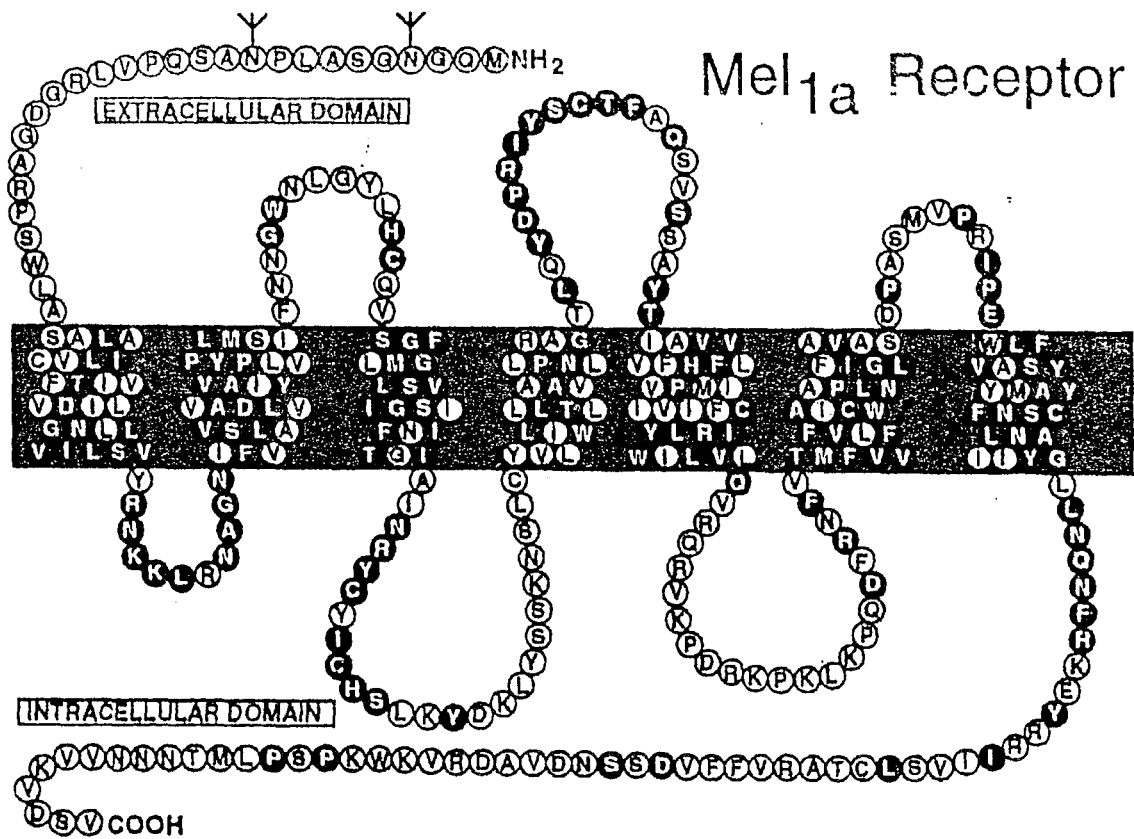
Avec la mélatonine ou ses agonistes, on peut espérer pouvoir agir sur l'organisation temporelle de certaines d'entre elles. (PEVET et DOUKHAN 1996) Un modèle de la structure secondaire de la mélatonine récemment «construit » montrerait que ces récepteurs seraient couplés à la protéine G.(BARRETT et al 1996)(MORGAN et al 1996)(NAVAJAS et al 1996)(SMITH et al 1996) (Figure n°16) Les récepteurs de cette hormone ont été clonés. Il sera donc possible de développer des agonistes hautement spécifiques qui, par exemple, pourront être utilisés sur une structure cérébrale précise, pour traiter ou influencer une fonction donnée. (PEREZ 1996) Ceci pourra être utilisé tout en sachant que la mélatonine a des effets neurobiologiques spécifiques : reproduction saisonnière, rythme circadien, physiologie rétinale et effet hypnotique.

4-2.Action sur l'organisme animal

Chez l'animal, on observe des variations du taux sanguin de mélatonine. La mélatonine va lui permettre d'anticiper le changement de saisons. Quand la photopériode décroît, l'animal comprend ainsi qu'une saison défavorable arrive pour son espèce et il se prépare alors à l'hibernation ou à la migration.

FIGURE N° 16 : selon SMITH et al 1996

STRUCTURE MOLECULAIRE DU RECEPTEUR
Mel 1a DE LA MELATONINE DE MEMBRANE HUMAINE



En effet la diminution du temps de luminosité va faire augmenter la sécrétion de mélatonine ce qui va entraîner la variation du rythme physiologique de l'animal.

La mélatonine est l'hormone qui permet à l'homme de prendre conscience de l'arrivée de l'obscurité. Mais si l'homme vit dans un environnement artificiel, où la venue de l'obscurité n'est pas observée, le rôle de donneur de temps de la mélatonine est donc plus difficile à mettre en évidence.

4-3. Actions sur l'organisme humain

La glande pinéale, grâce à la mélatonine, module un certain nombre de fonctions physiologiques de l'organisme et intervient de façon prépondérante dans l'organisation temporelle et dans l'appréciation des modifications de l'environnement (courte et longue période).

4-3-1. Régulateur du cycle biologique

Le rôle essentiel de cette hormone s'observe dans la régulation du cycle biologique circadien (sur 24 heures) qui régit l'alternance veille/sommeil, les variations de températures corporelles et la sécrétion de nombreuses hormones du type du cortisol. (CHAMBON 1996)(BONN 1996)

Ce rôle de régulateur laisse à penser qu'en modifiant la sécrétion de mélatonine, il est possible de modifier les rythmes biologiques. Le Professeur TOUITOU, biochimiste de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, a déclaré que la mélatonine apporte à tout l'organisme la notion de longueur respective du jour et de la nuit. C'est actuellement la seule hormone qui mette notre organisme directement en relation avec l'environnement.

(PEREZ 1996)

Il est incontestable qu'il n'existe aucune relation entre la sécrétion de mélatonine et les phases du sommeil, mais l'hormone aurait un rôle d'inducteur du sommeil.(CHAMBON 1996)

Seul le Professeur BIRKELAND montre l'existence d'une relation entre les basses concentrations de mélatonine plasmatiques et l'apparition du sommeil paradoxal.(KERVAN 1996) (STEFFNER et SUHNER 1997) La mélatonine aurait donc des propriétés hypnotiques modérées chez l'homme et des capacités de resynchronisation. Chez les insomniaques chroniques, elle améliorerait significativement le temps total de sommeil et l'éveil diurne. (PEVET et DOUKHAN 1996) (STEFFNER et SUHNER 1997)

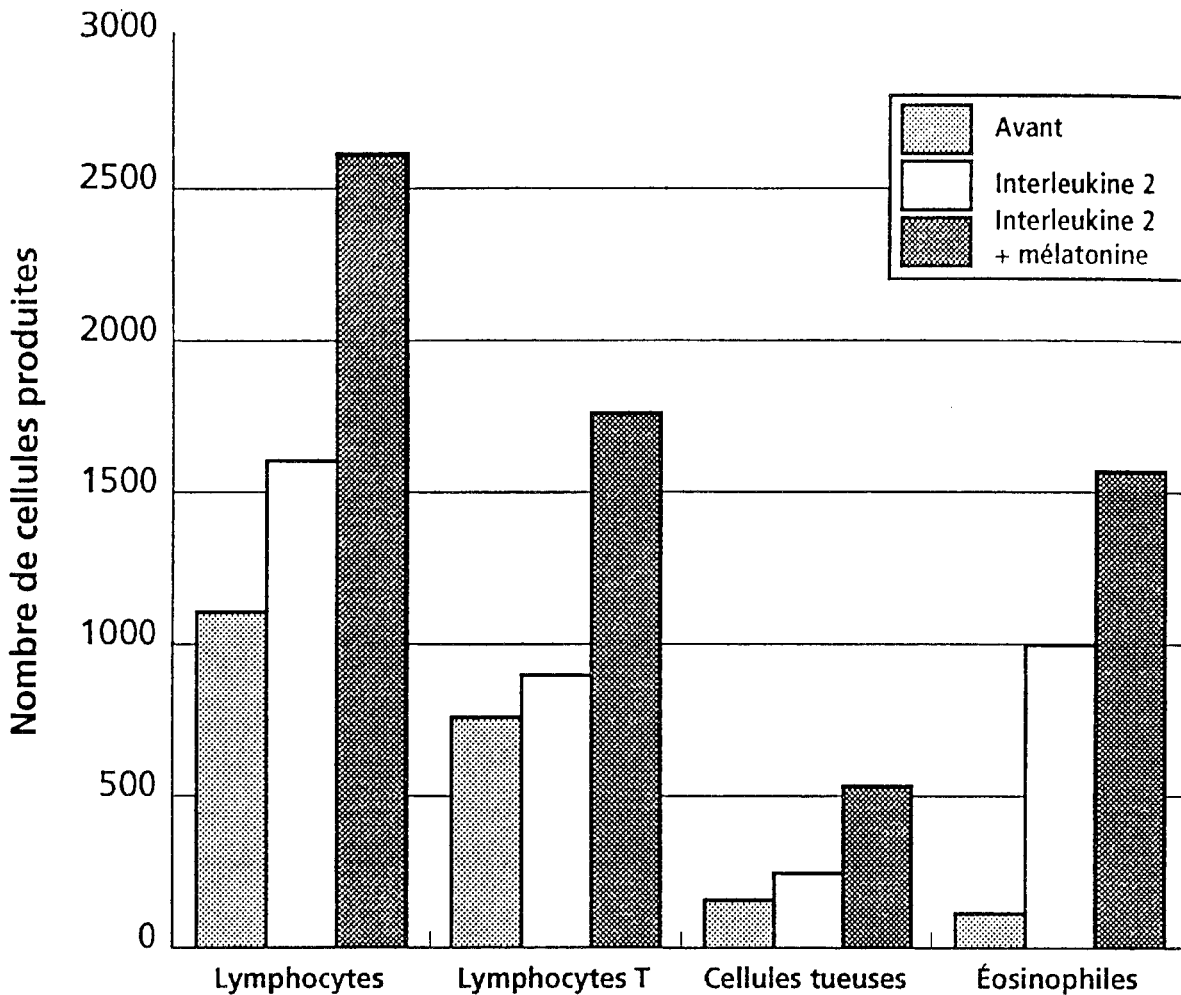
4-3-2. Action immunomodulatrice

Il a été observé que la mélatonine est une action immunomodulatrice. L'immunité naturelle serait renforcée par un accroissement de l'activité des lymphocytes tueurs (natural killer), de la production d'interleukine II, du rapport lymphocyte T helper/ lymphocytes T suppresseur et de la sécrétion des lymphocytes. (THIEBLOT et al 1996)(Figure n°17) Le mécanisme par lequel la mélatonine module cette fonction immunitaire reste inconnu. Le rôle des peptides opioïdes, des lymphokines, comme l'interféron gamma et l'interleukine II a été envisagé comme médiateur, mais rien n'a encore été montré.

En effet, nous produisons deux principaux types de cellules T : les cellules tueuses T, qui font partie du corps d'attaque et les cellules d'aide T, qui dirigent les opérations. Ces dernières coordonnent les autres cellules du système immunitaire en produisant une famille d'inter-cellules qui signalent les cytokines. Ces substances gèrent un ensemble de cellules différentes stoppant le développement de certaines et en stimulant d'autres (les cytokines regroupent les interleukines, les interférons, les CSF et les facteurs de nécrose tumorale). La formidable découverte de MAESTRONI et CONTI démontre que les cellules d'aide T sont dotées de récepteurs de la mélatonine.

FIGURE N°17 : selon LISSONI 1987

LA MELATONINE ACCROIT L'EFFICACITE DE L'INTERLEUKINE 2



Lorsqu'on leur administre de l'interleukine 2 et de la mélatonine, les malades produisent davantage de cellules immunitaires clés, que lorsqu'on leur donne de l'interleukine 2 seule. On pense que le fait de posséder davantage de ces cellules immunitaires accroît les chances de vaincre le cancer et autres maladies.

Des chercheurs Suisses ont montré que lorsque la mélatonine s'arrime à son récepteur sur la cellule d'aide T, il se produit une réaction en chaîne qui commence par la stimulation d'un agent similaire à l'interleukine 4, une cytokine très importante. Cet agent stimule à son tour un groupe d'autres composants immunitaires. Ainsi, lorsque la mélatonine s'associe à une cellule d'aide T, une grande partie du système immunitaire en ressent les effets. (Figure n°18)

4-3-3. Action antigonadotrope

L'effet physiologique le plus étudié de la mélatonine est son action antigonadotrope, démontrée sur de nombreuses espèces mais moins évidentes chez l'homme. (TOUITOU 1996)

Cette hormone semble avoir une fonction antigonadotrope prouvée par la baisse de son taux sanguin lors de la puberté, puis l'augmentation après soixante ans . (KERVAN 1996)

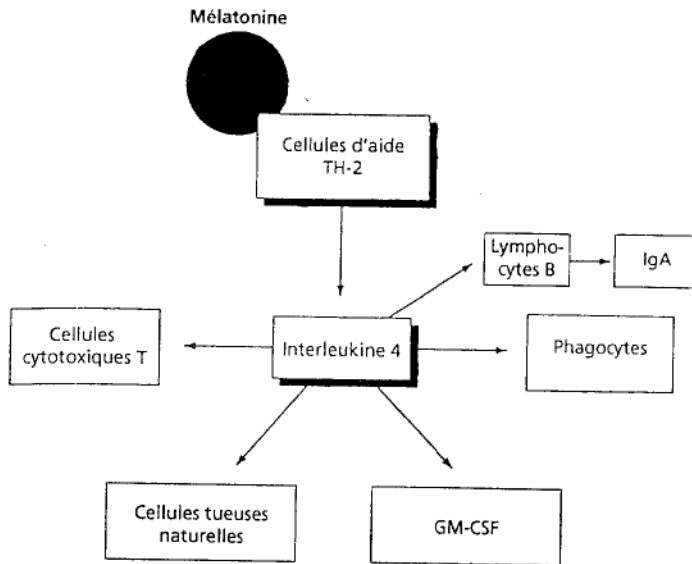
De plus il a été montré que la mélatonine inhiberait l'effet métabolique des œstrogènes soit par action sur les régulateurs, soit en supprimant l'expression d'ARN messenger du récepteur oestrogénique en inhibant la transcription du gène. (THIEBLOT et al 1996)

4-3-4. Marqueur de l'humeur

On lui attribue un rôle dans l'humeur car chez les individus présentant une dépression saisonnière, le taux de mélatonine est abaissé surtout quand le soleil est faible c'est à dire surtout dans le nord, en automne ou en hiver. (KERVAN 1996) (Figure n°19)

FIGURE N°18 : selon MAESTRONI et al 1995

LA MELATONINE STIMULE LES CELLULES D'AIDE T



LA MELATONINE ACCROIT LE TAUX DE CELLULES TUEUSES NATURELLES

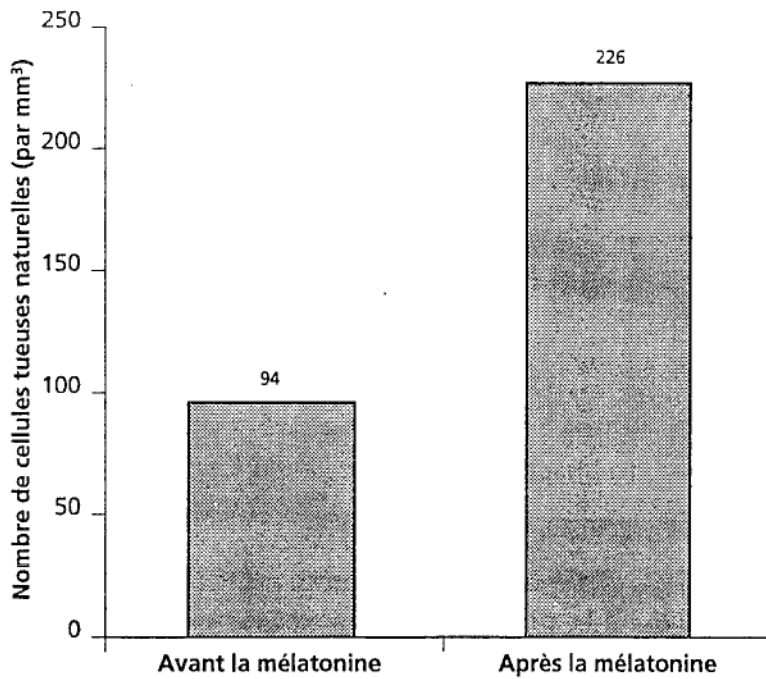
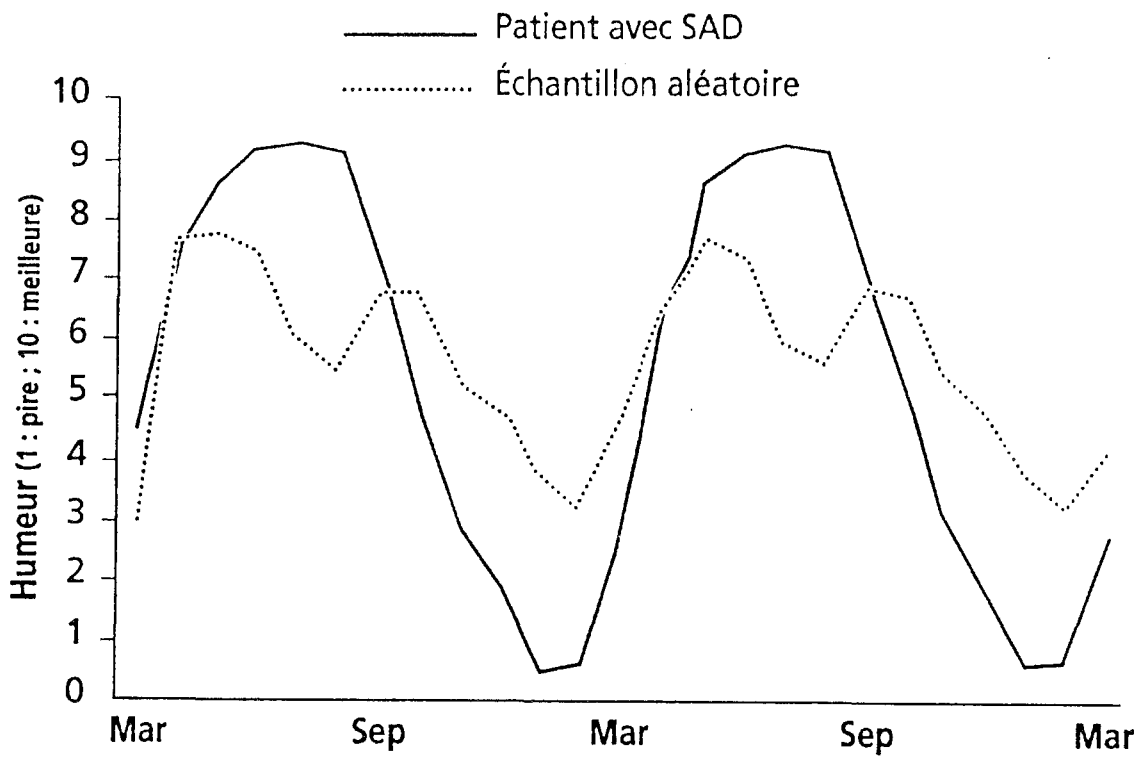


FIGURE N°19 : selon CARSKADON et ACEBO 1993

VARIATIONS SAISONNIERES DE L'HUMEUR



On ne peut pas en déduire que la mélatonine a elle-même un pouvoir antidépresseur qui permette théoriquement son utilisation thérapeutique

On ne peut pas en déduire que la mélatonine a elle-même un pouvoir antidépresseur qui permette théoriquement son utilisation thérapeutique dans la dépression. Il semblerait que les facteurs influençant l'humeur ont également une influence sur la sécrétion de mélatonine ; elle peut alors être considérée comme un marqueur de l'humeur. (KERVAN 1996)

4-3-5. Lutte contre le vieillissement

Les travaux des Professeurs REITER et MAESTRONI ont montré in vitro et chez les animaux que la mélatonine a un pouvoir antioxydant et qu'elle protège, de ce fait, l'ADN contre l'agression des radicaux libres. (SANCHEZ-FORTE et al 1997) (Figure n°20)

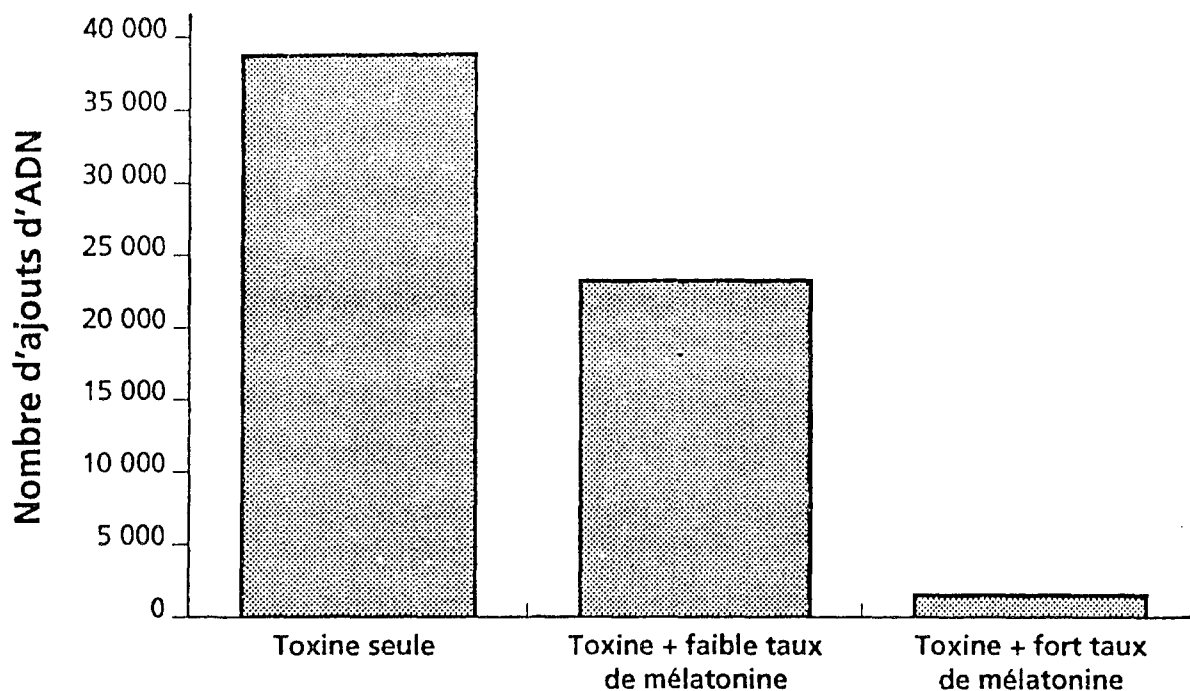
Les antioxydants sont donc des substances capables d'empêcher la formation des radicaux libres ou de limiter leurs effets délétères. Ceux que nous générons sont moins connus mais tout aussi essentiels que ceux absorbés dans les aliments. Les antioxydants générés sont le glutathion et l'acide urique qui récupèrent les radicaux libres ainsi que les enzymes telles que la glutathion peroxydase, la catalase et la superoxyde dismutase qui les détoxifient.

La molécule dernièrement découverte, générée par l'organisme, et ayant une action antioxydante est la mélatonine.

Les conséquences néfastes des radicaux libres accumulés avec l'âge sont rarement discutés. Il semblerait que cela ait pu être observé avec les antioxydants classiques que l'on considère habituellement comme changeant partiellement avec l'âge biologique.

FIGURE N°20 : selon VIJAYALAXMI et al 1995

LA MELATONINE PROTEGE L'ADN **CONTRE L'AGRESSION DES RADICAUX LIBRES**



La mélatonine protège l'ADN contre les effets toxiques du Safrole , agent cancérigène. Plus le taux de mélatonine est élevé, plus la protection est grande. Une forte dose de mélatonine évite quatre-vingt-dix-neuf pour cent des dommages.

L'exception principale paraît être la mélatonine, pour résumer rapidement, la production de cette indole chute substantiellement avec la progression de l'âge, et en prenant en compte le potentiel antioxydant, le maximum de sécrétion de mélatonine peut être reconnu en fonction de la capacité de défense antioxydante sur l'organisme et par conséquent dans l'âge biologique. (REITER 1995)

Les Professeurs Dun-xian TAN et Burkhard POEGGELER ont démontré, *in vitro*, que la mélatonine s'est manifestée comme un très efficace éboueur de l'un ou l'autre des radicaux libres OH° et ROO° , avec cette capacité apparente de traduction dans un potentiel d'action antioxydante également *in vivo*.

En 1993, ils ont observé que, *in vitro*, dans un système de cellules libres dans laquelle les OH° ont été générés par l'exposition de H_2O_2 à la lumière ultraviolette, la mélatonine a été cinq fois plus efficace comme éboueur de OH° que le glutathion (GSH) et quinze fois plus que le mannitol, antioxydants exogènes. Le GSH est considéré comme un antioxydant intracellulaire endogène primaire et le fait que la mélatonine dans ce cas semble plus efficace que le GSH pour neutraliser les OH° est surprenant et particulièrement remarquable. (MATUSZAK et al 1997)(REITER 1995)

Les années suivantes, ils démontrèrent que la mélatonine était aussi un éboueur de ROO° ; en effet, elle était deux fois plus efficace que l'est le Trolox (une forme soluble dans l'eau de la vitamine E).

L' OH° comme le ROO° sont considérés comme de hauts destructeurs de macromolécules cellulaires et ils sont très probablement en rapport avec l'âge cellulaire et l'âge de l'organisme.

La capacité d'éboueurs de radicaux libres de la mélatonine a été confirmée dans d'autres systèmes, mais *in vitro* également.

Ils ont récemment trouvé que la mélatonine et plusieurs autres indoles empêchent la formation d'ABTS (2,2-azino-bis 3-éthylbenzène-thiazoline-6, sulfonique acide), capteur de radicaux (ABTS⁺) généré en présence du réactif Fenton H₂O₂ et FeSO₄ (la formation d'ABTS⁺ a été mesurée par spectrophotométrie à 420 nm). De manière intéressante, quand la mélatonine a été co-incubée avec d'autres antioxydants de même type d'action, d'autres ascorbates, le tolox ou GSH, la synergie d'action antioxydante est beaucoup plus importante que la somme des actions de chacun des composants individuels.

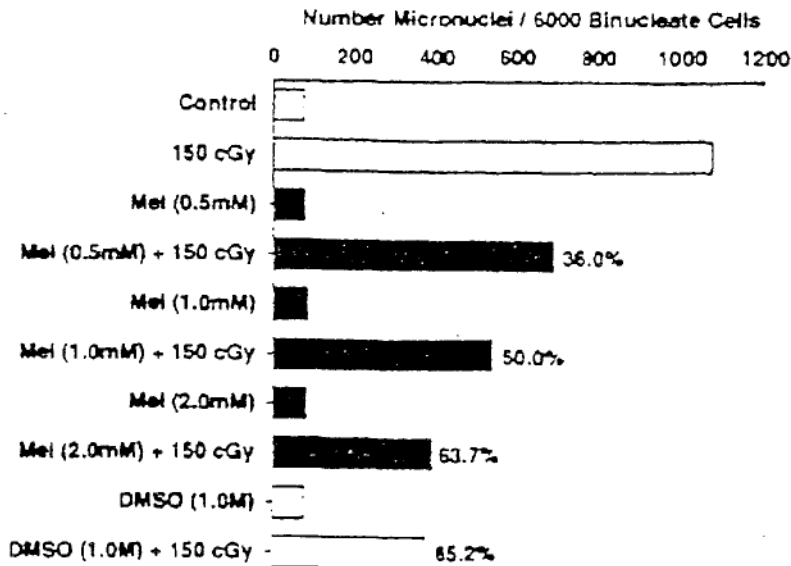
Dans la situation in vivo cela signifie qu'une basse concentration de mélatonine peut de manière importante rehausser l'action antioxydante d'autres éboueurs.

A l'heure actuelle des recherches sur les mécanismes peuvent expliquer l'interaction générant cette activité synergique.

Dans les tissus et les homogénats de tissus, la mélatonine peut aussi être observée comme un très haut protecteur de l'attaque oxydative. Quand des lymphocytes humains sont exposés à des radiations ionisantes de 150 cGy avec ou sans co-traitement à la mélatonine, l'importance de la destruction de l'ADN nucléaire est réduite de 70 % quand la mélatonine est présente dans le milieu. Dans cette étude détaillée cytogénétique, la destruction d'ADN est estimée en mesurant le nombre de petites cellules , un très bon indice de destruction chromosomale. Le mécanisme le plus remarquable que la mélatonine puisse prévenir est la destruction d'OH[°], qui est connue pour induire l'exposition tissulaire de radiation ionisante. Dans ce même système ils ont considéré l'efficacité de la dimethylsulfoxyde (DMSO), un agent tensioactif connu, comme la mélatonine. La DMSO doit être ajoutée à la concentration maximum de 500 unités de l'hormone pinéale pour produire le même degré de protection d'ADN. (Figure 21)

FIGURE N°21 : selon VIJAYALAXMI et al 1937

NOMBRE DE MICRONUCLEUS, INDICATION DES DOMMAGES SUR L'ADN, CHEZ DES LYMPHOCYTES HUMAIN EXPOSES A UNE RADIATION IONISANTE DE 150cGy



Melatonin (Mel) reduced micronuclei formation in a dose-dependent manner. Dimethylsulfoxide (DMSO), a known radioprotector, also reduced micronuclei formation by roughly 65%, but to do so its concentration had to be 500 greater than that of melatonin.

Pour conserver la jeunesse, on doit maintenir l'intégrité de l'ADN, les effets protecteurs de la mélatonine sur cette macromolécule apparaissent de manière évidente comme pour le vieillissement.

Le potentiel antioxydant de la mélatonine peut donc avoir des applications thérapeutiques. Or pour obtenir ce pouvoir antioxydant il faut une concentration en mélatonine de 10^6 supérieure au taux de mélatonine physiologique. Or cette concentration élevée ne pourrait-elle pas avoir d'effets secondaires ?

Il a pu être aussi observé que la mélatonine agit aussi sur les lymphocytes T-helpers qui sont dotés de récepteurs à la mélatonine et c'est par le biais de ces récepteurs que la mélatonine agit en favorisant la sécrétion de l'interleukine 4 et induit ainsi une régénération accélérée des cellules indifférenciées de la moelle. (KERVAN 1996)

La mélatonine serait donc un antioxydant global, soluble à la fois dans les graisses et l'eau, ce qui est rare dans la nature. Elle est le seul antioxydant capable de protéger toutes les cellules. (SANCHEZ-FORTE et al 1997)(REITER 1995)

Compte tenu de ses facilités pour traverser toutes les barrières de l'organisme, y compris la barrière hémato-encéphalique et le placenta, elle peut donc défendre toutes les cellules de l'organisme humain face à diverses attaques.

5 - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

5- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

De nombreux laboratoires recherchent actuellement les utilisations thérapeutiques de cette hormone.

Des agonistes de la mélatonine sont à l'essai, comme agents de resynchronisation lors de la perturbation des rythmes biologiques : ces études sont réalisées en France dans le but d'une future commercialisation.

5-1. Les indications reconnues

5-1-1 Sur le rythme de reproduction des animaux

La mélatonine est d'ores et déjà utilisée sur les animaux d'élevage pour modifier la date des chaleurs. En effet, chez les animaux photopériodiques (c'est à dire dont les rythmes biologiques dépendent de la durée d'ensoleillement), cette hormone est un régulateur des rythmes annuels. (CHAMBON 1996) Utilisés par des éleveurs, elle permet, diffusée à l'aide d'implants cutanés, de s'affranchir des rythmes de reproduction saisonniers des troupeaux. (PEREZ 1996)

5-1-2 Sur les divers troubles du rythme veille/sommeil

Lors d'un désordre du rythme circadien du type décalage horaire ou dérangement du sommeil d'un travailleur, l'intervention de la mélatonine est la plus probable d'être utile. (BONN 1996)(CHASE et GIDAL 1997)

La première classification diagnostique des troubles du sommeil avait déjà isolé une pathologie de l'horaire veille/ sommeil comprenant des troubles transitoires liés aux situations de décalage horaire ou de travail posté, et des troubles chroniques parmi lesquels figuraient les anomalies de synchronisation du rythme veille/ sommeil et les horaires réguliers. (DOLLINS et al 1994)(DAWSON et ENCEL 1993)

La nouvelle classification propose une seule catégorie diagnostique regroupant les différentes perturbations d'origine chronobiologique selon que les facteurs à l'origine du trouble sont extrinsèques (le décalage horaire, le travail en horaire alterné et/ou travail de nuit) ou intrinsèques (la cécité, les pathologies neurologiques). (DOLLINS et al 1994)

L'effet le plus fréquemment induit sur l'organisme par la mélatonine est de provoquer le sommeil humain.

Il existe deux mécanismes possibles :

- modifier les rythmes circadiens, déplaçant le moment où nous nous endormons normalement à un moment plus favorable de la journée ;
- exercer une action soporifique directe.

L'effet de la mélatonine sur la température du corps est l'une des clés de sa capacité à favoriser le sommeil.

5.1.2.1. le « jet lag »

Le «jet lag » est un état physiologique définie comme résultant d'un voyage rapide transmériidional et considérée comme désynchroniseur du rythme circadien. (CROUGHS et DE BRUIN 1996) Dans les jours qui suivent un décalage de plusieurs fuseaux horaires (supérieur ou égale à trois heures), le «jet lag », une perturbation de la qualité de l'éveil et des difficultés de sommeil sont fréquemment notées.

La correction de ces perturbations est le premier bienfait thérapeutique observé et scientifiquement confirmé de la mélatonine. (CHAMBON 1996)

(CROUGHS et DE BRUIN 1996)(THIEBLOT et al 1996)

La mélatonine joue donc un rôle majeur dans les symptômes du décalage horaire de l'horloge biologique provoqués par les voyages transcontinentaux. (KERVAN 1996)(CHASE et GIDAL 1997) Ces symptômes sont dus au décalage entre l'horloge biologique et les stimulations externes. (THIEBLOT et al 1996)

Ce dysfonctionnement du rythme veille/sommeil traduit l'incapacité du système circadien à s'ajuster rapidement après un décalage brutal des synchroniseurs principaux. Le système circadien n'est plus en harmonie avec les nouveaux synchronisateurs, il est en avance ou en retard par rapport à eux (selon la direction du vol). Il s'agit d'une désynchronisation externe.

En direction des Etats-Unis, du fait du décalage horaire le pic de mélatonine survient en plein jour, tandis que son taux s'abaisse pendant la nuit. Il en résulte une insomnie nocturne, un état de fatigue diurne, avec parfois des symptômes dépressifs. Il faut tenir compte que normalement lors du voyage, l'adaptation du rythme circadien de la mélatonine à la nouvelle heure locale nécessitera une dizaine de jours. (TOUITOU 1996)

Théoriquement, l'administration de mélatonine exogène permet de raccourcir le processus d'endormissement. (CHASE et GIDAL 1997)(KERVAN 1996)

Celle-ci se traduit par une amélioration du sommeil, de la vigilance et conduit à une resynchronisation rapide des rythmes circadiens.

Selon l'heure à laquelle la mélatonine est administrée, le moment de sécrétion naturelle est modifié, ce qui permet de réduire les effets sur le sommeil du franchissement méridien. (THIEBLOT et al 1996)

Le Professeur ARENDT a réalisé une expérience sur 400 sujets. Trois cents d'entre eux prirent de la mélatonine à l'issue de leur voyage et cent sujets prirent un placebo.

Ils constatèrent une réduction de l'expérience subjective du décalage horaire d'environ 50 %, en moyenne, sur les deux vols, vers l'Est et vers l'Ouest.

Cependant sur l'étude de 52 sujets « volants » depuis l'Australie ou la Nouvelle Zélande (10 à 12 heures de différence) quatre se sentirent beaucoup plus mal et dix sept autres s'aperçurent de petits effets. Donc un voyage d'Est en Ouest ne favorise pas totalement l'utilisation de la mélatonine ; on la préférera pour un voyage venant de l'Ouest. A la suite de cette expérience ils ont pu en déduire que l'heure de sécrétion de la mélatonine sera très avancée chez un sujet subissant le décalage horaire s'il absorbe de la mélatonine en début de soirée. (BONN 1996)

Lors d'un voyage vers l'Est, la mélatonine atténue le décalage horaire lorsqu'elle est prise en fin d'après-midi et le soir du départ, puis, au moment du coucher, pendant les quatre jours qui suivent l'arrivée. Vers l'Ouest, l'amélioration est moins nette, le traitement commence, en général, le soir de l'arrivée et dure trois à quatre jours. Il semblerait cependant que le meilleur facteur de resynchronisation soit psychologique : adaptation immédiate au rythme de vie et des repas, respect de l'heure locale sans se référer à l'heure d'origine. On peut ainsi prendre une douche chaude et faire du sport le matin ou prendre un bain tiède et se relaxer le soir. (CHAMBON 1996) La mélatonine semble néanmoins efficace chez environ soixante dix pour cent des personnes traitées au cours des vols effectués vers l'Ouest comme vers l'Est.

5-1-2-2 L'insomnie

Comme observé précédemment, la mélatonine joue un rôle de resynchronisation du rythme du sommeil après un décalage horaire consécutif à un long voyage. (PEVET et DOUKHAN 1996) Une action de la mélatonine sur le sommeil a donc été observée. (CHASE et GIDAL 1997)

L'équipe du Professeur Nava ZISAPEL, Université Wi de Telaviv (Israël) a montré en 1995 que les personnes âgées insomniaques produisaient moins de mélatonine que les autres.

De petites quantités de mélatonine avaient été injectées progressivement dans l'organisme de volontaires. Les résultats montrèrent que ces personnes s'endormaient plus rapidement et se réveillaient moins fréquemment la nuit, la durée totale du sommeil n'étant pas modifiée.

(QUERA-SALVA 1996) (Figure n°22)

Cet effet de la mélatonine semble très probable pour les insomnies dites par retard de phase. (CUPP 1995) Ce trouble du sommeil correspond à une impossibilité de s'endormir et de se réveiller spontanément à une heure désirée pendant une durée supérieure à 12 mois, sans anomalie psychologique ou psychiatrique, ni lésion cérébrale et avec un enregistrement polysomnographique normal, à part le délai d'endormissement. (THIEBLOT et al 1996) (Figure n°23 et 23 bis)

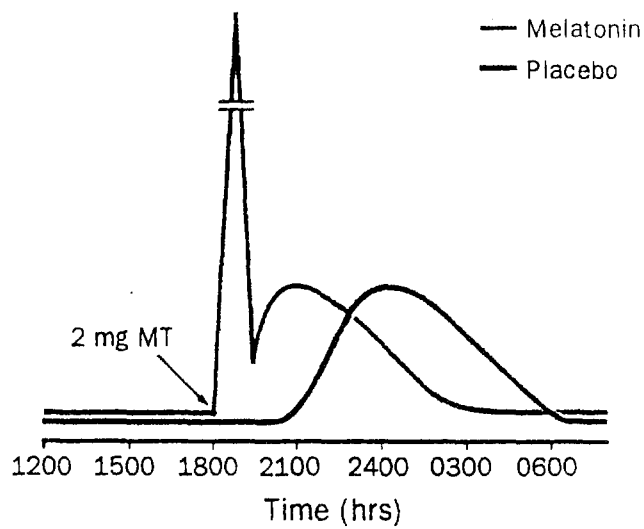
En revanche la mélatonine n'a pas d'effet sur les insomniaques plus classiques, qui se réveillent au milieu de la nuit, alors qu'ils s'endorment normalement. Chez les individus ne présentant pas de trouble du sommeil, on observe aussi une modification de l'architecture du sommeil avec une augmentation du sommeil paradoxal et du sommeil profond.

(PEVET et DOUKHAN 1996) (Figure n°24)

L'administration de la mélatonine permet de choisir une heure d'endormissement plus compatible avec la vie sociale sans modifier la vigilance diurne. (CHASE et GIDAL 1997) (Figure n°25) Ceci est observé pour des doses assez importantes de mélatonine. Elle a été employée avec succès chez des personnes âgées de soixante-seize ans en moyenne, présentant des altérations de la sécrétion de la mélatonine.

FIGURE N°22 : selon BONN 1996

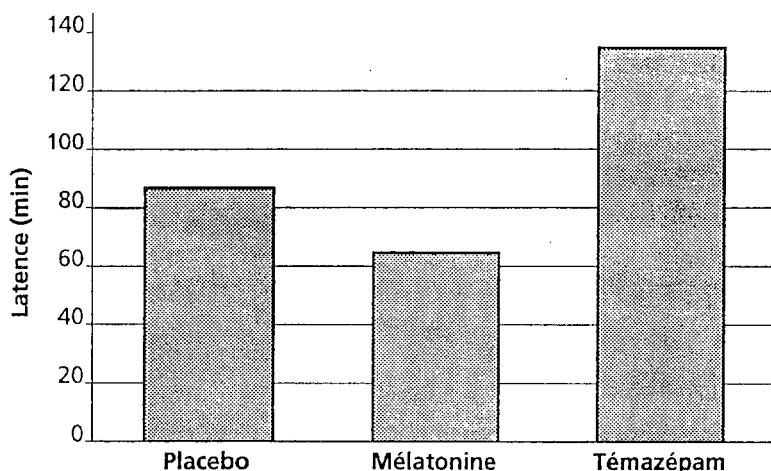
VARIATION DU TAUX NOCTURNE DE MELATONINE
APRES ADMINISTRATION DE MELATONINE



La sécrétion de mélatonine nocturne est avancée proportionnellement de trois heures quand 2 mg de mélatonine sont ingérés dans la soirée.

FIGURE N°23 :selon HUGHES et al 1995

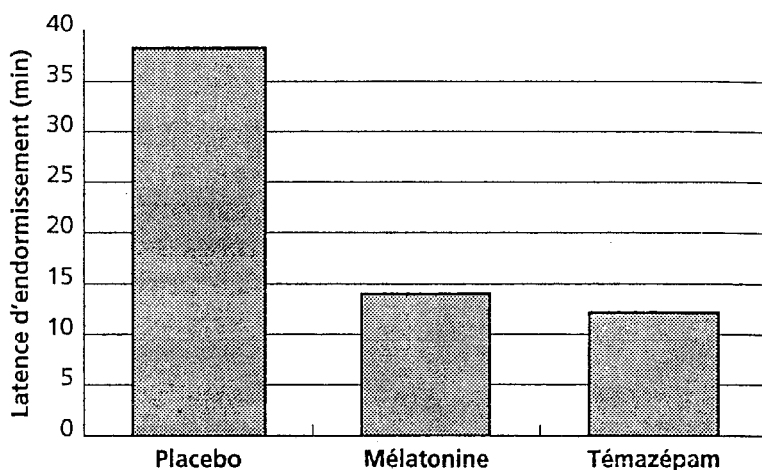
TEMPS ECOULE JUSQU'AU SOMMEIL PARADOXAL



Les sujets sous somnifère (Témazépam) mettent plus de temps à atteindre le premier cycle de sommeil paradoxal que les sujets sous placebo ou mélatonine.

FIGURE N°24 : selon HUGHES et al 1995

TEMPS ECOULE JUSQU'AU DEBUT DU SOMMEIL



Dans cette étude pilote, les volontaires qui ont pris de la mélatonine se sont endormis presque aussi rapidement que ceux à qui on avait administré un puissant somnifère.

Dernièrement la mélatonine a été employée chez les astronautes de la Nasa. Le Professeur Charles CZEISLER, spécialiste du sommeil à Harvard Medical School (Boston), après avoir étudié les effets de la prise de mélatonine par les astronautes a fait la déclaration suivante : «nos travaux pourraient servir aussi à traiter les insomnies terrestres. Notre société ne dort pas assez globalement et une personne sur quatre souffre de troubles du sommeil »(CASTEL 1998) Sur les 26 expériences consacrées au cerveau et au système neurosensoriel de l'homme, l'étude du sommeil est l'une des priorités de ce vol puisqu'elle a déterminé l'horaire de lancement de Columbia pour que l'heure habituelle de réveil de l'équipage soit respectée. Et, contrairement aux missions précédentes, actuellement les sept coéquipiers travaillent tous de jour. Le problème de l'insomnie en orbite est d'autant plus important qu'une perte de deux ou trois heures de sommeil quotidien équivaut à une nuit blanche tous les cinq jours. Le rythme circadien, vingt-quatre heures sur terre, qui se règle sur le lever du soleil et sur l'effet de la lumière diurne, est affecté dans l'espace. Les astronautes travaillent la journée à la lumière artificielle et avant d'aller se coucher ils admirent immanquablement la terre et s'exposent ainsi au soleil éblouissant qui se lève toutes les quatre vingt dix minutes en orbite. De plus, bien d'autres conditions altèrent leur sommeil.

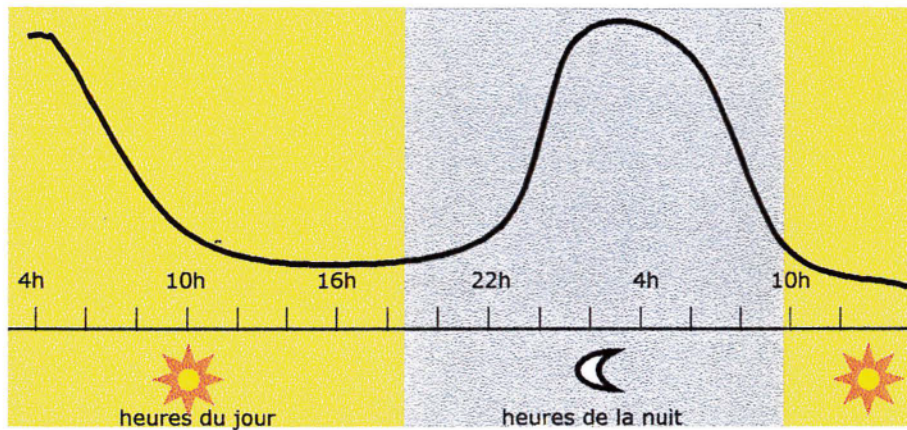
Sur cette mission, une vingtaine de paramètres sont enregistrés pendant quatre nuits dont essentiellement la pression sanguine et le rythme cardiaque. De plus des prélèvements d'urine sont effectués et les sujets ont ingurgité des thermomètres miniaturisés qui transmettent les variations de température. Dans le but de mieux vaincre l'insomnie spatiale, de la mélatonine et des placebos sont administrés quotidiennement aux astronautes de Columbia avant leur coucher. Les résultats ne pourront être analysés qu'après le retour sur terre des astronautes. (CASTEL 1998)

FIGURE N°25 : selon REITER 1995

LA MELATONINE POUR DORMIR A LA BONNE HEURE

Pour modifier l'heure d'endormissement d'un sujet, on peut déplacer dans le temps le pic de sécrétion de la mélatonine.

1- Sécrétion de l'hormone par un sujet n'ayant subi aucune perturbation du rythme circadien.



2- L'administration de mélatonine en fin d'après-midi stimule une avance de la sécrétion et favorise l'endormissement, ce qui permet, entre autres, d'atténuer les effets du décalage horaire.

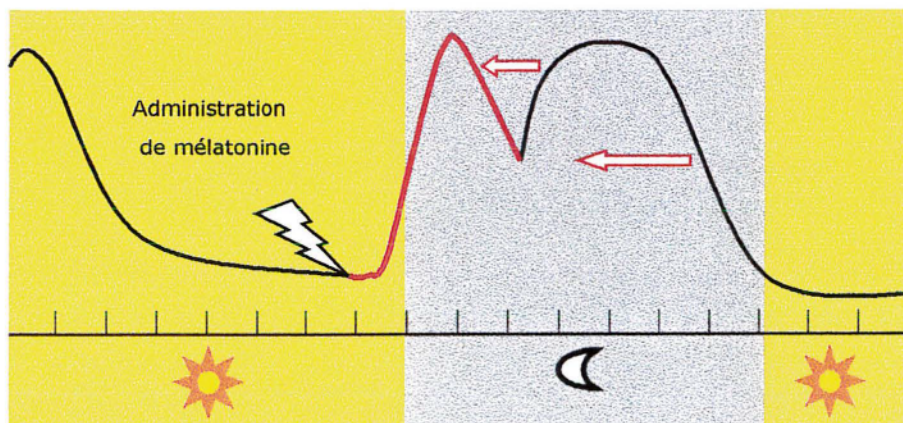
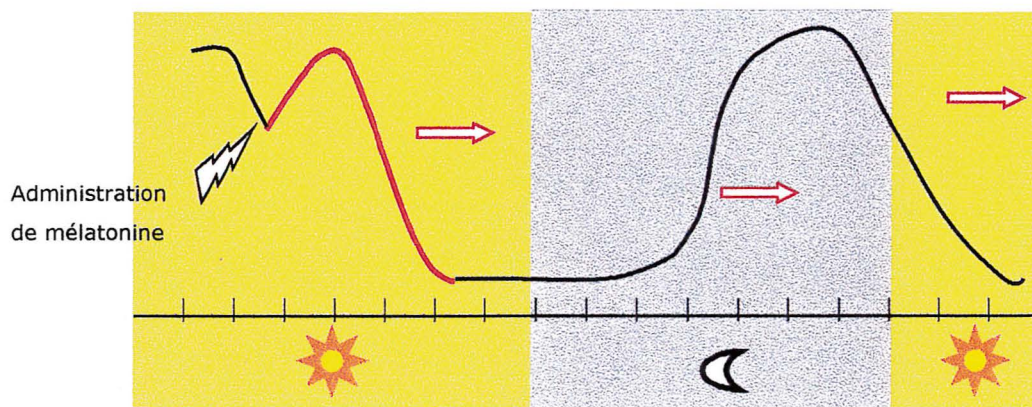


FIGURE N°25 bis :

3- En revanche, l'administration de mélatonine le matin provoque un retard de sécrétion le soir, donc un retard de la venue du sommeil.



Il reste à prouver que l'activation des récepteurs de la mélatonine des NSC (centre de l'horloge circadienne) agit vraiment en relançant l'activité de cette horloge et en rétablissant du même coup l'organisation temporelle du cycle veille/sommeil (souvent perturbé chez les personnes âgées et lors de voyages intercontinentaux). (PEVET et DOUKHAN 1996)

Il semble qu'aucune relation n'existe entre la sécrétion de mélatonine et les phases du sommeil, mais qu'elle ait un rôle d'inducteur du sommeil. (TOUITOU 1996) Il faudrait donc modifier le terme concernant le mécanisme d'action de la mélatonine sur l'insomnie ; celle-ci provoquerait donc le sommeil mais ne le modifierait pas ce qui expliquerait sa spécificité d'action chez les personnes âgées qui souffrent essentiellement de troubles de l'endormissement et non pas de troubles du sommeil nécessitant alors l'emploi d'hypnotiques.

5-1-2-3. Les aveugles et le travail posté

5-1-2-3-1. Les aveugles

En ce qui concerne les aveugles énucléés ne possédant plus de rétine, les photons ne pouvant alors plus permettre la régulation de la sécrétion de la mélatonine, leur horloge biologique est alors perturbée.

Toutes les anomalies d'entraînement sur 24 heures du système circadien s'expliquent par l'absence plus ou moins complète de synchroniseur lumière/obscurité. On est en droit de penser que c'est l'absence d'information lumineuse au niveau du noyau suprachiasmatique qui joue le rôle principal. Du fait du couplage avec le système circadien qui n'est plus entraîné sur 24 heures, la qualité de l'éveil et du sommeil se détériore périodiquement quand le système circadien prédispose l'organisme à dormir le jour et à être éveillé la nuit contrairement à l'entraînement voulu par le synchroniseur social.

Des résultats satisfaisants ont été obtenus avec la mélatonine par plusieurs auteurs chez l'enfant comme chez l'adulte.

Un programme de renforcement des autres synchroniseurs a par ailleurs été proposé. Chez l'adulte une dose de 5 mg administrée à 22 heures pendant trois semaines a permis d'avancer et de stabiliser la phase du rythme de la mélatonine endogène comme celle du cortisol.

Il est donc alors possible de pallier ce manque en administrant de la mélatonine à ces sujets. Ils retrouvent alors un cycle de jour et de nuit semblable au reste de la population.

5-1-2-3-2. Le travail posté

Concernant les personnes ayant un travail posté, c'est-à-dire réalisant les « trois huit », ils ont alors un rythme de vie perturbé. En effet d'un jour à l'autre ils auront un temps donné de travail qui peut correspondre au temps habituellement réservé au sommeil, ils sont alors soit fatigués au travail, soit insomniaques.

Le travail posté reste soumis aux synchroniseurs principaux que sont l'alternance lumière/obscurité et le rythme de la société qui l'entoure. L'organisme subit des influences contradictoires. Les synchroniseurs tendent à maintenir le système circadien sur l'horaire décalé.

Le Professeur SACK montre que la sécrétion de mélatonine se retrouve le jour pendant le sommeil chez les travailleurs de nuit après quelques nuits de travail. L'administration de mélatonine, à l'heure à laquelle on estime que s'établira le début de la sécrétion après inversion des horaires, accélère l'adaptation du système circadien. (BONN 1996)(CHASE et GIDAL 1997) Les résultats sont encore partiels. Néanmoins, l'usage préventif de la mélatonine devrait avoir des développements positifs pour le bien-être et l'efficacité des travailleurs de nuit.(Figure n°26 et 26 bis)

FIGURE N°26 : selon REITER 1995

JEUX DE LUMIERE

CHEZ LE TRAVAILLEUR DE NUIT

Un éclairage puissant (2500 lux) utilisé régulièrement permet d'améliorer la vigilance des travailleurs de nuit et la qualité de leur sommeil matinal.

- 1- Une forte lumière entre 2 et 4 heures inhibe la mélatonine et déplace progressivement le pic de la courbe vers le matin, au moment où l'ouvrier doit s'endormir.

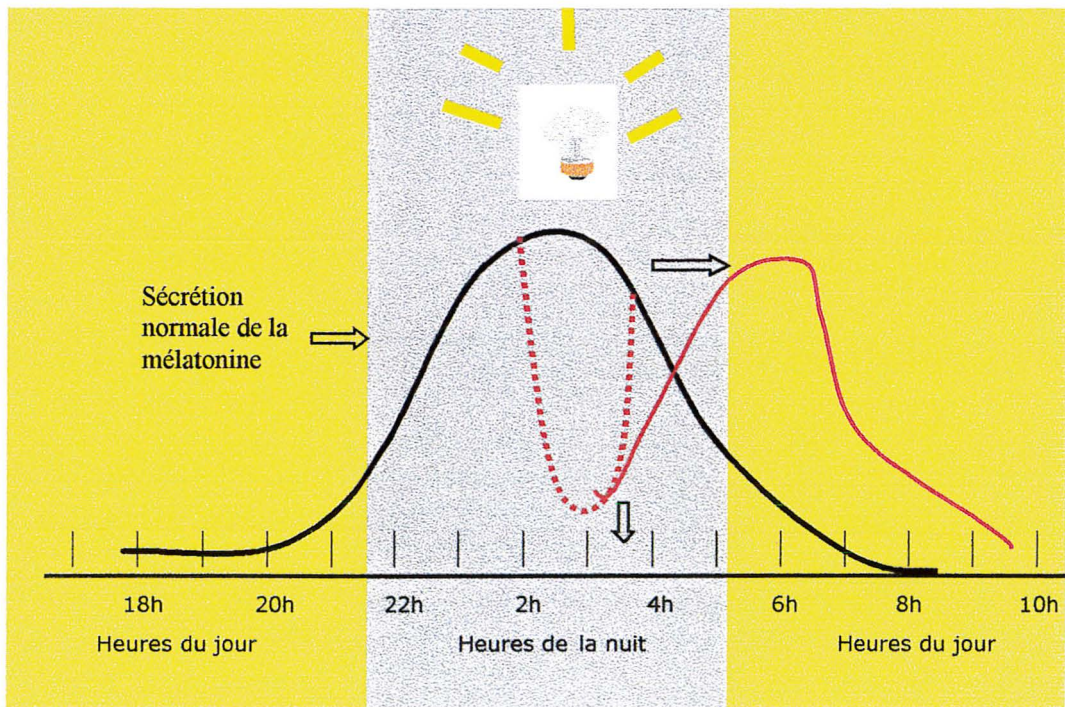
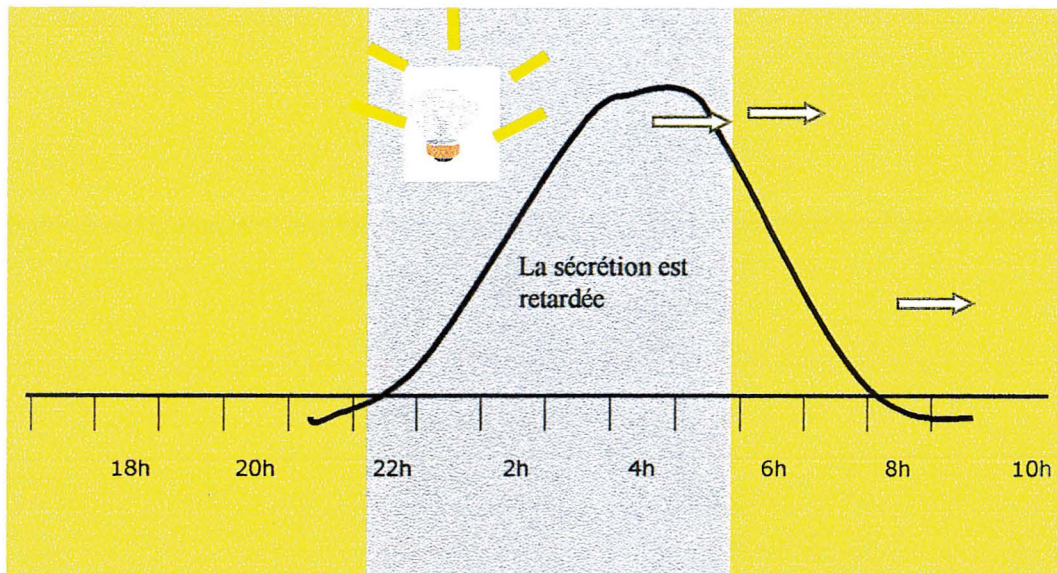
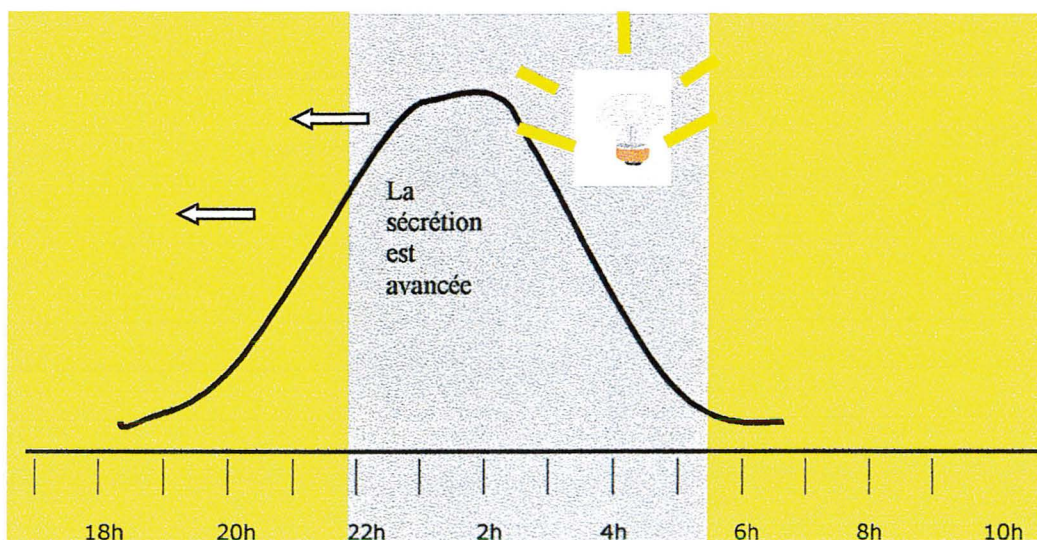


FIGURE N° 26 bis :

2- Un fort éclairage dans la soirée produit aussi un retard de phase.



3- Au contraire, l'éclairage dans les premières heures du jour entraîne une avance de phase dans la soirée et donc un meilleur endormissement à cette heure.



5-2. Les indications supposées

Rien dans la littérature scientifique, ne permet d'affirmer les effets de la mélatonine dans le traitement du cancer, de la maladie d'Alzheimer ou du sida par exemple ; on ne peut se satisfaire d'une seule expérimentation portant sur un groupe restreint de patients (ou sur l'animal de laboratoire) pour en tirer une loi générale. Il reste donc beaucoup à faire pour confirmer tous ces espoirs.

5-2-1. Liée à l'action antioxydante

La mélatonine s'est montrée, *in vitro*, capable de se comporter comme un antioxydant puissant, comme un capteur de radicaux libres : ceux-ci étant considérés comme très impliqués dans les phénomènes de vieillissement et dans certaines maladies. (SANCHEZ-FORTE et al 1997) Il n'y a pourtant aucun argument sérieux pour dire que chez l'homme, elle a un impact favorable sur le vieillissement. (PEREZ 1996)

5-2-1-1. Le vieillissement

L'intérêt de l'étude de la mélatonine dans le vieillissement est lié au fait que la production de mélatonine, qui intervient dans de nombreux processus biologiques, diminue avec l'âge. (THIEBLOT et al 1996)

Certains chercheurs ont invoqué le rôle antioxydant de la mélatonine dans le rajeunissement. En effet cette hormone a le pouvoir de piéger *in vitro* les molécules oxydantes.

La première explication serait liée à son action immunomodulatrice ou par correction du rythme circadien.

La décroissance du pic de la mélatonine et la durée de sécrétion seraient une partie des signaux qui informent toutes les cellules de l'organisme sur l'âge. (THIEBLOT et al 1996)

C'est une expérience américaine spectaculaire publiée en décembre 1995 dans une revue de haut niveau : « Proceedings of National Academy of Sciences » qui est à l'origine de l'engouement médiatique. (PEREZ 1996)

William REGELSON et Watter PIERPAOLLI, deux chercheurs de renom, l'un américain, l'autre italien, ont en effet greffé la glande pinéale d'une souris jeune sur une souris vieille et celle de la vieille sur la jeune. Résultat : la jeune souris avait pris un épouvantable « coup de vieux » et l'autre, en revanche, avait retrouvé l'allure et l'élan de sa prime jeunesse. (CHAMBON 1996) (PEREZ 1996)

Mais peut-on se fier au résultat ? Ont-ils réellement observé ce brusque revirement de comportement et ce changement physique surtout chez une souris ? Selon Paul PEVET : « les vieux rats perdus de rhumatismes ne se sont pas mis à galoper... ». De plus on est à même de se demander si c'est vraiment la mélatonine elle-même qui entraînerait ce rajeunissement. (THIEBLOT et al 1996) Paul PEVET et son équipe ont effectivement démontré que chez le rat vieillissant, c'était le nombre de cellules de la glande pinéale qui diminuait. D'autres pensent que c'est une diminution du nombre de neurones vasopressinergiques du NSC, ou bien qu'il existe une conjonction de plusieurs phénomènes. Malheureusement, il n'a pas été prouvé que la production hormonale du transplant était la mélatonine et ce d'autant qu'en l'absence d'innervation, le transplant ne retrouve pas une fonction endocrine normale. Mais « les affirmations qui ont couru sur le vieillissement étaient une hérésie... » s'indigne Paul PEVET. (TOUITOU 1996) On est seulement certain que le vieillissement s'accompagne d'une diminution du rythme de la sécrétion de la mélatonine et du nombre de certains neurones dans les NSC.

5.2.1.2. Le cancer

L'action antitumorale de la mélatonine pourrait être liée soit à une action immunomodulatrice, soit à une action directe, soit à une action antioxydante. (THIEBLOT et al 1996)

Pour ce qui est de l'action immunomodulatrice, ce ne sont encore que des suppositions, on n'en connaît pas le mécanisme.

De même une action directe de la mélatonine est possible en raison de sa lipophilie et par l'existence de récepteurs sur des cellules immuno-compétentes. Cet effet potentiellement inhibiteur de la mélatonine a été retrouvé in vitro sur certaines lignées cancéreuses humaines du sein. (THIEBLOT et al 1996) Mais rien n'a encore fourni de résultat.

On peut aussi évoquer l'antagonisme sérotonine/mélatonine. La sérotonine serait un agent pouvant favoriser le vieillissement. Donc si la sécrétion diminue, non seulement on prive l'organisme d'un agent anti-vieillessement (la mélatonine) mais en plus on conserve un agent vieillissant (la sérotonine).

Outre ces diverses actions supposées la mélatonine exerce une activité antioxydante nécessitant plus d'intérêt. (THIEBLOT et al 1996)

Il a été récemment découvert que la mélatonine est particulièrement concentrée dans les noyaux cellulaires. A l'intérieur du noyau, elle forme une étroite association avec la molécule d'ADN. Si on ignore encore la manière dont s'effectue cette liaison, les expériences réalisées en éprouvette et sur les animaux montrent que la mélatonine offre une haute protection à l'ADN contre les agressions des radicaux libres, ainsi qu'une protection des membranes d'une peroxydation des lipides membranaires. De plus la mélatonine stimule l'activité de la glutathion peroxydase qui représente un des moyens de défense de l'organisme contre les mécanismes oxydatifs. (THIEBLOT et al 1996)

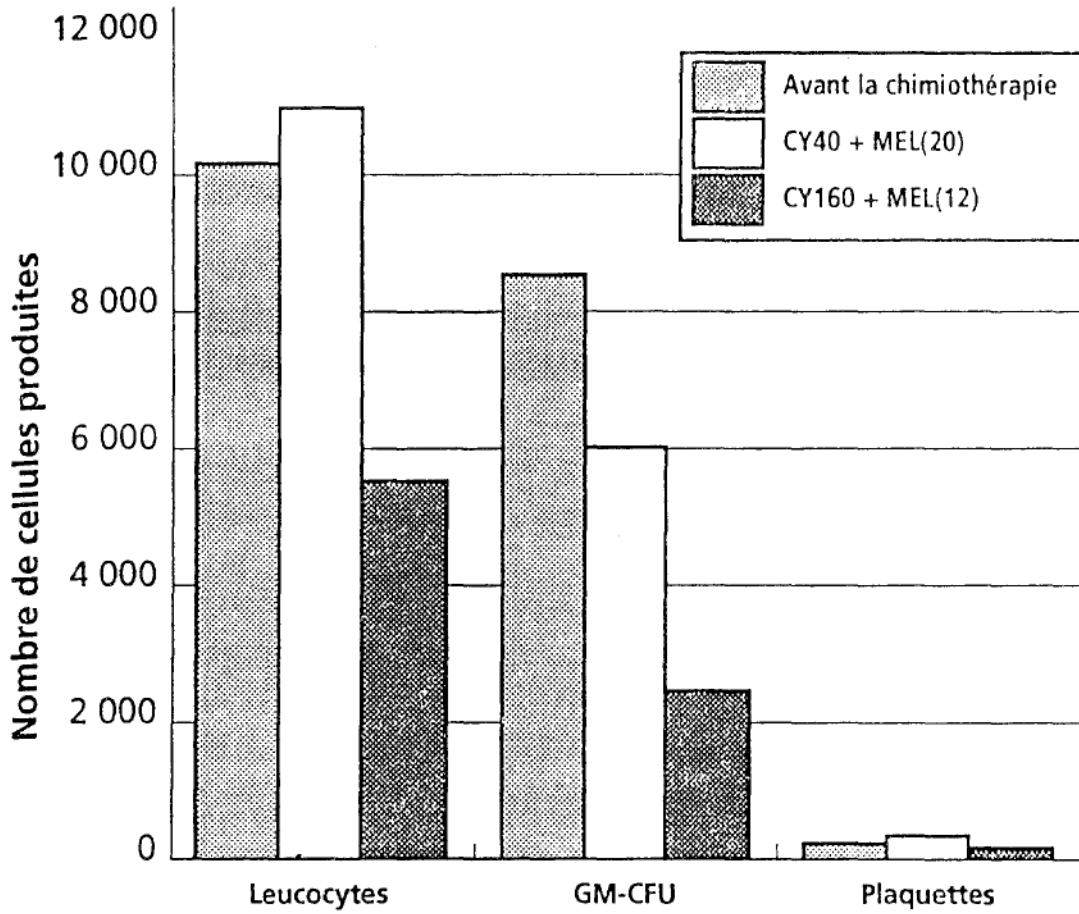
Actuellement, les scientifiques croient bien peu à la relation directe cancer/mélatonine, néanmoins les résultats d'expériences préliminaires montrent l'activation de certains paramètres du système immunitaire après injection de la mélatonine. (PEVET et DOUKHAN 1996) Reste à prouver que l'on active réellement le système immunitaire et que l'on ne provoque pas simplement une avance de phase. Certes, le système immunitaire est plus actif la nuit, alors que la sécrétion de la mélatonine y est la plus importante ; mais personne n'a encore vérifié s'il y avait un lien entre ces deux phénomènes. Les rares études menées sur des personnes atteintes de cancer notamment en Italie, ont été conduites selon des procédures si controversées qu'aucun des scientifiques ne peut en tenir compte. (CHAMBON 1996) (Figure n°27)

L'hypothèse de l'action oncotique de la mélatonine est donc essentiellement fondée sur une observation de l'association lors du vieillissement d'un taux élevé de cancer et d'une diminution de la sécrétion de la mélatonine. Il y a surtout eu des études en ce qui concerne le cancer du sein, les mélanomes et actuellement dans le cas du cancer de la prostate. Les cancers du sein et de la prostate présentent certaines similitudes, leur développement dépend des hormones. (Le cancer du sein est stimulé par l'oestrogène et la prolactine, et le cancer de la prostate par la testostérone.) (PIERI et al 1994)

Dans le cas du cancer du sein, même si la réduction des taux de mélatonine entraîne effectivement une hausse du risque de cancer du sein, nous sommes en droit de nous demander si un complément de cette hormone atténue le risque. (KERVAN 1996) (Figure n°28) Pour ce qui est de prévenir le cancer du sein, le Docteur Michaël COHEN, responsable de la mise au point d'une pilule contraceptive contenant 75 milligrammes de mélatonine prise par mille quatre-cents hollandaises, a publié un article suggérant que cette hormone peut réduire le risque de cancer du sein en inhibant les hormones de reproduction, notamment l'oestrogène.

FIGURE N°27 : selon MAESTRONI et al 1994

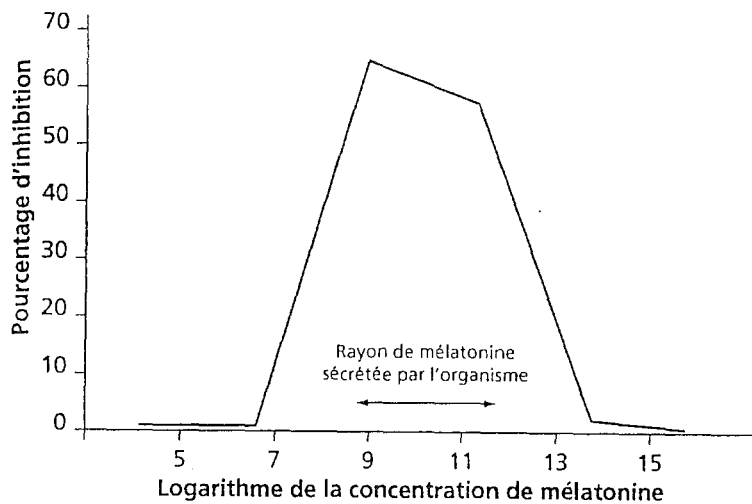
LA MELATONINE NEUTRALISE LA TOXICITE DE LA CHIMIOTHERAPIE



Dans l'expérience menée par Maestroni et Conti, l'administration de mélatonine à des souris a provoqué une plus forte réaction immunitaire après qu'avant la chimiothérapie en ce qui concerne deux indicateurs sur trois.

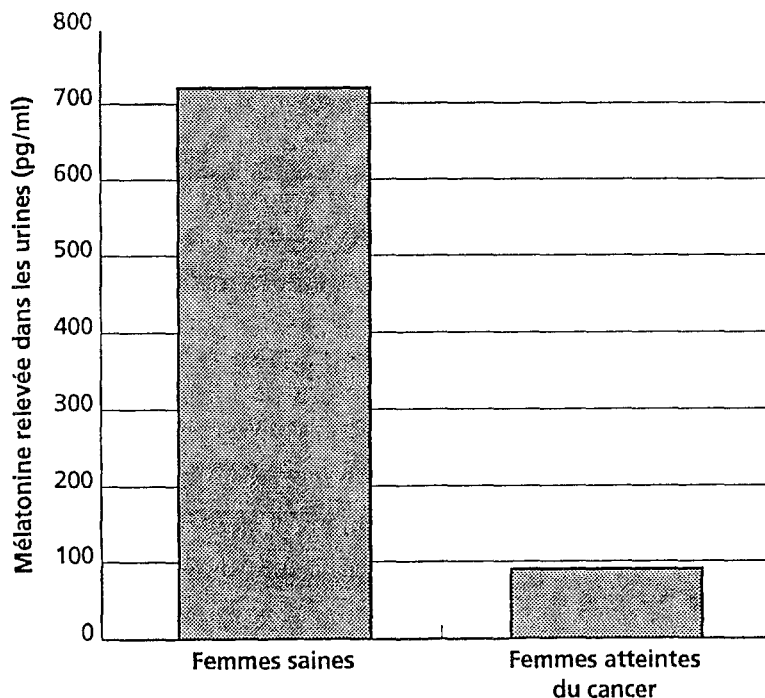
FIGURE N°28 :selon BLASK et HILL 1986

LA MELATONINE INHIBE **LES CELLULES PORTEUSES DU CANCER DU SEIN**



Selon COHEN et al 1978

FAIBLES TAUX DE MELATONINE **CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DU CANCER DU SEIN**



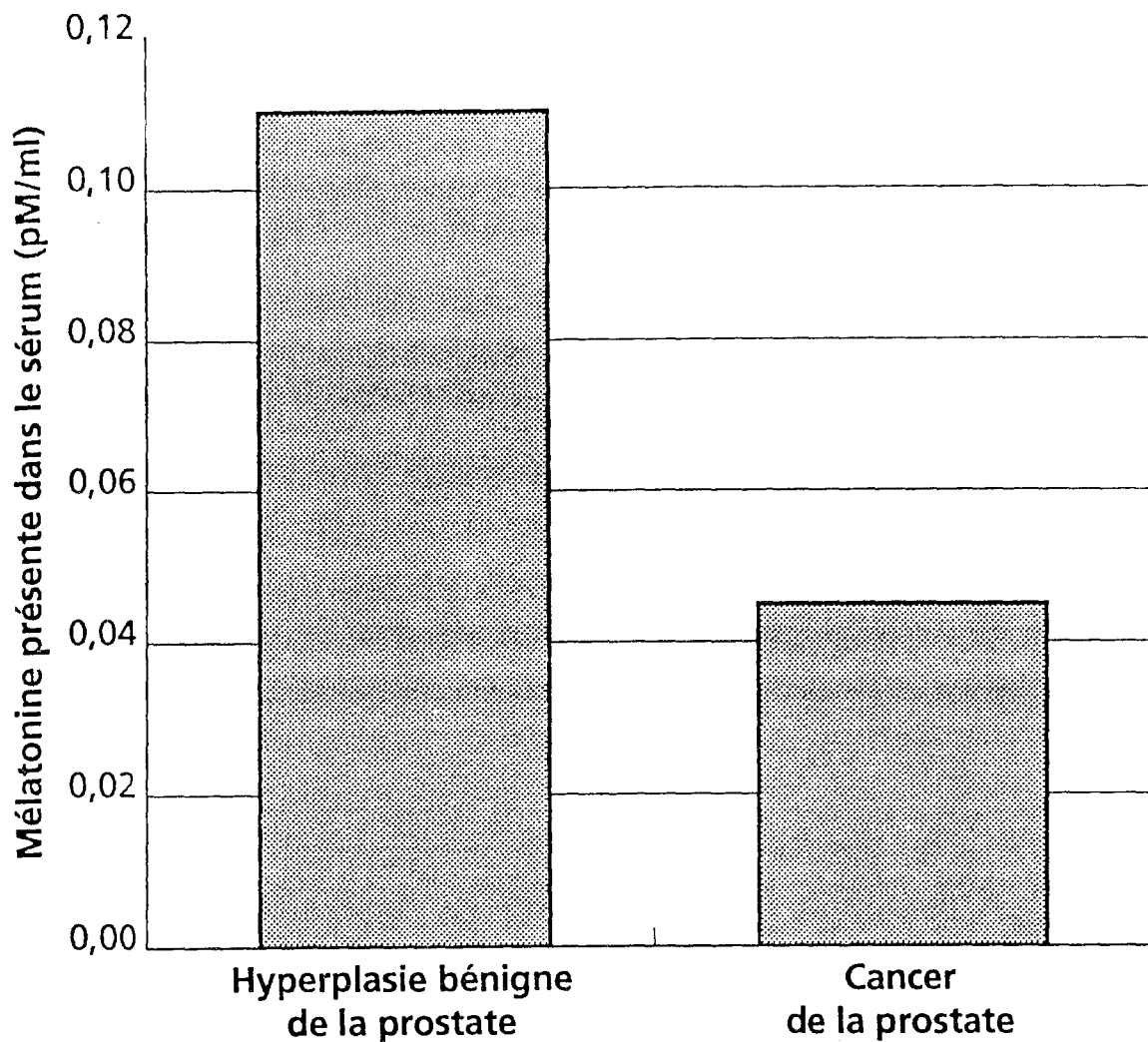
Une étude a révélé une différence marquée de taux de mélatonine nocturne entre les femmes atteintes et les femmes saines.

Par contre l'utilisation de la mélatonine dans le traitement du cancer du sein n'a pas encore obtenu de résultat concluant. Mais les observations laissent penser que la mélatonine associée à d'autres thérapies permet aux malades de vivre plus longtemps et dans de meilleures conditions. L'une des thérapies prometteuses associe la mélatonine au tamoxifène. Or le tamoxifène, agent oncotique largement utilisé, a ses limites. Tous les types de cellules porteuses du cancer du sein ne réagissent pas à son action et sinon celle ci ne le fait que pendant un temps très court. De plus le tamoxifène accroît parfois le risque de cancer de l'utérus et autres cancers. Son association avec la mélatonine permet de réduire la dose requise de tamoxifène et d'améliorer l'efficacité du remède. (WILSON et al 1992) (LISSONI et BARNI 1995) Actuellement des expériences réalisées chez des souris traitées avec du tamoxifène et de la mélatonine, par David BLASK, affichaient une réduction de soixante pour cent de la croissance de leur tumeur. Ces résultats ainsi que d'autres permettent de supposer une future utilisation de la mélatonine dans le traitement du cancer du sein.

En ce qui concerne le cancer de la prostate, il semble que la mélatonine ait une action anticancéreuse directe et indirecte. L'action indirecte est celle exercée comme agent antigonadotrope. (OLIVIER et LE CHEVALLIER 1996) Des études ont montré qu'il peut exister chez les patients cancéreux une altération des taux sériques de mélatonine, généralement une diminution qui serait corrélée au stade humoral. (Figure n°29) La seule étude réalisée sur le cancer de la prostate a montré cependant une augmentation de la sécrétion par rapport aux sujets contrôlés. De plus, on a mis en évidence l'existence, à la surface des cellules épithéliales, d'hypertrophie bénigne de la prostate, de sites de liaison spécifiques de la mélatonine qui pourraient être des récepteurs de haute affinité. (OLIVIER et LE CHEVALLIER 1996)

FIGURE N°29 : selon BLASK et HILL 1994

FAIBLES TAUX DE MELATONINE CHEZ LES HOMMES
ATTEINTS DE CANCER DE LA PROSTATE



Une étude a montré que les hommes atteints de cancer de la prostate sécrètent moins de mélatonine la nuit que ceux présentant une hypertrophie de la prostate.

Il semble que la mélatonine, in vitro et in vivo, influence la croissance tumorale. Sa présence inhibe la prolifération des cellules cancéreuses alors que son absence augmente la vitesse de croissance des tumeurs.

(THIEBLOT et al 1996)

Pour l'instant l'hypothèse que la mélatonine inhibe les risques de cancer ou inhibe la croissance tumorale in vivo est fondée principalement sur des études in vitro sur des cellules cancéreuses, une corrélation entre le cancer du sein et le pourcentage de calcification pinéale, est l'évidence de l'action antioxydante faible. (BONN 1996)

Mais par quel mécanisme la mélatonine pourrait-elle agir et quelle est l'importance de son activité ?

5.2.2 Le système cardio-vasculaire

Des espoirs sont permis dans le domaine des maladies cardio-vasculaires. Actuellement de nombreux cardiologues ont entrepris de chercher le moyen de prévenir ces maladies. La thérapie à base d'antioxydants semble relativement prometteuse. La prise de vitamines et d'oligo-éléments antioxydants, ou mieux encore une alimentation riche en antioxydants, permet de diminuer le stress oxydant et les fréquences des maladies cardio-vasculaires.

Suite à la découverte récente de récepteurs de la mélatonine sur les vaisseaux sanguins autour du cercle de vilis, la mélatonine semble impliquée dans la régulation de la pression artérielle en élargissant les parois des artères. Le principe d'action consisterait à mimer le «message de nuit», sachant que la nuit la pression artérielle et le cholestérol diminuent, la mélatonine ou un agoniste spécifique pourraient donc, dans certains cas, faire baisser la pression artérielle. (PEVET et DOUKHAN 1996) En 1975 déjà un chercheur avait découvert qu'en administrant de la mélatonine à des animaux, leur tension diminuait, dans certains cas jusqu'à des taux inférieurs à la normale.

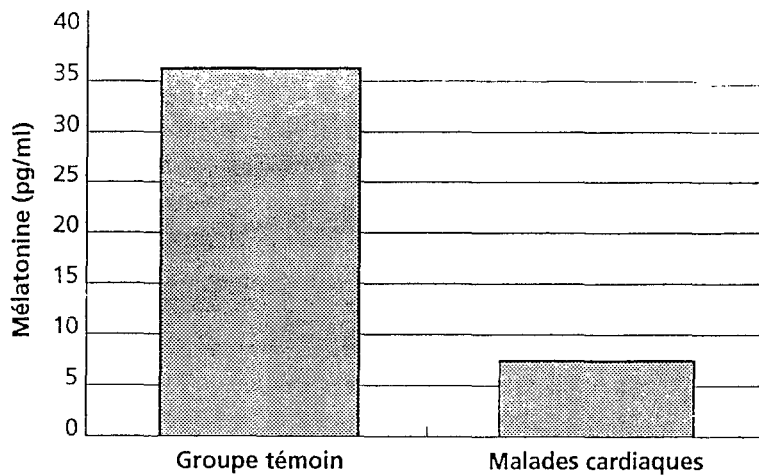
Lorsqu'ils stoppaient le traitement, la tension remontait en flèche, indiquant un rapport de cause à effet entre la tension et la mélatonine. (HOLMES et SUGDEN 1975) Chez l'homme il a été montré que des adultes du même âge souffrant d'hypertension ont des taux de mélatonine inférieurs à ceux d'individus présentant une tension normale. (BIRAU 1980) (Figure n°30) Cependant nous sommes encore au début des recherches et le rôle supposé de la mélatonine dans la diminution du risque des maladies cardio-vasculaires doit faire l'objet de recherches plus approfondies.

5-2-3. La dépression saisonnière

A très fortes doses, la mélatonine interagit avec la plupart des systèmes de neuromédiateurs provoquant, notamment, une baisse de concentration de la sérotonine et de la dopamine, deux neuromédiateurs impliqués dans la dépression. De plus il a été démontré que les dépressions saisonnières sont en général améliorées par un traitement à la lumière naturelle et non artificielle. (WIRZ-JUSTICE et al 1996) A travers cette étude de la sécrétion de mélatonine et de la pathologie de la dépression, la mélatonine apparaît comme un des premiers outils psychiatriques de la dépression. Bien que contestée, l'idée que la mélatonine représente un marqueur biologique de la dépression a souvent été avancée ; elle refléterait le dérèglement entre la genèse des rythmes biologiques et la perturbation de l'humeur au cours de cette pathologie. Or aucun résultat significatif n'a été obtenu. Il y aurait même un effet nocif car la dépression se manifeste, notamment, par une avance de phase de la sécrétion de mélatonine, symptômes que la prise de mélatonine risque d'aggraver si elle est administrée trop tôt le soir. (CHAMBON 1996) Sur cinq patients, la mélatonine a révélé qu'elle était susceptible d'aggraver considérablement les symptômes au lieu de les amender, sans que l'on sache pour l'instant si nous devons incriminer les dosages, l'heure d'administration, une automédication éventuelle ou la mélatonine elle-même.

FIGURE N°30: selon BRUGGER et al 1995

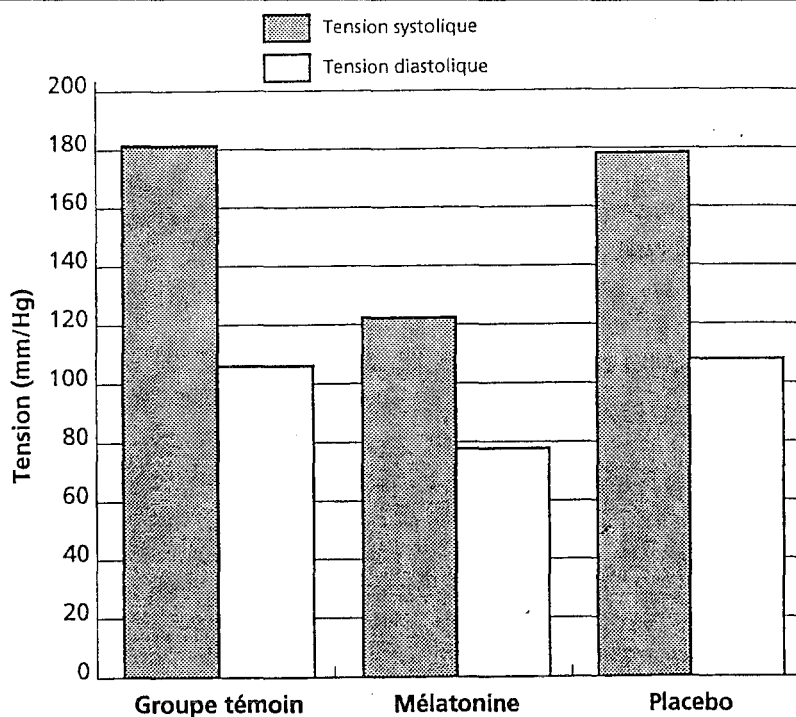
FAIBLES TAUX DE MELATONINE CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE MALADIES CORONARIENNES



Les personnes souffrant de maladies coronariennes présentent des taux nocturnes de mélatonine inférieurs à ceux des sujets sains.

Selon COHEN et al 1995

LA MELATONINE REDUIT L'HYPERTENSION



Les sujets hypertendus traités à l'aide d'une solution nasale à base de mélatonine manifestent une baisse de tension significative en l'espace d'une semaine. Lorsqu'on leur administre un placebo, leur tension demeure inchangée.

En ce qui concerne la dépression, le Professeur TOUITOU affirme qu'aucune étude n'a apporté, de façon formelle, la preuve de l'efficacité de l'hormone dans la dépression. (STEFFNER et SUHNER 1997)

Les dépressions saisonnières sont associées à une désynchronisation du rythme circadien de la mélatonine avec réduction ou absence du pic nocturne et inversion relative du rapport sécrétion diurne et nocturne.(Figure n°31) Une photothérapie a été proposée.

En modifiant le pic de sécrétion vespérale de mélatonine et de l'ensemble des rythmes biologiques, elle permet un puissant effet de resynchronisation. Le traitement par mélatonine est discuté. (THIEBLOT et al 1996)

5-2-4. La fonction endocrinienne

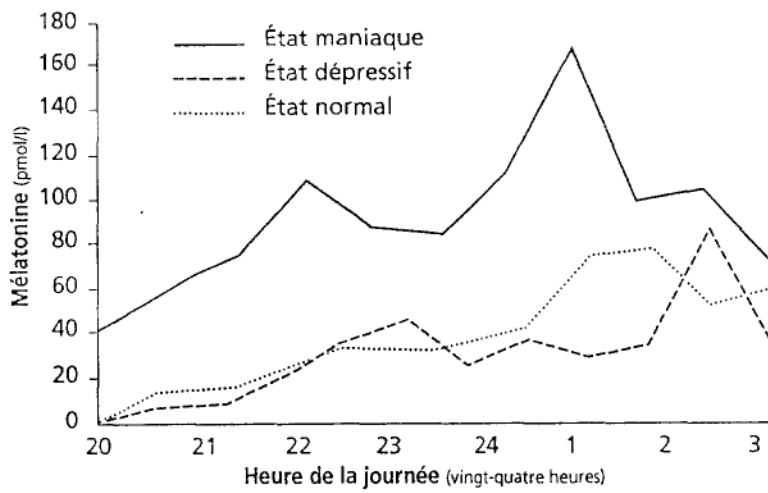
Chez l'homme rien n'est comparable avec les animaux d'élevage précédemment étudiés. Mais il n'est pas exclu que la mélatonine joue un rôle dans la sexualité. Il semble exister une dissociation évidente entre la sécrétion de la mélatonine et la sécrétion hormonale surrénalienne de type antagonisme fonctionnelle. (THIEBLOT et al 1996) (Figure n°32) Or la mélatonine aurait trouvé aux Etats Unis de nombreux adeptes en ce qui concerne son effet aphrodisiaque, et même pourquoi pas comme nouveau moyen de contraception.

5-2-4-1. Molécule aphrodisiaque

Son taux, généralement élevé chez les enfants, baisse soudainement au moment de la puberté. Une baisse qui accompagne aussi la survenue des pubertés précoces de type pathologique. De même on observe chez certains enfants atteints de retard pubertaire, une élévation des taux nocturnes de mélatonine par rapport aux sujets normaux. (THIEBLOT et al 1996) Est-ce la cause ou la conséquence ?

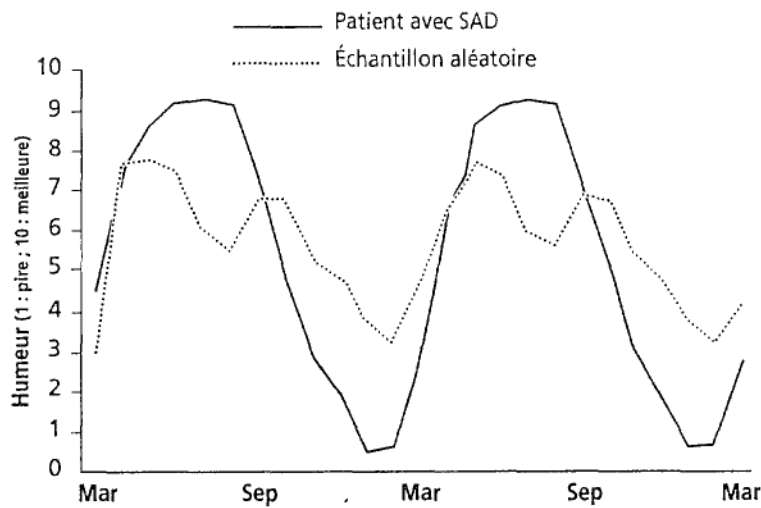
FIGURE N°31 : selon KENNEDY et al 1989

TAUX DE MELATONINE D'UNE PATIENTE **MANIACO-DEPRESSIVE**



Selon WEHR 1991

VARIATIONS SAISONNIERES DE L'HUMEUR



INFLUENCE DE LA MELATONINE CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE SUR LA CORTISOL

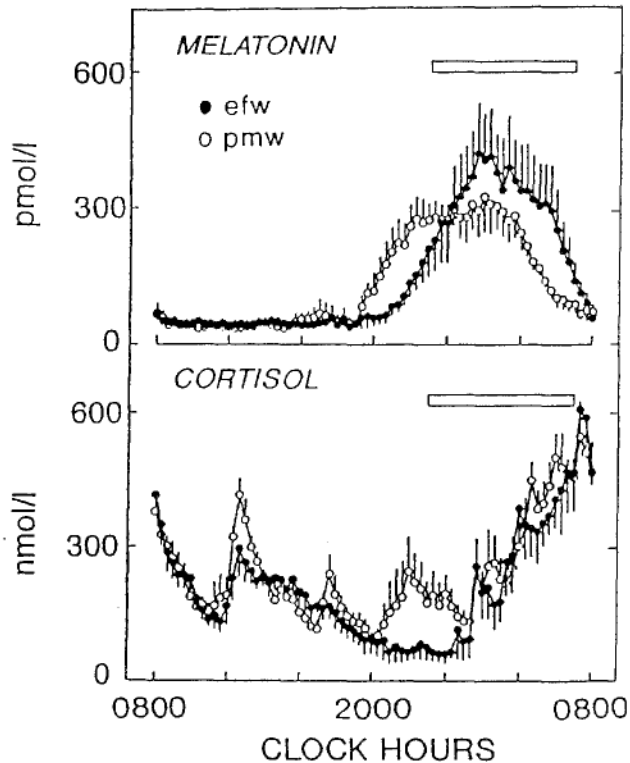


Fig. 2. Mean (\pm SEM) circadian melatonin (top panel) and cortisol (bottom panel) rhythms in six early follicular phase women (EFW) and eight postmenopausal women (PMW). Open bars indicate sleep time. Earlier onsets of nocturnal melatonin ($p < 0.05$) and cortisol rises ($p < 0.01$) are observed in PMW.

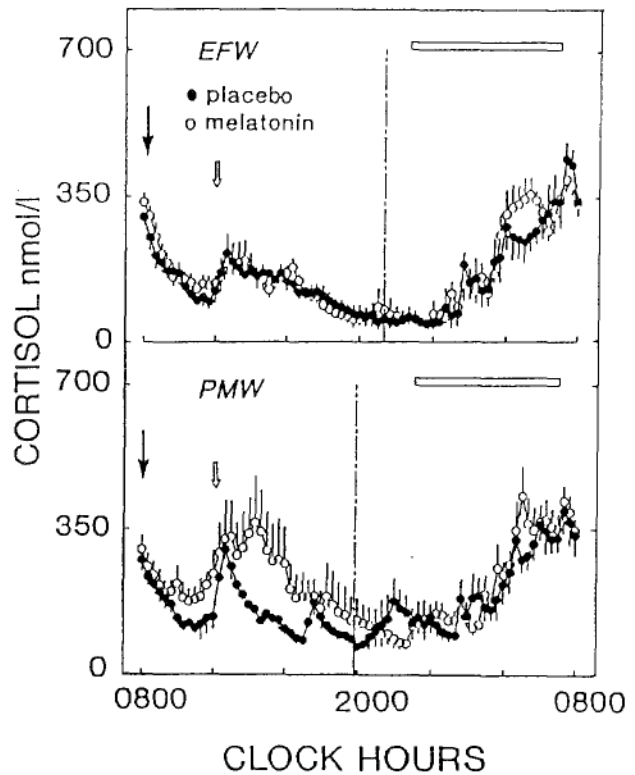


Fig. 3. Mean (\pm SEM) 24-h circadian rhythm of cortisol observed after the administration of placebo (closed circles) or 100 mg of melatonin (open circles) at 08.00 h in six early follicular phase women (EFW) and eight postmenopausal women (PMW). Closed arrows indicate time of placebo/melatonin administration, and open arrows indicate time of lunch. Open bars indicate sleep time and vertical broken lines indicate the onset of the nocturnal melatonin rise, as evaluated on the placebo day. Exogenous melatonin does not modify cortisol levels in EFW (08.00-20.00 h; $p < 0.02$).

Si l'hormone pinéale empêche la puberté de se déclarer trop tôt, on comprend mal comment cette molécule inhibitrice des hormones gonadotropes (impliquées dans l'activité sexuelle) pourrait rendre leur vigueur aux impuissants. Quant aux hommes qui s'extasient devant leur sexualité régénérée, peut-être ne jouissent-ils que d'un effet placebo.
(BONN 1996)

5-2-4-2. Activité contraceptive

Des études entreprises aux Pays-Bas tentent de mettre à profit la capacité de la mélatonine à désensibiliser les récepteurs aux œstrogènes. Ces derniers transforment la muqueuse utérine afin de permettre la nidification de l'œuf fécondé. Il serait donc possible d'utiliser le pouvoir anti-ovulatoire, en association avec un progestatif de synthèse pour concevoir un contraceptif féminin. La dose de mélatonine nécessaire (75 à 300 mg par jour) est énorme, et les détails des expériences ne sont pas connus. (CHAMBON 1996)

Seul un effet contraceptif a été observé chez le mouton à des doses très élevées. (STEFFNER et SUHNER 1997)

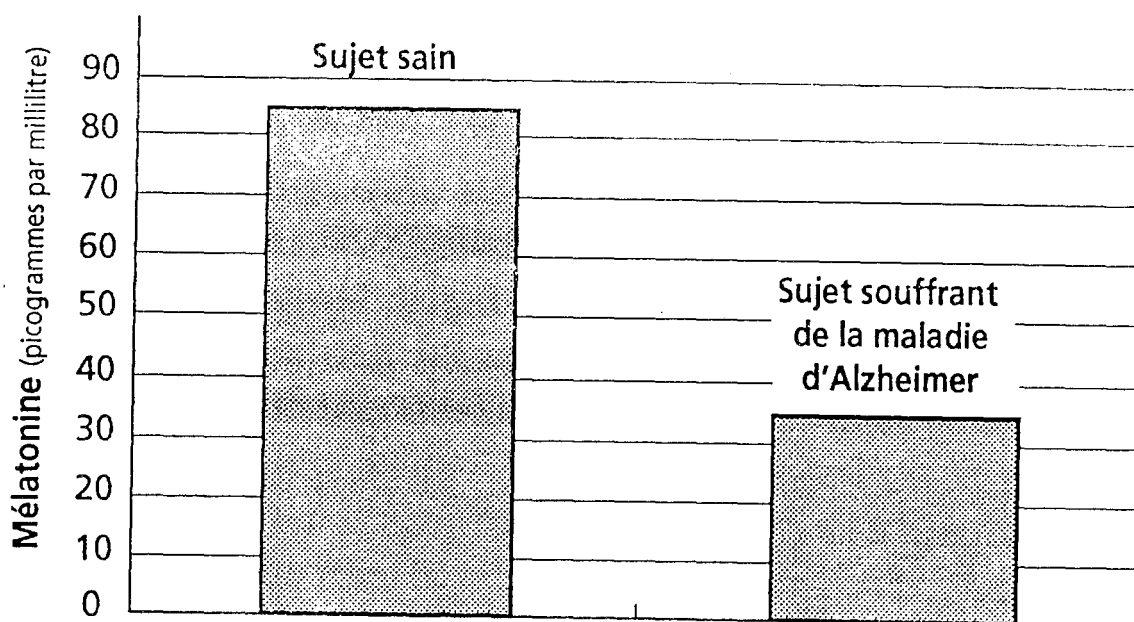
5-2-5. La maladie d'Alzheimer, l'autisme et l'épilepsie

Actuellement, tous les auteurs s'accordent à dire qu'en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer et l'autisme il s'agit d'une hérésie. (STEFFNER et SUHNER 1997)(MAURIZI 1997) (Figure n°33)

De nombreuses études ont été faites chez l'être humain sur les effets bénéfiques de la mélatonine chez les patients épileptiques, améliorant la fréquence des crises ainsi que le trajet électroencéphalographique. (SANCHEZ-FORTE et al 1997) De nombreuses possibilités de mode d'action, ont été décrites pour la mélatonine, augmentant la transmission gabaergique au niveau cérébral.

FIGURE N°33 : selon MISHIMA et al 1994

FAIBLES TAUX DE MELATONINE CHEZ LES SUJETS
ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



Cette étude a montré que les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer sécrètent beaucoup moins de mélatonine la nuit que les personnes en bonne santé du même âge.

6 - RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES

6-RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Sur le plan pharmacologique, les études portant sur la mélatonine sont critiquables. En effet, le temps d'administration de la mélatonine est court, il ne peut altérer le rythme circadien que pendant une portion réduite du cycle circadien ; et ceci limite ainsi les conclusions.

6-1. Pharmacocinétique

Après la prise de mélatonine, un pic plasmatique apparaît rapidement, dans les 30 à 60 minutes qui suivent. La demi-vie de la mélatonine est de 40 à 70 minutes, donc très courte. (THIEBLOT et al 1997)

L'administration d'une dose de 1 à 5 milligrammes fait monter la concentration plasmatique à des taux de 10 à 100 fois supérieurs à ceux observés lors du pic nocturne physiologique. (SREFFNER et SUHNER 1997) Le moment d'administration sera choisi soigneusement afin d'avancer ou de retarder le cycle de l'horloge interne. (BONN 1996)

6-2. Les effets secondaires

Des centaines de milliers de personnes principalement aux Etats Unis en consomment chaque jour, parfois depuis plusieurs mois, sans que l'on ait observé d'effets toxiques. De plus aucun cas de toxicité grave due à la mélatonine n'a été signalé, alors que les doses ingérées accroissent d'une centaine de milliers de fois la présence naturelle de l'hormone dans le sang.

Le Docteur Aaron LERNER affirma lors de ses recherches sur les effets secondaires de la mélatonine que «la quantité de mélatonine que nous avons donnée à nos patients, soit un gramme par jour, était énorme... Administrés pendant un mois ces dosages élevés n'ont visiblement généré aucune toxicité, si ce n'est une somnolence. » (NORDLUND et LERNER 1976)

Mais la même observation fût faite quelques années plus tard par le Docteur Massimo TERZOLO, Hôpital San Luig à Turin, qui signala qu'aucun des volontaires ne s'est plaint d'une réaction défavorable en dehors d'une augmentation passagère de la somnolence, éprouvée le soir. (TERZOLO et al 1990)

Actuellement, aux Etats Unis, certains adeptes de la prise quotidienne de mélatonine se plaignent de migraines au réveil ou de somnolence. Mais la FDA (Foods and Drugs Administration), l'organisme de contrôle de l'alimentation et des médicaments, qui considère la mélatonine comme un supplément alimentaire et non comme un médicament, n'a enregistré que quatre plaintes, où rien ne prouve que la substance serait directement en cause. (CHAMBON 1996)

Tout dernièrement, le 25 avril 1998, des médecins américains ont apporté six observations selon lesquelles la mélatonine pourrait avoir des effets pro-convulsivants, autrement dit favoriser l'apparition de convulsions. (CASTEL 1998) Ces spécialistes du sommeil d'un hôpital pour enfants de Chicago (Illinois) ont administré de la mélatonine à six enfants atteints de graves troubles neurologiques et de troubles du sommeil. Chez cinq de ces malades, le traitement a entraîné des améliorations nettes de ces troubles ; mais dans quatre cas , des convulsions sont apparues ou se sont aggravées. Celles-ci ont cessé à l'arrêt de l'administration de mélatonine, et elles ont réapparu lorsque le produit a été prescrit à nouveau à des doses plus faibles chez trois des enfants. Les auteurs estiment que ce point mérite d'être approfondi, notamment parce que la mélatonine est à la disposition de chacun dans les drugstores américains.

On ne peut donc plus affirmer que la mélatonine ne possède pas de toxicité à court terme. Auparavant on aurait pu dire que la plupart des sujets éprouvent une sensation de détente après l'injection hormonale, comme le signale le Docteur Paolo LISSONI, de l'Hôpital San Gerardo Monza ; or, d'après ces derniers travaux, l'affirmation est remise en cause.

De plus, le Professeur Paul PREVET émet une mise en garde très claire quant à ses effets à long terme : « rien ne permet aujourd'hui de préjuger de sa toxicité après vingt ou trente années d'utilisation quotidienne... ». (PEREZ 1996) Et il est dangereux d'en faire un usage diurne, qui donnera à long terme l'opposition du signal de jour reçu par les yeux et du message de nuit véhiculé par la mélatonine exogène. De plus le meilleur effet soporifique de la mélatonine pourrait devenir un inconvénient majeur dans les mains de quelqu'un qui prendrait une forte dose de mélatonine avant de s'installer au volant de sa voiture ou de se servir d'une machine dangereuse. Il est important de tenir compte du fait que la mélatonine n'a pas encore été administrée à un nombre suffisant de personnes et pendant suffisamment longtemps pour que l'on puisse éliminer tout risque de réaction atypique à cette hormone.

6-3. Interactions médicamenteuses

De même aujourd'hui aucune interaction médicamenteuse n'a encore été observée, mais nous ne sommes qu'au début de l'utilisation de cette hormone et surtout de l'analyse des effets de son contact avec d'autres médicaments. Nous ne savons pas ce que l'avenir nous réserve.

6-4. Contre-indications

Les contre-indications à la mélatonine sont pour l'instant soit préventives, soit consécutives à l'action qu'elle peut avoir sur l'organisme.

Pour les femmes plusieurs contre-indications sont à prendre en compte. La prise de mélatonine par les femmes enceintes est déconseillée, car aucun test n'a pour l'instant été effectué et les risques sont donc inconnus. Les femmes désirant avoir une grossesse ne devront pas prendre un dosage supérieur à 10mg de mélatonine car celle-ci empêche l'ovulation chez certaines . (VOORDOUW et al 1972) Les femmes allaitant doivent tenir compte du fait que de petites quantités de mélatonine sont transmises par le lait maternel. De plus ne connaissant pas son effet sur les enfants il est plus sûr de ne pas en prendre, tout en sachant que chez le jeune enfant le taux de mélatonine est élevé.

Si une personne a des troubles mentaux graves, et qu'elle prend des doses massives de mélatonine dans la journée, il y aura alors exacerbation des symptômes. (CARMAN et al 1976)

Les personnes ayant des allergies graves verront leur système immunitaire stimulé par la mélatonine d'où accentuation de la réaction allergique. Une étude qui vient de paraître suggère néanmoins que la mélatonine peut aider les personnes souffrant de maladies inflammatoires telles que l'asthme et les allergies. La mélatonine fait baisser le gène qui produit l'enzyme 5-lipoxygénase . Cette dernière catalyse la production d'une catégorie de substances connues sous le nom de leucotrines, responsables des réactions inflammatoires. Toutefois , les personnes atteintes de troubles inflammatoires devraient attendre que les chercheurs aient résolu ces questions avant de prendre de la mélatonine.(STEINHILBER et al 1995) Les personnes atteintes de maladies auto-immunes auront de la même manière leur système immunitaire stimulé. (HANSSON et al 1992)

Lors d'une recherche menée en double aveugle, Virginia UTERMOHLEN, de l'Université de Cornell, a demandé à dix étudiants masculins de prendre, soit vingt milligrammes de mélatonine, soit un placebo, tous les soirs pendant une semaine.

La semaine suivante on alternait le traitement . Il s'est justement avéré qu'un virus circulait dans le campus et la plupart des jeunes participants ont contracté un rhume. Sous mélatonine, ils produisaient deux cent cinquante pour cents d'IgA salivaires supplémentaires, protéines situées dans la salive aidant à lutter contre les rhumes et les infections de l'appareil respiratoire supérieur.

En 1995, des chercheurs Italiens ont démontré que la mélatonine peut également renforcer le système immunitaire des personnes soumises à un stress intense. L'étude portait sur vingt-trois cancéreux suivant une thérapie traditionnelle. Comme de nombreuses personnes peuvent l'attester, le diagnostic du cancer suscite parfois un stress très important. Lorsque cette tension psychologique s'accompagne d'effets secondaires négatifs des rayons, de la chimiothérapie et/ ou de la chirurgie , il peut en résulter une grave dépression du système immunitaire. Afin de vérifier si la mélatonine pouvait protéger les défenses naturelles de ces patients, les chercheurs leur ont donné des comprimés de dix milligrammes de mélatonine à prendre tous les soirs pendant un mois. A la fin de l'expérience, ils ont constaté que l'hormone renforçait les parties du système immunitaire connues pour jouer un rôle déterminant dans la lutte de l'organisme contre le cancer.

6-5. Posologies

La mélatonine n'étant pas commercialisée en France, ces posologies sont celles conseillées par les médecins américains.

La dose dépend de l'âge, de l'action souhaitée, de ses taux habituels, du type de préparation utilisée et de «l'efficacité » du foie de la personne pour la métabolisation de l'hormone. De plus pour aucune des indications, la dose optimale n'a encore été précisée.(Figure n°34)

FIGURE N°34 :

POSOLOGIE DE LA MELATONINE
POUR CHAQUE PATHOLOGIE

Pathologies	Posologies	Heures d'administration
Décalage horaire Vers l'Est	5 mg	La veille du départ Le soir pendant 4 jours
Vers l'Ouest	5 mg (entre 1mg-10mg)	Le soir à 23 h Le soir pendant 4 jours
Insomnie	1 à 2 mg (maximum 10 mg)	A l'heure du coucher
Action anti-oxydante dont l'anti-vieillessement	0.1mg (maximum 3 mg)	Au coucher, à la même heure
Immunothérapie contre le cancer, la tension artériel.	?	

Pour les troubles du décalage horaire, il faut absorber une dose de 5 milligrammes environ une heure avant l'heure du coucher , heure locale, lorsqu'on arrive à destination. Cette posologie suffit à réduire de 50 % les symptômes du décalage horaire. (ARENDE 1998)

Lors d'un voyage vers l'Est il faut prendre 5 mg (soit 1 comprimé) de mélatonine la veille du départ, au soir, puis 1 comprimé chaque soir au coucher pendant 4 jours. Et lors d'un voyage vers l'Ouest, il faut prendre un comprimé chaque soir vers 23 heures (heure du pays visité) pendant 4 JOURS. (ARENDE 1998) Certaines personnes en prennent jusqu'à 10 milligrammes, d'autres 1 milligramme seulement.

Pour dormir, le dosage peut énormément varier, de 0.1 à 50 milligrammes. Mieux vaut commencer par 1 ou 2 milligrammes, puis augmenter ou baisser la dose selon les besoins. La plus forte dose actuellement conseillée est limitée à 10 milligrammes. Au-delà, les taux de mélatonine seront tellement élevés qu'ils ne redescendront que le lendemain. La mélatonine à la posologie de 5 mg per os, prise le soir à 22 heures, avance l'endormissement et le réveil de manière significative par rapport au placebo. Néanmoins les effets sont transitoires et la symptomatologie réapparaît à l'interruption de la thérapeutique en 2 à 3 JOURS. (THIEBLOT et al 1996)

Dans le cas de la lutte contre le vieillissement et le renforcement des défenses antioxydants, il faut chercher à recréer les taux nocturnes d'un jeune adulte c'est à dire 100 à 150 pictogrammes par millilitre. L'idéal serait de connaître ses propres taux nocturnes et de les adapter. A défaut, il est préconisé de prendre une très faible dose de 0.1 milligramme (avec un maximum de 3 milligrammes), au coucher, si possible à la même heure.

Dans le cadre d'une immunothérapie contre le cancer ou autres maladies ou pour compenser les effets nocifs des rayons ou de la chimiothérapie, ou encore pour réduire la tension ou le taux de cholestérol, rien n'a été vraiment défini.

6-6 Mode d'administration

Sauf avis contraire du médecin, il ne faut pas prendre de mélatonine dans la journée. L'augmentation des taux de mélatonine la journée perturberait les rythmes circadiens et risquerait d'entraîner d'autres effets indésirables. Quant à la fréquence des prises, elle dépend de l'indication de ce traitement.

Dans le cas d'insomnie chronique et de la lutte contre le vieillissement, on doit en prendre le soir.

Les personnes souffrant du décalage horaire en prendront aussi longtemps que dureront les symptômes, donc généralement deux à trois jours seulement.

Certaines personnes la prendront ponctuellement en cas de stress...

Il est à noter que, facilement synthétisable, la mélatonine peut s'absorber par de nombreuses voies différentes : per os, injection, solution nasale, crème ou timbre transcutané.

7 - L'AVENIR DE LA MELATONINE EN FRANCE

7- L'AVENIR DE LA MELATONINE EN FRANCE

La mélatonine répond à la définition du médicament, par fonction, énoncée à l'article L.511 du Code de la santé publique, sous réserve de l'appréciation souveraine des tribunaux. En effet il s'agit d'une hormone naturelle sécrétée par le cerveau qui serait active contre les effets du décalage horaire, ce qui permettrait de *«l'administrer à l'homme en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques »*.

7-1. Autorisation de mise sur le marché

Conformément aux dispositions de l'article L.601 du code précité, répondant à la définition du médicament, la mélatonine doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché qui permettra d'évaluer ses effets thérapeutiques, sa qualité et son innocuité. (TOUITOU 1996) Aux Etats-Unis , elle est en vente libre en tant que complément nutritionnel, ce qui est fort heureusement inconcevable en France.(TOUITOU 1996)(Figure n°35)

La mélatonine ne peut, à l'heure actuelle, obtenir cette autorisation d'une part parce qu'on ne connaît pas ses effets à long terme , d'autre part, parce qu'elle est considérée comme un médicament potentiel. (CHAMBON 1996) Elle ne peut donc être vendue sans avoir subi, au préalable, une batterie de tests évaluant sa toxicité et son efficacité thérapeutique.

FIGURE N°35 :

DHEA OU MELATONINE DISPONIBLES
POUR QUELQUES POIGNEES DE DOLLARS

DHEA/Pregnenolone		
DHEA 25mg/Pregnenolone 25mg <i>Slow Release</i>	90 Capsules	\$32.95

BACK TO TOP

Melatonin		
Melatonin 0.1 mg	90 Capsules	\$5.95
Melatonin 0.5mg	90 Capsules	\$6.95
Melatonin 1 mg	90 Capsules	\$7.95
Melatonin 3 mg	90 Capsules	\$9.95
Melatonin 5 mg	90 Capsules	\$12.95
<i>Melatonin 2 mg</i> <i>Slow Release</i>	90 Capsules	\$12.95
100% Pharmaceutical Grade Natural Sleep Aid Jet Lag Aid		

BACK TO TOP

Large Quantity Discounts			
DHEA SR 50mg <i>Slow Release</i>	90 Capsules	10 Bottles	\$18.00/Bottle
DHEA SR 50mg <i>Slow Release</i>	90 Capsules	20 Bottles	\$16.00/Bottle

Lorsque la mélatonine aura obtenu cette autorisation, elle devra, comme tout autre médicament, être fabriquée et distribuée en gros par un établissement pharmaceutique autorisé et commercialisée par les officines, comme le prévoient les articles L.512, L.596, L.598 et suivant le code de la santé publique. Sa délivrance pourrait se faire à l'heure actuelle dans le but de traiter le décalage horaire et les insomnies par retard de phase. Cependant ces utilisations ne pourront être reconnues uniquement après la certitude qu'aucun effet secondaire à court terme ainsi qu'à long terme ne soit mis à jour. Autant de raisons pour lesquelles les autorités sanitaires françaises ont récemment mis en garde le public contre le risque qu'implique la consommation de la mélatonine dont l'effet thérapeutique n'a pu être encore évalué et pour laquelle aucune AMM n'a été accordée ni même sollicitée.

Il a cependant été signalé dernièrement que les médecins psychiatres seraient susceptibles, dans un avenir proche, de bénéficier de la possibilité de prescrire de la mélatonine à titre d'hypnotique. Mais il faut encore rester prudent quant à cette éventualité.

7-2. La délivrance sur internet

Si la mélatonine est en vente libre aux Etats-Unis, elle n'est pas autorisée en France. Or, la demande existe, surtout après la publication dans notre pays de livres américains la présentant comme la pilule miracle. (Figure n°36) Il est donc inévitable qu'un trafic apparaisse. (Figure n°37)

Il existe une quinzaine de serveurs étrangers, installés principalement aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Suisse ou aux Pays-Bas. Ces réseaux consistent en une vente pharmaceutique sans contrôle d'environ 150 médicaments. Les «spécialités» de ces «officines» en ligne sont toujours un peu les mêmes : DHEA, hormones diverses, mélatonine, vitamines, coupe-faim et autres produits amaigrissants. (DOUKHAN et DEPANGE 1996)

FIGURE N°36 :



Si vous avez
décidé de ne pas
freiner les effets du
temps lisez au
moins ceci ...

Personne de vous demande de croire sur parole tout ce que vous venez de lire. Pour le moment vous ne faites que vous informer sur l'efficacité d'un produit naturel qui agit sur la production de Mélatonine (je le répète, il ne s'agit pas de Mélatonine de synthèse). Vous pouvez même répondre par simple curiosité si cela vous chante. La meilleure des preuves c'est VOUS. Alors, laissez-nous prendre tous les risques à votre place. Si par extraordinaire vous étiez déçu par Mélatonus vous disposez de 30 jours pour retourner votre cure (même entamée) et vous faire rembourser sans discussion. N'est-ce-pas la une preuve supplémentaire de l'exceptionnelle efficacité du produit que nous vous proposons ?

Pourquoi en effet prendrions-nous le risque :

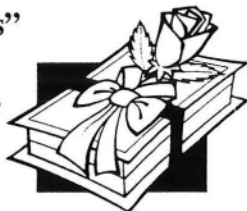
- 1) De vous décevoir avec un produit qui ne tient pas ses promesses ?
- 2) D'avoir un retour et d'être obligé de vous rembourser votre commande ?

NE DITES PAS "NON" MAIS "PEUT-ÊTRE" !!!

◆◆ VOTRE CADEAU ◆◆

"L'apéritif des Jésuites"

Avec ce cadeau, vous allez pouvoir réaliser, chez vous, 4 bouteilles de 75 cl, d'un étonnant apéritif aux vertus tonifiantes.



CERTIFICAT DE GARANTIE

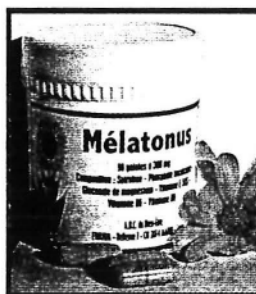
Je soussigné "A.B.C. du Bien-Être" certifie que toute personne passant commande d'une cure de "Mélatonus" dispose d'une période de 30 jours à partir de la date de réception de son colis pour se faire rembourser sans discussion.

Le Gérant.



"Avec Mélatonus vous ajoutez des années à votre vie et de la vie à vos années"

CARTE D'IDENTITE



NOM: MÉLATONUS

Objet: Complément alimentaire naturel

Présentation: Flacon de 90 gélules - 3 flacons pour une cure de 3 mois, soit 270 gélules.

Composition: Combine en un seul produit les meilleurs activateurs de la Mélatonine naturelle : Le Phosphore, le Magnésium, les Vitamines B6, B9, E ainsi que la Spiruline (algue du Mexique).

Effets secondaires: Contre-indication: Néant

Avantages: Reconstitue naturellement votre propre réserve de Mélatonine et ralentit la destruction de celle-ci. Vous permet d'accroître spectaculairement votre espérance de vie tout en restant jeune plus longtemps.

Diffusion: Exclusivement par correspondance chez "ABC du Bien-être".

FIGURE N°37 :



INTERDIT DE VIEILLIR

Le professeur Richard Wurtmann du Massachusset's Institute a découvert l'horloge biologique du vieillissement.

Il vient de prouver au monde scientifique que la vieillesse est due aux attaques des cellules saines par les radicaux libres, lorsque la glande pinéale ne libère plus assez de Mélatonine. La sécrétion de cet agent naturel de l'antivieillesse débute à l'âge de 3 mois. Elle chute dès l'adolescence et plus encore à partir de 40 ans.

Contre l'insomnie, la mélatonine restaure de façon étonnante les rythmes naturels du sommeil. Elle est inoffensive et n'entraîne aucune accoutumance.

Contre les effets du vieillissement, la mélatonine agit efficacement contre les rides, les taches de vieillesse. Elle améliore l'élasticité de la peau, la souplesse des articulations, l'activité sexuelle, la solidité des os, la force musculaire, la mémoire.

La véritable mélatonine d'origine. Succès prodigieux aux Etats-Unis : les magasins diététiques sont dévalisés. La mélatonine a fait l'objet des recherches les plus sérieuses : selon les docteurs William Regelson (Université de Virginie) et Walter Pierpaoli (Fondation Masera d'Ancone), auteurs du "Miracle de la Mélatonine", la mélatonine module les signes du vieillissement par une action directe sur le système immunitaire.

Pour garder ou retrouver votre jeunesse

Commencez une cure de mélatonine garantie. Elle est maintenant disponible. Vous pouvez vous aussi profiter de ses bienfaits.

Ecrivez dès maintenant à :

BGI / Avenida Arriaga 50-3° Sala 5 / 9000 Funchal / Portugal

	US \$	FF	FS
Prix pour un flacon de 60 gélules	29	149,00	35,00
Cure de 3 mois (3 boîtes)	69	348,00	82,50
Frais de port : Europe	3	15,00	3,50
Frais de port : Autres pays	6	30,00	7,00

Ventes réalisées au Portugal selon la compétence juridique de ce pays.

Retour en haut de page .

Il est signalé en général que les médicaments distribués ne contiennent aucune substance contrôlée (types opiacées, stéroïdes, anabolisants ou somnifères). De plus il est bien spécifié sur l'écran de l'ordinateur qu' « en remplissant le bon de commande vous certifiez le faire sous la supervision d'un médecin ». (DOUKHAN et DEPANGE 1996) Le problème est que nombre de ces médicaments sont interdits en France.

Le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens a rappelé que «l'exportation des médicaments est autorisée, sous réserve que l'acheteur étranger soit habilité par la législation du pays importateur à exercer ce métier » ; ce qui n'est pas le cas pour la délivrance de mélatonine en France. (DOUKHAN et DEPANGE 1996)

8 - CONCLUSION

8. CONCLUSION :

La mélatonine, N acétyl-5-méthoxytryptamine, est une hormone sécrétée selon un rythme circadien par la glande pinéale. Cette sécrétion circadienne, dont le maximum est atteint aux alentours de deux heures du matin, va subir des variations tout au cours de la vie et sous l'influence d'un grand nombre de facteurs endogènes et exogènes, dont la lumière naturelle.

Les principales actions de la mélatonine sur l'insomnie par retard de phase ainsi que sur le « jet lag » ne sont pas controversées. Par contre, pour ce qui est de son action sur le vieillissement et le cancer, rien n'a encore été démontré *in vivo*.

Du point de vue pharmacologique il semble que les effets secondaires à court terme sont absents ou presque, de même peu de contre-indications et d'interactions médicamenteuses ont été observées.

Mais la possibilité que la mélatonine obtienne une autorisation de mise sur le marché en France pour une diffusion au grand public en officine semble pour l'instant inconsideré, ceci en tenant compte du fait qu'à long terme ses effets sont inconnus. Dans l'avenir les médecins psychiatres prescriront peut-être de la mélatonine à leurs patients, mais à l'heure actuelle n'est-il pas plus simple d'utiliser Internet pour se procurer de la mélatonine ?

BIBLIOGRAPHIE

- ARENDT J.
Décalage horaire : mélatonine
1998, 351 : 293-294

- ANTON-TAY F. / DIAZ J.R. / FERNANDEZ-GUARDIOLLOA A.
On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications
Life sciences, 1971, 10(1) : 841-850

- BARCHAS J. / DA COSTA F. / SPECTOR S.
Acute pharmacology of melatonin
Nature, 1967, 214 : 919-920

- BARRETT P. / MAC LEAN A. / DAVIDSON G. / MORGAN P.J.
Regulation of the Mel 1a melatonin receptor mRNA and protein levels in the ovine pars tuberalis : evidence for a cyclic adenosine 3',5'- monophosphate-independent Mel 1a receptor coupling and an autoregulatory mechanism of expression
Mol. Endocrinol, 1996, 10(7) : 892-902

- BIRAU N.
Melatonin in human serum progress in screening investigation and clinic
Institute of Preventive Endocrinology, 1980

- BLASK D.E
Lancet , 1994, 343 :594

- BLASK D.E. / HILL S.M.
Effets of melatonin on cancer : studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture
J. Neural Trans., 1986, 21 : 433-439

- BONN D.
Melatonin's multifarious marvels
Canet, 1996, 347 :184

- BRAINARD G.C.
Pineal research : the decade of transformation
J. Neural Trans., 1978, suppl.B :3-10 p5

- BRUGGER P. / MARKTL W./ HEROLD M.
Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease
Lancet, 1995 345 :1408

- CAGNACCI A. / SOLDANI R. / YEN S.S.C.
Melatonin enhances cortisol levels in aged but not young women
European J. of Endocrin. , 1995, 133 : 691-695

- CARDINALI D.P. / RITTA M.N / PEREYRA E.
Role of prostaglandine in rat pineal neuroeffector junction. Changes in melatonin and norepinephrine release in vitro.
Endocrinology, 1982, 111-(2) : 530-534

- CARMAN J.S. / POST R.M. / GOODWIN F.K.
Negative effects of melatonin on depression
American J.I of Psychia., 1976, 133(10) : 1181-1186

- CARSKADON M.A. / ACEBO C.
Parental reports of seasonal mood and behavior changes in children
J. The American Academy of Child and Adolescent Psychia., 1993, 32(2) : 246

- CASTEL F.
Les astronautes sous mélatonine
La vie scientifique,1998, 20

- CAVALLO A.
Melatonin and human puberty : current perspectives
J. Pineal Res., 1993, 15 : 115-121

- CAVALLO A. / RITSCHER W.A.
Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation
J. Clin. Endocrinology metabolics, 1996, 81(5) : 1882-1886

- CHAMBON P.
Mélatonine : faux miracles et vrai dossier
Science et vie, 1996, n°940 : 82-89

- CHAMPNEY T.H. / HANNEMAN W.H. / LEGARE M.E. / APPEL K.
Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsivant in male gerbils
J. Pineal Res., 1996, 20 :79-83

- CHASE J.E. / GIDAL B.E.
Melatonin : therapeutic use in sleep disorders
Ann. Pharm. Cother, 1997, 31(10) : 1218-1226

- CHILDS P.A. / RODIN I. / THOMPSON C.
Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls
British J. of Psychia., 1995, 166 : 196-198

- COHEN M. / CHABNER B. / LIPPMAN M.
Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer
Lancet, 1978, 814-816

- COHEN M. / JOSIMOVICH J. / BRZEZINSKI A.
Melatonin from contraception to breast cancer prevention
Sheba press, 1995, 76

- CROUGHS R.J. / DE-BRUIJN T.W.
Melatonin and jet lag
Neth. J. Med, 1996, 49(4) : 164-166

- CUPP M.J.
Melatonin
Am.Fam.Physician, 1995, 56(5) :1421-1425 ;1428

- DAWSON D. / ENCEL N.
Melatonin and sleep in humans
J. Pineal Res., 1993, 15 : 1-12

- DOLLINS A.B. / WURTMAN R. J. / DENG M. H.
Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature and performance
Proceedings of the National Academy, 1994, 91 : 1824-1828

- DOUKHAN D. /DEPANGE M.F.
Médicament, publicité, consultations, essais : la nouvelle donne santé sur internet
Quotidien du médecin, 1996, N°5933 :29

- HANSSON I. / HOLDMDAHL R. / MATTSSON R.
The pineal hormone melatonin exaggerates development of collagen-induced arthritis in mice
J. Neuroimmunology, 1992, 39 : 23-30

- HOLMES S.W. / SUGDEN D.
The effect of melatonin on pinealectomy induced hypertension in the rat
Proceedings of the B.P.S, 1975,306

- HUGHES R.J. / SACK R.L. / SINGER C.M. / LEWY A.J.
A comparison of the hypnotic efficacy of melatonin and temazepam on nocturnal sleep in healthy adults
Sleep Research , 1995

- KENNEDY S.H. / TIGHE S. / BROWN G.M.
Melatonin and cortisol « switches » during mania, depression and euthymia in a drug- free bipolar patient
J. Nervous and Mental Disease, 1989, 177(5) : 300-303

- KERVAN Y.M.
Une neurohormone très médiatique : la mélatonine
Quotidien du médecin, 1996, n°5807 :11-12

- LAAKSO M.L. / PORKKA-HEISKANEN T. / JOHANSSON G.
Twenty-four hour patterns of pineal melatonin and pituitary and plasma prolactin in male rats under « natural » and artificial lighting conditions
Neuroendocrinology, 1988, 48 : 308-313

- LAPWOOD K.R. / BHAGAT L. / SIMPSON M.P.
Analgesic effects on endogenous melatonin secretion
J. Pineal. Res., 1997, 22(1) : 20-25

- LERNER A.B. / CASE J.D.
Melatonin
Federation Proceedings, 1960, 19(2) : 590-592

- LISSONI P. / BARNI S.
British J. cancer, 1995, 71 :001-003

- LISSONI P. / BARNI S. / TANCINI G. / FRASCHINI F.
Clinical study of melatonin in untreatable advanced cancer patients
Tumori, 1987, 73 : 475-480

- LONG J.W. / RYBACKI J.J.
The essential guide to prescription drugs
Harperleremial, 1995, 863

- MAESTRONI G.J.
T-helper-2 lymphocytes as peripheral target of melatonin signaling
J. Pineal Res., 1995 , 18 : 84-89

- MAESTRONI G.J. / COVACCI V. / CONTI A.
Hematopoietic rescue via T-cell-dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatoni in tumor-bearing mice
Cancer Res., 1994,54 : 2429-2432

- MATUSZAK Z. / RESKA K. / CHIGNELL C.F.
Reaction of melatonin and related indoles with hydroxyl radicals : EPR and spin trapping investigations
Free. Radical. Biol. Med, 1997, 23/3 : 367-372

- MAURIZI C.P.
Loss of intraventricular fluid melatonin can explain the neuropathology of Alzheimer's disease
Med. Hypotheses,1997, 49(2) : 153-8

- MC INTYRE I. / BURROWS G.D. / NORMAN T.R.
Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine al prozalam in humans
Biological Psychiatry, 1988, 24 : 105-108

- MISHIMA K. / OKAWA M. / TAKAHASHI K.
Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia
Acta Psychiatrica Scandinavica, 1994, 89 : 1-7

- MORGAN P.S. / WILLIAM L.M. / BARRETT P. / LAWSON W. / DAVIDSON G. / HANNAH L. / MAC LEAN A.
Differential regulation of melatonin receptors in sheep, chicken and lizard brains by cholera and pertussis toxins and guanine nucleotides
Neurochem. Int, 1996, 28(3) : 259-269

- MURPHY P.J. / BADIA P. / MYERS B.L. / WRIGHT K. P.
Non steroidal anti inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans
Physiology and Behavior, 1994, 55(6) : 1063-1066

- MURPHY P.J./ MYERS B.L. / BADIA P.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans
Physiol. Behav ,1996, 59(1) :133-139

- NAVAJAS C. / KOKKOLA T. / POSO A. / HONKA N. / GYNTHNER J. / LAITINEN J.T.
A rhodopsin based model for melatonin recognition at its G protein-coupled receptor
Eur. J. Pharmacol., 1996, 304(1-3) : 173-183

- NORDLUND J.J / LERNER A.B
The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones
J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 1976, 45(4): 768-774

- OLIVIER D. / LE CHEVALLIER E.
Cancer prostatique : des travaux de recherche avec la mélatonine et la vitamine D3
Quotidien du médecin, 1996, n°5874 : 8

- PARTONEN T. / VAKKURI O. / LONNQUIST J.
Suppression of melatonin secretion by bright light in seasonal affective disorder
Biol. Psychiatry, 1997, 42(6) : 509-513

- PEREZ M.
La mélatonine, l'hormone du sommeil contre l'insomnie
Le figaro, 1996, 16

- PEVET P. / DOUKHAN D.
Mélatonine : pas de miracle, mais des espoirs
Quotidien du médecin, 1996, N°3833, 30

- PEVET P. DOUKHAN D.
La vérité sur la mélatonine
Quotidien du pharmacien, 1996 ,n°1541 :2

- PIERI C. / MARRA M. / MORONI F. / MARCHESELLI F.
Melatonin : a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E
Pergamon, 1994, 55(15) : 271-276

- POON A.M. / CHOW P.H. / MAK A.S. / PANG S.F.
Autoradiographic localization of 2(125I) iodomelatonin binding sites in the gastrointestinal tract of mammals including human and birds
J. Pineal Res., 1997, 23(1) : 5-14

- PUIG-DOMINGO M. / REITER R. / DE LEIVA A.
Brief report : melatonin related hypogonadotropic hypogonadism
New england J. medicine, 1992, 357 : 1356-1359

- QUERA-SALVA
La melatonine l'hormone du sommeil contre l'insomnie
1996

- REITER R.J.
Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain
FASEB journal, 1995, 9(7) : 526-533

- REITER R.J.
Oxygen radical detoxification processes during aging : the functional
Aging clinical and experimental research, 1995, vol 7 : 340-351

- REITER R. / ROBINSON J.
Melatonine, faux miracle ou vrai révolution ?
1995, 19

- REPPER S.M. / WEAVER D.R.
Melatonin madness
Cell, vol 83 : 1059-1062

- SAMEL A. / WEGMAN H.M. / VEJVODA M.
Jet lag and sleepiness in aircrew
J. Sleep Res, 1995, vol 4 : 30-36

- SANCHEZ-FORTE M. / MORENO-MADRIO F. / MUNOZ-HOYUS A./ MOCINA-CARBALLO A. / ACUNA-CASTROVIEJO D. / MOLINA-FONT J.A.
Efecto de la melatonina como anticonvulsivante y protector neuronal
Rev. neurol ,1997, 25(144) : 1229-34

- SLOMINSKI A. / BAKER J. / ROSANO T.G. / GUISTI L. / ERMAK G. / GRANDE M. / GAUDET S.
Métabolism of serotonin to N-acetylserotonin, melatonin, and 5-methoxytryptamine in hamster skin culture
The J. biological chemistry, 1996, vol 271 n°21 :12281-12286

- SMITH A. / TRUDEAU V.L. / WILLIAMS L.M. / MARTIMOLI M.G. / PRIEDE I.G.
Melatonin receptors are present in non-optic regions of the brain of a deepsea fish living in the absence of solar light
J. Neuroendocrinol., 1996,8(9) : 655-658

- STEFFNER R. / SUHNER A.
La mélatonine, à la recherche d'indication
Quotidien du médecin, 1997, n°6055 : 18

- STEINHILBER D. / BRUNGS M. / CARLBERG C.
The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B-lymphocytes
J. Biological Chemistry, 1995, 270(13) : 7037-7040

- SURRALL K. / SMITH J.A. / PADWICK D.J.
Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin
J. Pharmacy and Pharmacology, 1987, 39 : 840-843

- TERZOLO M. / PIOVESAN A. / ANGELI A.
Effects of long term, low dose time specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men
J. Pineal Res., 1990, 9 : 113-124

- THIEBLOT P. / BENOIT P. / TAUVERON I.
La mélatonine : « hormone miracle » ou simple médiateur neuro-endocrinien ?
Revue du praticien, 1996, tome 10 n°356 : 16-19

- TOUITOU Y.
Mélatonine : restons prudents
Actualités pharmaceutiques, 1996

- TOUITOU Y.
« Mélatonine et rythmes biologiques »
Lecture de l'académie nationale de pharmacie, 1996

- TOUITOU Y. / SELMAOUI B. / ZHAO Z.Y. / SAN MARTIN M. / BOGDAN A.
Melatonine et rythme biologiques : quelques aspects en physiopathologie humaine
Annales pharmaceutiques Françaises, 1996, 54(6) : 241-250

- VIJAYALAXMI B.Z. / REITER R.J. / SEWERYNEK E. / MELTZ M.L. /
POEGGELER B.
Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation induced
chromosome damage
Mutation Res., 1995, 346(1) : 23-31

- VOORDOUW B. / EUSER R. / VERDONK R. / COHEN M.
Melatonin and melatonin-progesterin combinations alter pituitary-ovarian function in
women and can inhibit ovulation
J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 1972, 74(1) : 108-117

- WALDHAUSSER F. / BOEPPLE P.A. / CROWLEY Jr W.F.
Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched
prepubertal children
J. Clinical and Endocrinal Metabolism, 1991, 73 : 793-796

- WEHR T.A
The durations of human melatonin secretion and sleep respond to the changes in
daylength
J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 1991, 73(6) : 1276-1280

- WILSON S.T. / BLASK D.E. / LEMUS-WILSON A.M.
Melatonin augments the sensitivity of MCF-7 human breast cancer cells to tamoxifen
in vitro
J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 1992, 75(2) : 669-670

- WIRZ-JUSTICE A. / GRAW P. / KRAUCHI K. / SARRAFZADEH A. / ENGLISH J. /
ARENDRT J. / SAND L.
« Natural » light treatment of seasonal affective disorder
J. Affect. Disord., 1996, 37(2-3) : 109-120

- WRIGHT K.P. / BADIA P. / MYERS B.L. / HAKEL M.
Effects of caffeine, bright light and their combination on night time melatonin and
temperature during two nights of sleep deprivation
Sleep Research, 1995, 24 : 458

THESE SOUTENUE PAR : Sophie AMBROISE-THOMAS

TITRE : LA MELATONINE : Rôle biologique, intérêt et limites de l'usage thérapeutique.

La mélatonine, N acétyl-5-méthoxytryptamine, est une hormone sécrétée selon un rythme circadien par la glande pinéale. Cette sécrétion circadienne, dont le maximum est atteint aux alentours de deux heures du matin, va subir des variations tout au cours de la vie et sous l'influence d'un grand nombre de facteurs endogènes et exogènes dont la lumière naturelle.

Les principales actions de la mélatonine sur l'insomnie par retard de phase ainsi que sur le jet lag ne sont pas controversées. Par contre, pour ce qui est de son action sur le vieillissement et le cancer en relation avec un rôle antioxydant potentiel, rien n'a encore été démontré in vivo.

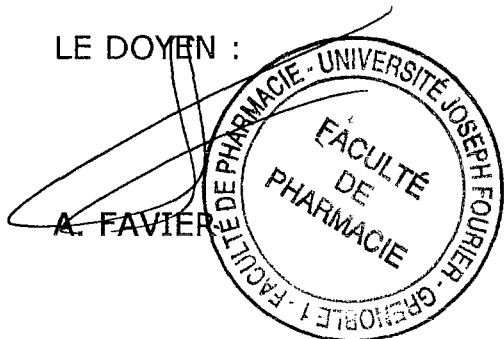
Du point de vue pharmacologique il semble que les effets secondaires à court terme sont absents ou presque, de même peu de contre-indications et d'interactions médicamenteuses ont été observées.

Mais la possibilité que la mélatonine obtienne une autorisation de mise sur le marché en France pour une diffusion au grand public en officine semble pour l'instant prématurée, car à long terme ses effets sont encore inconnus. Dans l'avenir les médecins psychiatres prescriront peut-être de la mélatonine à leurs patients, mais à l'heure actuelle n'est-il pas plus simple d'utiliser Internet pour se procurer de la mélatonine ?

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

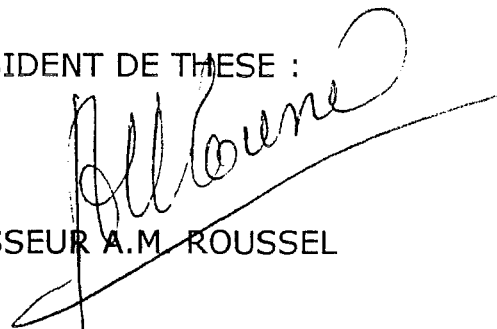
Grenoble, le 29 mai 1997

LE DOYEN :



LE PRESIDENT DE THESE :

PROFESSEUR A.M. ROUSSEL



NOM Prénom : AMBROISE-THOMAS Sophie

Titre de la THESE : La mélatonine :
Rôle biologique, intérêt et limites de l'usage
thérapeutique.

Nature : Thèse de Docteur en Pharmacie

Grenoble, 1998

Résumé :

Dans notre travail, nous avons essayé de faire le point sur toutes les informations diffusées sur la mélatonine .

La mélatonine, hormone synthétisée et sécrétée par la glande pinéale, a vu ces dernières années de nombreuses propriétés lui être attribuées.

Aux Etats-Unis, suite à des études réalisées uniquement in vitro, elle est diffusée en grande quantité pour ses propriétés contre l'insomnie et le « jet lag », mais aussi son rôle antioxydant qui permet une lutte contre le vieillissement.

En France, la demande d'autorisation sur le marché est en cours mais les moyens de communication actuels, en particulier internet, permettent déjà pour certains, d'obtenir de la mélatonine.

Mots clés : MELATONINE / HORMONE / ANTIOXYDANT/ PHARMACOLOGIE

Jury :

Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL , Président du jury

Madame Isabelle HININGER-FAVIER , Docteur es-Sciences

Madame Anne SION-IDIER, Pharmacien

Adresse de l'auteur : 2 allée des marronniers 38240 MEYLAN

NOM Prénom : AMBROISE-THOMAS Sophie

Titre de la THESE : La mélatonine :
Rôle biologique, intérêt et limites de l'usage
thérapeutique.

Nature : Thèse de Docteur en Pharmacie

Grenoble, 1998

Résumé :

Dans notre travail, nous avons essayé de faire le point sur toutes les informations diffusées sur la mélatonine .

La mélatonine, hormone synthétisée et sécrétée par la glande pinéale, a vu ces dernières années de nombreuses propriétés lui être attribuées.

Aux Etats-Unis, suite à des études réalisées uniquement in vitro, elle est diffusée en grande quantité pour ses propriétés contre l'insomnie et le « jet lag », mais aussi son rôle antioxydant qui permet une lutte contre le vieillissement.

En France, la demande d'autorisation sur le marché est en cours mais les moyens de communication actuels, en particulier internet, permettent déjà pour certains, d'obtenir de la mélatonine.

Mots clés : MELATONINE / HORMONE / ANTIOXYDANT/ PHARMACOLOGIE

Jury :

Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL , Président du jury

Madame Isabelle HININGER-FAVIER , Docteur es-Sciences

Madame Anne SION-IDIER, Pharmacien

Adresse de l'auteur :

[Données à caractère personnel]