



**HAL**  
open science

## La mélatonine : effets de mode ou réel bienfait

Lidy Gaviot Doguillon

► **To cite this version:**

Lidy Gaviot Doguillon. La mélatonine : effets de mode ou réel bienfait. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03426515

**HAL Id: dumas-03426515**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426515v1>**

Submitted on 12 Nov 2021

**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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par Lidy GAVIOT DOGUILLON

Le 15 juin 2021

LA MELATONINE : EFFET DE MODE OU  
REEL BIENFAIT

Membres du jury :

Monsieur Michel BRAZIER, Président de thèse et Professeur des Universités, UFR de Pharmacie d'Amiens

Monsieur Romuald MENTAVERRI, Directeur de thèse et Professeur des Universités, UFR de Pharmacie d'Amiens

Madame Cécile LEFEUVRE, pharmacienne titulaire de la Pharmacie Lefeuvre à Crépy en Valois

## Remerciements

A Monsieur Romuald Mentaverri,

Je vous suis profondément reconnaissante pour m'avoir encadrée, guidée et supervisée avec bienveillance dans la rédaction de ma thèse. Vos conseils judicieux et pertinents ont contribué à alimenter ma réflexion.

A Monsieur Michel Brazier,

Je suis honorée que vous ayez accepté sans aucune hésitation de présider mon jury de thèse.

A Madame Cécile Lefeuvre,

Je vous adresse ma sincère gratitude pour votre accompagnement sans faille depuis le stage de sixième année. Votre partage d'expérience, vos conseils m'ont permis de développer mes compétences et de m'insérer dans la vie active.

A mes collègues de la pharmacie, Carole, Valérie, Ophélie, Céline, Allison,

Je vous remercie de votre soutien et appui indéfectible.

A ma famille,

Merci de m'avoir soutenu, aidé et écouté.

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez. Votre écoute, vos encouragements et votre soutien inébranlable m'ont permis d'arriver jusqu'ici.

A mes frères, un grand big up, vous m'avez tellement entouré d'un amour fraternel.

A mes amis,

Je suis contente d'avoir pu partager tous ses moments à la faculté avec vous.

Elise, Agathe, Margot, Je tiens à vous remercier pour votre soutien et vos encouragements.

A ma meilleure amie, Anne-Charlotte, merci de m'avoir soutenue et aidée. Ces années d'études auront été un pur bonheur avec toi.

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Remerciements .....   | 2  |
| Table des matières .....  | 3  |
| Liste des figures de référence .....  | 5  |
| Liste des abréviations .....  | 6  |
| Introduction .....  | 10 |
| I. Définition de la mélatonine .....  | 11 |
| I.1. Synthèse de la mélatonine .....  | 12 |
| I.2. Les récepteurs à la mélatonine et mécanismes d'action généraux .....                 | 15 |
| I.3. Pharmacocinétique de la mélatonine par voie orale.....                               | 17 |
| II. La mélatonine et le sommeil .....   | 19 |
| II.1. Action soporifique .....  | 20 |
| II.2. Actions de la mélatonine sur le sommeil .....                                       | 23 |
| III.3. Les insomnies et troubles primaires du sommeil.....                                | 24 |
| II.4. Les troubles secondaires du sommeil .....   | 29 |
| II.5. L'insomnie chez les enfants avec handicap neurodéveloppemental.....                 | 30 |
| III. L'influence de la mélatonine sur les pathologies neurologiques.....                  | 32 |
| III.1. L'accident vasculaire cérébrale (AVC) .....  | 33 |
| III.2. La maladie de Parkinson .....  | 34 |
| III.3. La maladie d'Alzheimer.....  | 37 |
| III.4. La sclérose en plaque (SEP).....   | 39 |
| III.5. Les céphalées.....   | 41 |
| III.6. Les autres formes de douleur.....  | 43 |
| III.7. L'épilepsie.....   | 46 |
| IV. Les actions de la mélatonine sur les insomnies liées aux maladies psychiatriques..... | 48 |
| V. Effet circadien de la mélatonine .....   | 51 |
| V.1. Définition des rythmes circadiens .....  | 51 |
| V.2. La mélatonine : une hormone chronobiotique.....                                      | 53 |
| V.3. Le trouble de phase du sommeil retardé.....  | 55 |
| V.4. Le trouble de phase de sommeil avancé .....  | 56 |
| V.5. Le jet lag.....  | 56 |
| V.6. Les troubles du sommeil liés au travail de nuit ou par roulement .....               | 57 |
| V.7. L'impact des saisons sur notre organisme .....                                       | 58 |
| VI. Les effets de la mélatonine sur le métabolisme de notre organisme .....               | 59 |

|  |     |
|--|-----|
| VI.1. Influence de la mélatonine sur le pancréas.....                                | 59  |
| VI.2. La mélatonine et le tractus gastro-intestinal.....                             | 63  |
| VII. L'impact de la mélatonine sur les maladies inflammatoires et auto-immunes ..... | 72  |
| VII.1. Action de la mélatonine sur le système immunitaire .....                      | 72  |
| VII.2. La polyarthrite rhumatoïde .....  | 76  |
| VII.3. Le lupus érythémateux disséminé.....  | 79  |
| VII.4. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....                     | 80  |
| VIII. Utilisation de la mélatonine dans les pathologies cancéreuses.....             | 81  |
| IX. Toxicité de la mélatonine .....  | 95  |
| Conclusion.....  | 103 |
| Bibliographie.....   | 106 |

## Liste des figures de référence

|   |    |
|---|----|
| Figure 1: Structure de la mélatonine .....  | 11 |
| Figure 2: Schéma de la localisation de la glande pinéale dans le cerveau (entouré en rouge) .....   | 12 |
| Figure 3: Schéma du trajet rétino-hypothalamique (SCN : noyau suprachiasmatique, PVN : noyaux paraventriculaires hypothalamiques, IML : moelle épinière cervical, SCG : ganglion cervical supérieure) ..... | 13 |

## Liste des abréviations

13-HDE : acide 13-hydroxyoctadexadiédoïque  
17 $\beta$ -HSD1 : 17 $\beta$ -hydrosteroid deshydrogenase  
5-LOX : 5-lipo-oxygénase  
AA-NAT : arylalkylamine-N-acetyltransférase  
ADN : acide désoxyribonucléique  
Ahr : ary-hydrocarbon  
AKT : protéine kinase B ou PKB  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
AMPC : adénosine monophosphate cyclique  
ANG-2 : angiopoietin-2  
AP-1 : activator protein 1  
ARNm : acide ribonucléique messenger  
ASMT : acetylserotonin-O-méthyltransférase  
AVC : accident vasculaire cérébrale  
Bax : Bcl-2-associated X protein  
Bcl-2 : B-cell lymphoma 2  
BDS : Beck Depression Scale  
CCK : cholécystokinine  
CGRP : calcitonin gene-related peptide  
COVID-19 : coronavirus disease 2019  
COX2 : cyclo-oxygénase 2  
CREB : C-AMP Response Element-binding protein  
CRP : protéine C réactive  
DIO<sub>2</sub> : iodothyronine deiodinase de type 2  
DIO<sub>3</sub> : iodothyronine deiodinase de type 3  
DMBA : 7,12-diméthyl-benz[a]anthracene  
DMLO : dim melatonin light onset

DNA-PKc : protéine kinase dépendante de l'ADN

DSPS : delayed sleep phase syndrome

ER : récepteur aux œstrogènes

ERK : extracellular signal related kinase

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GLP-1 : glucagon-like peptide-1

GMPc : guanosine monophosphate cyclique

GSK-3B : glycogen synthase kinase 3 beta

HIF-1 $\alpha$  : facteur inductible de l'hypoxie-1 $\alpha$

HIOMT : hydroxyindole-O-methyltransferase

HSV : herpes simplex virus

HUVECs : cellules endothéliales de veine ombilicale humaines

IARC : international agency for research on cancer

IFN : interféron

IGF-1 : insulin-like growth factor 1

IL : interleukine

iNOS : inductible nitric oxide synthase

LCR : liquide céphalo-rachidien

L-NNA : nomega-nitro-L-arginine

LPS : lipopolysaccharide

MCF-7 : Michigan Cancer Foundation - 7

MDI : major depression inventory

MDM2 : murine double minute 2

MMP : matrix metalloproteinase

NF- $\kappa$ B : facteur nucléaire kappa B

NK : natural killer

NMSS : non motor symptoms scale

NMU : N-méthyl-N-nitrosourea

NO : oxyde nitrique

p21 : cyclin-dependent kinase inhibitor 1

p53 : tumor protein 53 (aussi appelé TP53)

PDQ-39 : Parkinson's disease quality of life-39

PI3 : phosphoinositide 3-kinase

PKA : protéine kinase A

PKC : protéine kinase C

PBMC : cellules mononuclées du sang périphérique

PPAR $\gamma$  : perisome proliferator-activated receptors  $\gamma$

PR : récepteurs à la progestérone

PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

RBD : rapid eye movement disorder

REM : rapid eye movement

ROCK-1 : Rho-associated kinase protein

ROR : receptor-related orphan receptor

RXR : retinoid X receptor

RZR : retinoid Z receptor

SARS-Cov2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SCN : noyaux suprachiasmatiques

SEEM : selective estrogen enzyme modulator

SERM : selective estrogen receptor modulator

SEP : sclérose en plaque

SFRMS : société française de recherche et médecine du sommeil

Sirt1 : silent information regulator 1

SNC : système nerveux central

SOD : superoxyde dismutase

TIMP : tissue inhibitor of metalloproteinases

TNF : tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumoral

TSH : thyroïd-stimulating hormone

VAS : échelle visuelle analogique ou visual analogue scale

VEGF : vascular endothelial growth factor

VEGFR : récepteur de VEGF

## Introduction

En France, 30% de la population adulte souffre d'insomnie en 2017. Ces troubles sont présents au moins trois fois par semaine et pendant plus d'un mois pour 20% de ces personnes. L'insomnie est qualifiée alors de chronique. Les femmes sont plus concernées par les problèmes de sommeil. Les troubles du sommeil sont variés. Ils comprennent des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes avec une impossibilité à se rendormir. Ces troubles du sommeil ont pu être aggravés par le contexte actuel, avec les confinements successifs et l'utilisation favorisée du télétravail. Ces problèmes de sommeil ont été reliés à une santé générale plus faible. Le risque de problèmes cardiaques, d'ostéoporose et de douleurs chroniques est plus élevé. La mortalité est augmentée. Les troubles du sommeil sont souvent accompagnés de problèmes psychiatriques, comme par exemple, la dépression. Les hypnotiques comme le zopiclone, le zolpidem sont à utiliser sur une courte durée d'après leurs AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). 5% de la population française a consommé, au moins une fois, une benzodiazépine hypnotique. Ces médicaments possèdent de nombreux effets indésirables dont une dépendance physique et psychique, une accoutumance, des difficultés de réveil le lendemain matin et une amnésie. L'utilisation d'hypnotiques chez une personne âgée insomniaque peut avoir de lourdes conséquences. Ces patients métabolisent et éliminent moins rapidement les médicaments par rapport à des individus jeunes. Le risque de somnolence sur une longue durée, et notamment le matin, est beaucoup plus important. Ces effets sont accompagnés d'un risque de chute plus élevé avec possibilité de fractures. La prise d'hypnotique peut, en conséquence, diminuer la qualité de vie, augmenter les séjours à l'hôpital et favoriser le passage d'une personne âgée autonome vers un individu dépendant. Aucun médicament n'est indiqué sur le long terme dans les insomnies chroniques. La mélatonine pourrait donc pallier ce manque dans notre arsenal thérapeutique, tout en étant accompagné de mesures hygiéno-diététiques.<sup>1-6</sup>

En quelques années, la mélatonine s'est introduite dans de nombreux compléments alimentaires. En 2021, plus de quarante marques possèdent au minimum un complément alimentaire à base de mélatonine. L'hormone est souvent déclinée dans plusieurs spécialités, sous forme de comprimés, gélules, tisane, spray, en libération immédiate ou prolongée. Les dosages sont compris entre 1 mg et 1,9 mg. Un dosage supérieur à 2 mg nécessite une prescription. Deux médicaments à base de mélatonine ont une autorisation sur le marché en France. Il s'agit de Circadin®, indiqué dans l'insomnie des personnes âgées et Slenyto®, utilisé dans les troubles de sommeil des enfants atteints d'autisme. L'utilisation de mélatonine est de plus en plus importante. Son absence de dépendance et d'accoutumance, vanté par les compléments alimentaires, et son côté naturelle en font un produit à la mode. Ses indications se diversifient. Certains compléments alimentaires l'utilisent pour le stress. L'European Food Safety Authority a déclaré que les compléments alimentaires à base de mélatonine pouvaient prétendre à diminuer les effets du jet lag et favoriser l'endormissement. Les autres indications tel que l'amélioration du sommeil ou la modification des rythmes de l'organisme ne peuvent pas être utilisées pour ce type de produit. Les utilisateurs et les professionnels de santé peuvent ainsi se demander si le bienfait de la mélatonine dans les compléments alimentaires est réel et sans danger. Au travers de ma thèse, nous allons apporter des éléments afin d'avoir une perception plus vaste et précise de ce sujet.<sup>1</sup>

## I. Définition de la mélatonine

La mélatonine est une hormone sécrétée par l'organisme humain en très grande partie la nuit. Cette propriété lui a donné son surnom d'« hormone du sommeil ». Son nom scientifique est la 5-méthoxy-N-acétyltryptamine. Elle a été découverte en 1958 par Aaron Lerner, dermatologiste à partir de la glande pinéale ou épiphyse de bœuf. Cette dénomination vient du rôle que joue cette hormone dans la contraction des mélanophores présents sur la peau des grenouilles soit « méla- » et du nom de son précurseur moléculaire (la sérotonine) pour la fin du mot « -tonine ». Cette hormone est présente chez de nombreux organismes différents : cyanobactéries, insectes, champignons, plantes, amphibiens, reptiles, oiseaux, mammifères... La sécrétion de mélatonine est réalisée la nuit chez tous les mammifères, qu'ils soient nocturnes ou diurnes. <sup>7,8</sup>

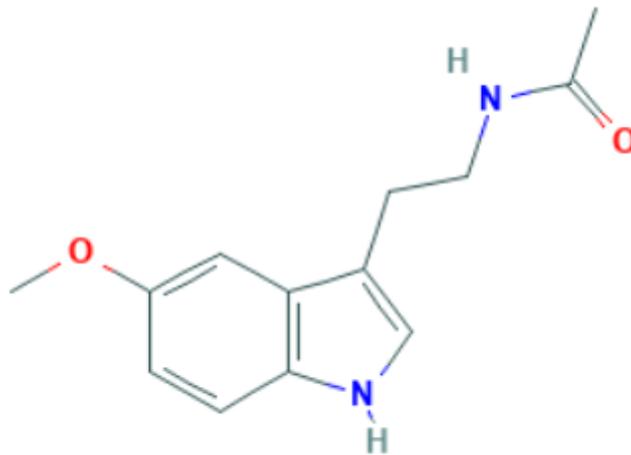


Figure 1: Structure de la mélatonine <sup>9</sup>

Sa synthèse est principalement réalisée dans la glande pinéale, une petite zone au centre du cerveau en forme de pin. Il s'agit d'une glande neuroendocrine très vascularisée pouvant déverser sa production dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR). Elle peut aussi être produite dans d'autres parties de l'organisme comme l'œil, l'intestin, la peau, les plaquettes, la moelle osseuse, bien qu'il soit considéré que les quantités de mélatonine produites dans ces zones de synthèse ne jouent pas de réel rôle d'un point de vue endocrinien. <sup>10,11</sup>

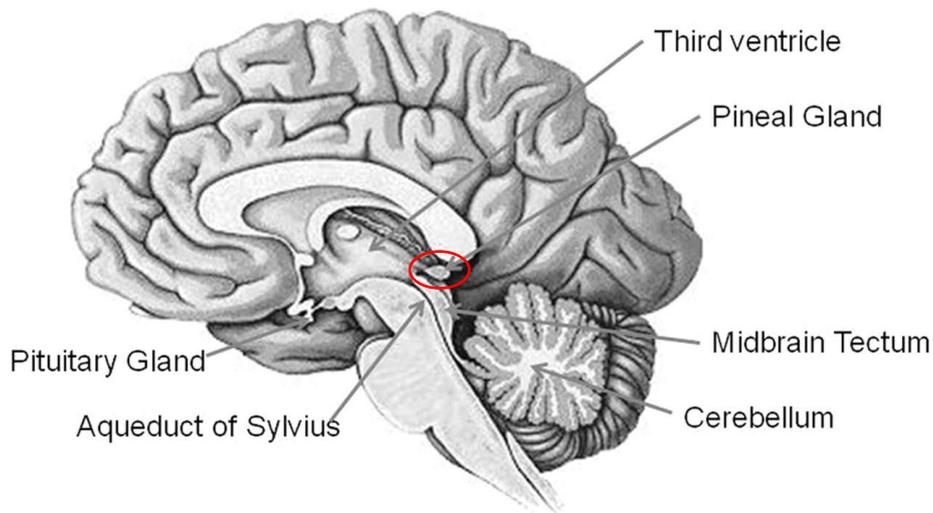


Figure 2: Schéma de la localisation de la glande pinéale dans le cerveau (entouré en rouge) <sup>12</sup>

### I.1. Synthèse de la mélatonine

La mélatonine est synthétisée à partir du tryptophane. Celui-ci est transformé en sérotonine par une suite de réactions enzymatiques ayant lieu dans notre organisme. La sérotonine est acétylée en N-acétylsérotonine dans la glande pinéale, plus précisément dans les pinéaloctes, par l'arylalkylamine-N-acétyltransférase (AA-NAT). Cet enzyme limite par sa quantité présente dans la cellule, la synthèse possible de mélatonine et est un point clé de la régulation de sa synthèse. La N-acétylsérotonine est ensuite acétylée à son tour pour donner la mélatonine par l'acetylserotonin-O-methyltransferase (ASMT) ou aussi appelé hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT). La mélatonine n'est pas stockée dans les pinéaloctes. L'hormone est directement sécrétée dans le sang où sa concentration est le reflet direct de la sécrétion par la glande pinéale. <sup>13-15</sup>

Cette synthèse est contrôlée par un rythme circadien gouverné par les noyaux suprachiasmatiques (SCN) situés dans l'hypothalamus. Cette horloge biologique interne de 24h, essentielle à la synchronisation de notre organisme avec notre environnement, participe notamment à la libération la mélatonine en fonction de la luminosité. Elle est aussi responsable de la plupart des rythmes de notre corps et régulent le cycle de la température, du cortisol... Pour se faire, les noyaux suprachiasmatiques sont reliés à la rétine par le trajet rétino-hypothalamique. La mélanopsine, un pigment présent dans les cellules ganglionnaires de la face interne de la rétine transmet l'information de lumière par un trajet neuronale à travers le système nerveux central, le tronc cérébral puis la moelle cervicale et thoracique avec une synapse au niveau des ganglions cervicaux supérieurs, où partent des fibres sympathiques pour rejoindre la glande pinéale. Les cônes absorbant le vert participent un peu à la transmission de l'information lumineuse vers le SCN. Le neurotransmetteur important de ce système est la noradrénaline, libérée des terminaisons nerveuses sympathiques ganglionnaires dans la glande pinéale. La sécrétion de mélatonine est bloquée par inhibition de la libération de noradrénaline lorsque la lumière est perçue par la rétine. La lumière la plus efficace pour inhiber cette

production se situe autour de 480 nm, dans le bleu, où la mélanopsine possède un spectre d'absorption. Lorsque l'obscurité se met en place en fin d'après-midi, les récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques de la glande pinéale sont activés par arrivée de noradrénaline. Ce neurotransmetteur active l'adénylate cyclase intracellulaire et augmente l'AMP cyclique ou AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Cette cascade intracellulaire stimule la production des enzymes impliquées dans la synthèse de la mélatonine, notamment l'AA-NAT. La noradrénaline est nécessaire pour maintenir activité de l'AA-NAT. Des neurotransmetteurs peptidiques sont aussi impliqués dans la transmission du message jusqu'à la glande pinéale.  
10,11,16-18

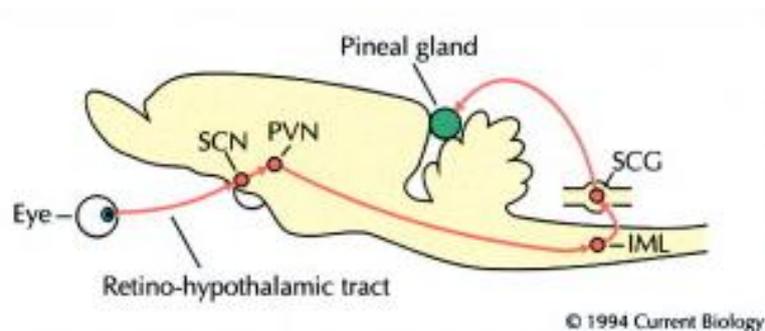


Figure 3: Schéma du trajet rétino-hypothalamique (SCN : noyau suprachiasmatique, PVN : noyaux paraventriculaires hypothalamiques, IML : moelle épinière cervical, SCG : ganglion cervical supérieure)<sup>13</sup>

L'exposition à la lumière entraîne des réactions différentes sur la sécrétion de la mélatonine selon le moment où elle intervient, l'intensité, le spectre de la lumière et la durée de la luminosité. La présence de lumière pendant la phase habituelle d'obscurité entraîne une diminution de la sécrétion de mélatonine voire une inhibition complète. Elle reprendra son schéma habituel une fois la source de luminosité éteinte. La présence de lumière entre minuit et quatre heures du matin entraîne une inhibition de la mélatonine pendant la durée de l'exposition. La faible intensité lumineuse des appareils numériques agit sur la sécrétion de mélatonine et sur l'horloge circadienne en la retardant. Ce retard peut entraîner un manque de sommeil. S'il est réalisé sur une longue durée, un alignement incorrect entre les rythmes circadiens et le temps social peut se mettre en place. Ce trouble est appelé « jet lag social ».<sup>19,20</sup>

La sécrétion de mélatonine commence vers 21 heures, soit deux heures environ avant le coucher, pour augmenter jusqu'à 2-3 heures du matin où elle forme un pic. Cette production dure au total 8 à 10 heures. Elle commence à disparaître vers 8 heures du matin. Le taux sanguin entre chaque individu est très variable et peut être multiplié par 10 entre deux personnes. Le pic nocturne de concentration est compris entre 30 et 120 pg/mL. En journée, la concentration en mélatonine est comprise entre 10 et 20 pg/mL. Certains individus ne sécrètent que très peu de mélatonine sans exprimer de problèmes de santé aigus à court terme comme l'insomnie. Les conséquences sur le long terme d'une faible sécrétion de l'hormone sont encore inconnues. Mais la sécrétion de mélatonine chez un individu n'est pas différente d'un jour à l'autre. La concentration et le moment du pic de production sont similaires toutes les nuits pour chaque personne. La sécrétion de l'hormone possède donc une forte reproductibilité intra-individuelle. D'un individu à un autre, la concentration en mélatonine peut fortement varier. Elle peut être

dix fois ou même vingt fois plus importante chez une personne par rapport à une autre. La mélatonine dispose ainsi d'une forte variabilité individuelle.<sup>7,10,11,16</sup>

La synthèse de mélatonine varie tout au long de la vie, de la naissance à la mort. Lors de la vie fœtale, la mélatonine aide au neurodéveloppement. Cette hormone agit en coordonnant le développement des tissus et des organes, notamment pour le tissu neuronal. Elle aide à la plasticité neuronale et à la mise en place des systèmes métaboliques, cardio-vasculaire et immunitaire. Son rôle final semble être de préparer le futur nouveau-né à son environnement grâce à une « réponse biologique anticipée ». Le fœtus ne produit pas de mélatonine. La sécrétion maternelle passe le placenta et exerce des effets circadiens sur le futur bébé. La concentration de mélatonine augmente progressivement tout au long de la grossesse pour ensuite revenir à sa concentration normale après l'accouchement. Chez le nouveau-né sa production est faible voire quasi nulle de la naissance jusqu'à trois mois de vie. La mélatonine passe dans le lait maternel en suivant le modèle de sécrétion maternelle avec une présence résiduelle en journée et un pic nocturne. Or l'enfant qui n'est pas allaité ne reçoit pas de mélatonine dans le lait maternisé. Aucune étude ne semble, par contre, avoir été conduite à ce jour afin de préciser l'impact du type d'allaitement sur la mise en place des cycles de sécrétion de mélatonine chez l'enfant. A partir de 3 mois, la sécrétion de mélatonine augmente et commence à suivre un rythme circadien normal. L'instauration de ce cycle correspond au moment où l'enfant met en place un épisode nocturne majeur en restant de plus en plus éveillé dans la journée. La concentration en mélatonine est à son maximum entre 4 et 7 ans puis elle diminuera lentement jusqu'à la fin de la vie. Les personnes âgées ont un taux d'hormone plus faible que les jeunes adultes. Après 40 ans, la production de mélatonine peut diminuer de 60%. La sécrétion de l'hormone continue de s'abaisser tout au long de la vie pour atteindre 20% de la concentration retrouvée chez le jeune adulte. Le rythme devient plus flou avec l'âge et avance plus vers le début de la soirée. La réduction de la quantité de mélatonine retrouvée dans l'organisme est essentiellement réalisée sur la partie nocturne. En revanche, la concentration diurne reste stable tout au long de la vie. La production de mélatonine semble plus importante chez la femme que chez l'homme de la puberté jusqu'à la fin de la vie. Cette production de mélatonine peut être altérée avec de nombreuses pathologies. Par exemple, les personnes âgées atteintes de troubles neurodégénératifs présentent souvent une concentration en mélatonine abaissée en comparaison avec des individus du même âge mais ne présentant pas ce type de pathologie. Dans ces pathologies, l'altération de la sécrétion de mélatonine peut être liée à une dégénérescence du SCN, associée à l'altération d'autres tissus cérébraux. D'autres pathologies ou troubles abaissent le taux de mélatonine circulant sans pour autant impacter le système nerveux centrale (SNC) ou la glande pinéale directement, comme par exemple, le diabète de type 2, certaines formes de douleur chroniques et certains types de cancer.<sup>7,8,11,18,21,22</sup>

## I.2. Les récepteurs à la mélatonine et mécanismes d'action généraux

La mélatonine agit par 3 types de récepteurs spécifiques : MT1, MT2 et MT3. MT1 et MT2 sont des récepteurs couplés aux protéines G. MT1 est composé de 350 acides aminés et a une forte affinité pour la mélatonine. La liaison avec son ligand entraîne l'inhibition : 1) de la synthèse d'AMP cyclique, 2) de la voie de la protéine kinase et 3) de la phosphorylation de CREB (cAMP response element-binding protein). D'expression ubiquitaire, ce récepteur est présent au niveau des noyaux suprachiasmatiques, de l'hippocampe, du cervelet, du cortex préfrontal, du putamen, de la substance noire, des amygdales, de la rétine, des ovaires ou des testicules, de la glande mammaire, des vaisseaux sanguins coronaires, de l'aorte, du foie, des reins, de la peau et sur les cellules du système immunitaire. MT2 est quant à lui composé de 362 acides aminés et possède une affinité plus faible envers la mélatonine que MT1. La liaison de son ligand entraîne l'inhibition de la formation d'AMP cyclique, la formation de GMP cyclique ou GMPc (guanosine monophosphate cyclique) et l'activation de la protéine kinase C. Le récepteur MT2 permet de diminuer la libération de dopamine au niveau de la rétine. MT2 est moins réparti dans le corps et se situe principalement dans le cerveau, dont le cervelet, l'hippocampe, la rétine. Il est présent dans les poumons, le tissu cardiaque, l'aorte, le duodénum et les adipocytes. La densité de MT2 est plus faible dans le SCN en comparaison avec MT1. Le récepteur MT3 ressemble au site actif de la quinone réductase 2, une enzyme antioxydante appartenant à la famille des quinone-réductases. Son rôle n'est pas totalement compris. Les récepteurs MT1 et MT2 exercent leurs fonctions sous forme de monomères mais aussi d'homomères ou hétérodimères. Ils sont reliés à des protéines hétérodimériques Gi/Go et G9/11. Ces protéines G interagissent avec des enzymes de signalisation intracellulaire comme l'adénylate cyclase, la phospholipase A<sub>2</sub>, la phospholipase C, mais également avec les canaux calciques et potassiques présents à la surface membranaire des cellules. Leur action biologique est souvent associée à une inhibition de la synthèse d'AMPc et de GMPc.<sup>8,10,23,24</sup>

Un récepteur orphelin a aussi été identifié en lien avec la mélatonine. Il s'agit du « récepteur relié à la mélatonine » ou GPR50. Il peut faire varier le signal transmis par l'hormone. Son action biologique nécessite une hétéro-dimérisation avec MT1.<sup>24</sup>

Hydrophile et lipophile, la mélatonine peut passer la membrane cellulaire sans l'aide de transporteur. Elle peut ainsi interagir avec des récepteurs hormonaux intracellulaires, dont le récepteur hormonal nucléaire orphelin relié aux rétinoïdes  $\alpha$  (RZR/ROR $\alpha$ ) et  $\beta$  (ROR $\beta$ ) et certaines protéines intracellulaires comme la calmoduline, les protéines associées à la tubuline. Les récepteurs ROR $\alpha$  et  $\beta$  sont distribués largement dans tout l'organisme. Par exemple, ROR $\alpha$  est retrouvé sur les lymphocytes B et T, sur les neutrophiles et les monocytes. ROR $\beta$  est présent dans le cerveau, dont la glande pinéale, la rétine et la rate en outre.<sup>16,18,23</sup>

La mélatonine peut exercer ses effets sans l'aide de récepteurs. Elle peut agir directement dans la cellule par interaction et chélation des radicaux libres grâce à sa double liaison entre des atomes de carbone dans le cycle indole. La mélatonine se lie aussi aux métaux de transition afin d'inhiber la formation de radicaux hydroxyl. Les chaînes méthoxy et amide sont aussi impliquées dans la capacité antioxydante de la mélatonine. Elle protège ainsi les lipides, les protéines et l'ADN des dommages induits par le stress oxydant, notamment dans la

mitochondrie. Nécessitant des concentrations importantes en hormone, ce mécanisme antioxydant est complété par une action de la mélatonine sur les enzymes intracellulaires du système antioxydant de la cellule. Elle est en effet connue pour stimuler la transcription et l'activité de certaines enzymes antioxydantes. Ce système semble passer par la stimulation de la protéine kinase C (PKC) et l'influx calcique dans la cellule par induction de la translocation nucléaire du facteur nucléaire de transcription Nrf1. A l'inverse, la mélatonine contrôle négativement l'action d'enzymes pro-oxydantes. Elle agit aussi sur la mitochondrie. En effet, lors de dysfonction de la mitochondrie, une accumulation de mélatonine se produit dans celle-ci. <sup>8,15,18,25,26</sup>

La mélatonine agit sur plusieurs systèmes et est très intriquée dans le rythme circadien que suit notre corps sur 24 heures. Elle est considérée comme la « représentante de la photopériode journalière et saisonnière ». Elle agit comme une hormone avec ses effets dits immédiats. Ils sont composés de son action antioxydante, de la diminution de l'AMPc et du GMPc en passant par les voies de signalisation intracellulaire de la protéine kinase A, du diacylglycérol, de l'inositol-1,4,5-triphosphate, avec l'élévation de l'activité de la protéine kinase C et de la régulation des canaux potassiques et calciques. Ces effets sont dépendants du tissu et de la voie de signalisation intracellulaire que la mélatonine emprunte. Ils sont la conséquence directe de la présence de l'hormone et sont donc présents que la nuit. Elle agit aussi de façon autocrine et paracrine dans différents tissus sécrétant la mélatonine eux-mêmes. La mélatonine utilise un mécanisme qui ne ressemble pas à celui d'une hormone. Ces effets sont nommés prospectifs. Ils sont vus en journée lorsque la mélatonine n'est plus présente. Ils sont amorcés par sa présence la nuit afin d'exercer leur action la journée, quand sa concentration est faible. L'effet prospectif proximal ou consécutif intervient au début de la matinée, tout de suite après l'interruption de la sécrétion de l'hormone. Il peut rester actif pendant quelques heures. La concentration sanguine de mélatonine est encore élevée. Cet effet consiste en l'hypersensibilisation d'une voie dans le sens inverse de l'action de la mélatonine après son arrêt de sécrétion, et ceci, par n'importe quel agoniste de la voie de signalisation. La puissance et la durée de cet effet rebond diffèrent selon le système concerné. La sensibilisation est dite temps-dépendante. Elle peut être déclenchée après 4 heures de préexposition et est maximum après 16 heures d'exposition. Cette action n'est pas dépendante de la concentration en mélatonine. La voie intracellulaire de l'adénylate cyclase impliquant l'AMPc, la phosphokinase A et CREB est impliquée dans l'hypersensibilisation par la mélatonine. Chez les souris, ce mécanisme est impliqué dans la fonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques. Il entraîne la sensibilisation de ces cellules au GLP1 (glucagon-like peptide-1) et permet l'augmentation de la sécrétion de l'insuline. Cet effet pourrait être important dans l'hyperglycémie chronique. L'hormone pourrait diminuer le stress oxydatif et stimuler l'insuline partiellement en réponse au glucose. Le deuxième effet prospectif correspond à l'effet distal ou prolongé. Il est toujours amorcé la nuit mais intervient à n'importe quel moment dans la journée. Il est remis à zéro par une nouvelle sécrétion de mélatonine. Il s'agit de l'action de la mélatonine sur la transcription ou la traduction des gènes de l'horloge circadienne, appelés gènes Clock. Elle peut aussi influencer les gènes contrôlés par les gènes Clock. Le but de ce système de contrôle est de maintenir le cycle circadien de l'organisme sur 24 heures en prenant en compte l'environnement, que ce soit la nuit ou la journée. Par exemple, la boucle de rétroaction positive

consiste en l'hétérodimérisation des protéines issues des gènes Clock et Bmal1. Le dimère fonctionne comme un facteur de transcription pour deux autres gènes de la même famille, Per (avec Per1, Per2 et Per3) et Cry (Cry1 et Cry2). Les protéines de Per et Cry se dimérisent afin d'inhiber la transcription des gènes Clock et Bmal1 pour créer la boucle de rétroaction négative. Ce cycle fonctionne ainsi sur 24 heures et la dégradation des protéines produites par les gènes Per et Cry entraîne l'apparition d'un nouveau cycle. D'autres boucles participent à la création du cycle avec divers protéines et gènes entrant en jeu. Des récepteurs nucléaires des familles REV-ERB  $\alpha$  ou  $\beta$  et ROR  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$  régulent et stabilisent le cycle cité avant. Le dimère CLOCK/BMAL1 permet la transcription des gènes de ces récepteurs. REV-ERB et ROR entrent ainsi en compétition sur l'élément de réponse ROR sur la région promoteur de Bmal1. REV-ERB inhibe la transcription alors que ROR l'entraîne. La mélatonine a donc une action aussi pendant la phase de luminosité. Son administration peut modifier les ARNm des gènes Ror $\beta$  et Rev-erb $\alpha$  et décaler l'expression de l'ARNm de Bmal1. D'autres gènes sont soumis à la production de mélatonine dont Per1, Per2 et Clock. Ces gènes régulent ainsi toutes les fonctions cellulaires et des organes pour imposer un cycle de 24 heures. L'absence de mélatonine, une diminution de sa sécrétion ou même une altération de la réponse par les récepteurs à la mélatonine entraîne un manque de rythmicité ou même une inversion du rythme de ces gènes. <sup>8,25</sup>

La mélatonine semble avoir un effet qui peut être très retardé. Cette action est nommée « programmation adaptative prédictive circadienne maternelle ». La production de cette hormone et sa distribution chez le fœtus pendant la grossesse engendre une adaptation du futur bébé aux cycles jours/nuit et aux saisons. Elle peut même influencer le début de la puberté.<sup>8</sup>

### I.3. Pharmacocinétique de la mélatonine par voie orale

La mélatonine présente une demi-vie d'environ 30 à 35 minutes. Sa biodisponibilité est faible et varie fortement d'un individu à un autre, en partie due à un fort effet de premier passage hépatique. La concentration plasmatique maximale apparaît environ 60 minutes après la prise par voie orale. Comme dit précédemment, cette molécule est amphiphile. Cette propriété facilite son passage dans les cellules mais aussi à travers la barrière hémato-encéphalique. Elle est métabolisée à 90% par le foie où elle subit principalement une hydroxylation en 6OH-mélatonine. Cette métabolisation se fait à l'aide des cytochrome P450, notamment les isoenzymes CYP1A2 et CYP1A1. Le cytochrome CYP1A2 possède un polymorphisme avec des métaboliseurs rapides et lents de ce cytochrome. Cette propriété peut contribuer à la variabilité interindividuelle de la sécrétion de la mélatonine. Des médicaments peuvent aussi intervenir au niveau de ces cytochromes et augmenter les concentrations sériques de l'hormone par inhibition du métabolisme, comme par exemple la caféine. D'autres médicaments peuvent diminuer sa distribution par une accélération de son métabolisme, par exemple, avec les produits contenus dans la cigarette. Elle est ensuite conjuguée principalement avec l'acide sulfurique par la sulfotransférase et parfois avec l'acide glucuronique par l'UDP-glucuronosulfotransférase pour être excrétée dans les urines. Son métabolite principal est le 6-sulfatoxy-mélatonine. Il est souvent utilisé dans l'évaluation de la sécrétion de mélatonine. Il n'est pas

actif en termes d'actions dans l'organisme. En effet, il reflète la production de mélatonine par la glande pinéale par sa mesure dans les urines ou encore dans la salive. Une autre voie de métabolisation est présente dans le cerveau. La mélatonine y est oxydée en N1-acétyl-N2-formul-5-méthoxykynuramine (AFMK) puis en N-acétyl-5-méthoxykynuramine (AMK) qui possèdent comme l'hormone de base des propriétés antioxydantes contre les radicaux libres. La mélatonine peut subir une métabolisation non enzymatique par les radicaux libres ou par les autres oxydants.<sup>7,8,10,11,27</sup>

La régulation de la sécrétion de mélatonine peut être perturbée par la présence de certains médicaments. Par exemple, les bêta-bloquants peuvent interagir sur les récepteurs adrénergiques de la voie sympathique de régulation de la mélatonine et bloquer sa production. Le métoprolol provoque ainsi une diminution de la sécrétion nocturne de cette hormone après un mois de traitement avec des répercussions cliniques : cauchemars, hallucinations... Cet effet n'est pas observé avec l'aténolol ou le propranolol. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les antidépresseurs tricycliques ont tendance à augmenter la production de mélatonine par augmentation de l'activité d'une enzyme responsable de la synthèse de mélatonine, la NAT. Les anti-inflammatoires dont l'aspirine et l'ibuprofène ainsi que le paracétamol ont une action inhibitrice sur la production de mélatonine. Le temps passé réveiller augmente et l'efficacité du sommeil semble diminuer. Ces médicaments pourraient agir sur les prostaglandines inductrices du sommeil. L'alprazolam, une benzodiazépine anxiolytique diminue la sécrétion de mélatonine par une action directe sur les récepteurs GABA de la glande pinéale comme le valproate de sodium qui renforce la transmission GABAergique. Les médicaments peuvent être donc une source d'insomnie et la mélatonine la solution à ce problème.<sup>7,13,28</sup>

Dans des conditions pathologiques, la sécrétion de mélatonine peut être augmentée ou diminuée comme toutes les hormones. Il est possible d'avoir une hypomélatoninémie primaire, c'est-à-dire sans cause particulière ou secondaire, à cause de facteurs environnementaux dont la présence de lumière la nuit ou de maladies. Ce syndrome entraîne une diminution du pic nocturne ou de la concentration totale de mélatonine en comparaison avec des personnes du même âge et du même sexe. Lorsqu'elle est primaire, l'hypomélatoninémie est liée à des éléments déficitaires de la glande pinéale ou de son innervation ou encore de sa formation embryonnaire. Les symptômes associés sont souvent en lien avec la pathologie sous-jacente dans l'hypomélatoninémie secondaire, pouvant être des troubles circadiens ou du sommeil. Le risque d'apparition d'autres maladies est augmenté dans les cas d'hypomélatoninémie secondaire, notamment, pour l'hypertension artérielle, l'insulino-résistance et l'intolérance au glucose, le diabète de type 2, les dyslipidémies, l'obésité, le syndrome métabolique, le cancer du sein et de la prostate. La prise de mélatonine exogène pourrait apporter un bénéfice chez les personnes atteintes ces affections. L'hypermélatoninémie est rare. Elle est souvent associée à d'autres maladies, comme par exemple, l'hypogonadisme hypogonadotrophique, l'anorexie nerveuse ou le syndrome des ovaires polykystiques. Elle peut aussi être liée à la prise de médicaments. Une hypersécrétion liée à une tumeur n'entraîne pas de signes cliniques spécifiques. Enfin, la glande pinéale n'est pas nécessaire à la vie. Lorsqu'elle a été excisée chirurgicalement, les effets de sa disparition ne sont pas nets à cause d'une présence résiduelle possible de cet organe et des lésions de localisation proche de la glande pinéale pouvant être responsables de phénomènes qu'on pourrait interpréter comme dus au manque de la glande

pinéale. C'est pourquoi ces effets sont moins clairs et moins faciles à définir que les hormones classiques de l'organisme. Les patients avec pinéalectomie ont quelques symptômes similaires : céphalée hémi-crânienne, céphalée orbitale unilatérale avec ou sans troubles de la vision, somnolence en journée, rythme circadien de 24 heures altéré, diminution du temps total de sommeil, réveils nocturnes, faible qualité de sommeil, troubles de l'humeur, convulsions, hallucinations visuelles ou auditives. En plus d'une augmentation ou d'une diminution de la sécrétion, des modifications génétiques des récepteurs peuvent apparaître, créant un polymorphisme. Cette modification peut entraîner une réponse inappropriée des récepteurs. L'organisme ne sera pas adapté correctement par rapport à l'environnement. <sup>7,8,10,25</sup>

La mélatonine n'est pas une hormone comme les autres. Elle n'obéit pas aux règles partagées par la plupart des molécules exerçant des fonctions endocriniennes. Elle n'est par exemple pas soumise à un rétrocontrôle négatif. Ainsi, la prise de mélatonine sur plusieurs mois n'entraîne pas d'atrophie de la glande pinéale et n'arrête pas la sécrétion endogène. <sup>7,8,10,25</sup>

## II. La mélatonine et le sommeil

La plus grande partie des médicaments et des compléments alimentaires à base de mélatonine ont comme indication les troubles du sommeil, particulièrement les problèmes d'endormissement.

Son rôle dans la régulation de l'endormissement et de la qualité de sommeil est encore incomplet. Alors que les études animales ont montré clairement des effets inducteurs du sommeil de cette hormone, les études réalisées chez l'Homme et portant sur une gamme étendue de concentration (parfois bien supérieures aux niveaux physiologiques) produisent seulement des sensations de fatigue ou de sédation. De nombreux chercheurs en ont conclu que la mélatonine était seulement impliquée de façon minimale dans la régulation du sommeil. Mais, ce point de vue change depuis quelques années. Les effets inducteurs de sommeil de la mélatonine sont temps-dépendants et maximaux quand la prise exogène est administrée avec des niveaux endogènes faibles. <sup>28</sup>

La diminution de mélatonine nocturne est souvent associée à des difficultés de sommeil. Les enfants atteints de craniopharyngiome et ayant subi une intervention chirurgicale possède un déficit en mélatonine. Ce manque est associé à une somnolence ou un endormissement en journée et des réveils nocturnes. Des perturbations des rythmes circadiens peuvent contribuer à ces problèmes mais ne les expliquent pas dans leur intégralité. Des études avec l'actographe, un système mesurant les temps des différentes activités d'une personne sur une journée confirme ce fait. Des résultats similaires sont observés chez des patients pinéalectomisés. <sup>18,29</sup>

## II.1. Action soporifique

Ces effets de la mélatonine sont souvent nommés « soporifiques » et pas hypnotiques. D'après Wirz-Justic et Armstrong dans une lettre au « Journal of Sleep Research », un hypnotique « provoque de la somnolence et facilite le début et le maintien d'un sommeil ressemblant au sommeil naturel au niveau de ces caractéristiques de l'encéphalogramme et la personne le prenant peut-être stimuler facilement ». Or, la volonté de rester éveillé ainsi qu'une position verticale ou la présence de lumière diminuent voire annulent les conséquences de la prise de mélatonine. Si le stimulus qui empêche le sommeil disparaît et que la mélatonine exogène est toujours présente dans le sang, sa capacité à favoriser un endormissement plus rapide sera restaurée. De plus, la production de mélatonine la nuit est indépendante du sommeil. Que la personne s'endorme la nuit ou reste éveillée, la sécrétion de mélatonine aura lieu. L'action hypnotique de la mélatonine a été comparée à celle de différentes benzodiazépines. L'administration de 6 mg de mélatonine dans la journée entraîne des effets hypnotiques similaires à 0,125 de triazolam. Le comportement obtenu avec la mélatonine est donc plus proche d'une vigilance calme, présente avant l'initiation du sommeil. L'administration de mélatonine n'entraîne pas ou peu de modifications dans l'architecture du sommeil. Une dose plus importante (supérieure à 5 mg) semble impacter légèrement l'architecture du sommeil. Les effets de la mélatonine restent légers. D'après des études par encéphalographie, ils ne jouent pas sur le sommeil lent profond ou l'activité delta, qui sont impactés par les benzodiazépines. De très fortes doses de mélatonine ont pu dans certaines études montrer un effet hypnotique avec des résultats ressemblant aux benzodiazépines. D'autres études n'ont pas pu retrouver cet effet. Certains auteurs expliquent cette discordance de résultats par une interaction directe ou indirecte avec d'autres récepteurs comme le récepteur GABA. En effet, chez le rat, l'effet hypnotique de la mélatonine a prouvé passer par les récepteurs GABA<sub>A</sub>. Chez l'Homme, l'action de cette hormone n'est pas antagonisée par le flumazénil, l'antidote des benzodiazépines qui agit sur le site d'action du récepteur GABA<sub>A</sub> de ces hypnotiques.<sup>10,16,21,30</sup>

L'altération des fonctions cognitives est possible comme le montre les études utilisant l'imagerie fonctionnelle et les études sur la mesure d'une variation selon les doses chez les Hommes, singes et poisson-zèbres, même si son impact est plus faible que celle des hypnotiques. Cet effet ne semble pas ou peu présent avec les doses physiologiques qui conservent l'effet promoteur du sommeil. La prise de mélatonine chez des individus en bonne santé dans l'après-midi ou en début de soirée entraîne des sensations subjectives de type fatigue, manque d'énergie, somnolence ou envie de s'endormir avec un allongement du temps de réaction. Ces perceptions ont été confirmées par des études avec imagerie fonctionnelle. Lors d'un travail de recherche visuelle ou d'écoute passive de musique, certaines zones du cerveau (respectivement aspect rostro-médial du cortex occipital et le cortex auditif droit et gauche) ont une activité diminuée après la prise de mélatonine en comparaison avec un placebo. Le cortex occipital est impliqué dans le champ visuel périphérique. Le cortex pariétal et l'hypothalamus n'ont pas montré de changements d'activité cérébrale sur l'IRM, or ces deux aires restent importantes dans la vision. La mélatonine n'agit donc pas sur toutes les structures impliquées dans la vision. Ces modifications de l'IRM ont été comparées avec celles entraînées par le manque de sommeil et le sommeil simple. Les altérations de l'IRM entraînées par la prise de

mélatonine sont similaires aux changements trouvés lors d'un sommeil normal. Les recherches effectuées à l'aide d'un encéphalogramme conduisent à la même conclusion. La mélatonine permet d'obtenir un état proche du sommeil sans le déclencher forcément. Les personnes ayant effectuées les différents travaux demandés sont restées éveillées pendant toute la durée de l'étude. Une autre action de la mélatonine se rapproche de l'activité du cerveau pendant le sommeil : l'augmentation de l'activité du parahippocampe gauche lors d'une action de mémoire. Cet effet n'est pas corrélé à la fatigue ou la somnolence ressentie par les sujets après la prise de mélatonine. Il serait donc indépendant de l'augmentation de la somnolence. La mélatonine peut ainsi limiter l'activation de certaines zones du cerveau pour limiter les signaux de l'environnement. Toutes ces altérations sont corrélées avec les sensations subjectives des sujets sur la fatigue et la somnolence. Les changements d'activité cérébrale dans ces zones peuvent donc être des manifestations de la fatigue ou de la somnolence. Tous ces effets semblent entraîner le sujet vers le sommeil ou « ouvrir les portes du sommeil ». La présence de projections nerveuses des noyaux suprachiasmatiques vers l'aire pré-optique ventrolatérale ayant pour rôle une inhibition des systèmes d'éveil est un argument en faveur de cette théorie.  
10,13,21,31

Les effets de promotion du sommeil de la mélatonine sont dépendants du temps d'administration. Les conséquences cliniques de la prise de l'hormone sont différentes si elle est administrée en journée, lorsque que la concentration de mélatonine endogène est faible ou la nuit, juste avant le coucher, lorsque le taux endogène est déjà élevé. L'action de la mélatonine est aussi différente selon l'heure de prise avec une augmentation de l'effet vers le début de soirée, jusqu'à environ 21h. Ainsi l'administration de mélatonine à 21 heures est plus efficace et montrera plus d'effets qu'à 14 heures. Lors d'une étude avec administration de 5 mg de mélatonine à 12h, 17h, 19h ou 21h, la prédisposition au sommeil a été augmentée à chaque temps d'administration mais l'arrivée de l'effet est plus rapide avec une administration plus tardive. La latence d'effet maximal est de 3h40 à 12h et de seulement 1h à 21h. Des doses physiologiques entraînent aussi une diminution de la latence d'endormissement en soirée. Les doses de mélatonine utilisées dans les études sont très variées. Les faibles doses sont comprises entre 0,1 mg et 0,3 mg et entraînent des concentrations physiologiques, c'est-à-dire, correspondant à des taux normaux de mélatonine la nuit. Des petites doses d'hormones entraînent des effets plus subtils mais toujours avec une diminution de la latence d'endormissement. Les doses plus fortes sont considérées comme pharmacologiques, et entraînent des concentrations beaucoup plus importantes que celles du pic nocturne physiologique. L'effet de la mélatonine reste plus faible que l'effet des médicaments hypnotiques disponibles aux doses recommandées mais son administration est intéressante pour les troubles du sommeil mineurs.  
10,21,28,31,32

L'administration de mélatonine la nuit, au moment du coucher, montre une action soporifique différente selon les études avec souvent moins d'effet voire aucun effet. Si la mélatonine endogène a déjà commencé à être élevée dans le sang, la mélatonine exogène entraîne peu de conséquences sur le sommeil. Les faibles doses pharmacologiques, entre 1 et 5 mg ne présentent pas d'effets lorsque la prise est dans la période de production interne de l'hormone, vers 22h45. La plupart des auteurs d'études ne montrant pas d'effet sur le sommeil avec une administration au coucher ont conclu que la mélatonine endogène était déjà présente.<sup>30</sup>

La mélatonine a été étudiée pour certains problèmes spécifiques du sommeil. Par exemple, elle a été examinée dans le trouble du comportement en sommeil paradoxal. Il s'agit d'une altération dans le sommeil paradoxale pendant laquelle les patients peuvent parler, gesticuler, sauter du lit, frapper ou avoir d'autres comportements violents. Le risque de blessure pour le patient ou son conjoint est élevé. Ce trouble apparaît entre 40 et 70 ans. Il pourrait venir d'un dysfonctionnement du tronc cérébral. Il peut être idiopathique, c'est-à-dire ne pas avoir de cause sous-jacente, ou bien être lié à une neurodégénérescence comme c'est le cas dans la maladie de Parkinson, par exemple. Le traitement de référence est le clonazépam, une benzodiazépine. Cependant, cette molécule n'est pas dénuée d'effets indésirables, notamment chez les personnes âgées et les personnes avec une apnée du sommeil. Elle peut entraîner des chutes à cause de somnolences, vertiges et elle a un effet dépressif sur la respiration. Des études ont donc examiné les effets de la mélatonine comme traitement de substitution au clonazépam. Celles-ci ont été réalisées à l'aide de cohortes de faibles effectifs, de moins d'une dizaine à une trentaine de patients. Elles montrent un effet bénéfique de la mélatonine. Cette hormone diminue le temps de sommeil où peuvent se produire ses gestes anormaux. Ces périodes deviennent ainsi moins fréquentes. Elle diminue aussi le score de sévérité subjectif de la maladie pour le malade et son conjoint. Les cris dans le sommeil, les chutes du lit, les griffures, les ecchymoses, les fractures sont moins fréquentes. Ces résultats sont réalisés sur des populations faibles et idéales, il est encore difficile de les extrapoler à une population générale sur cette pathologie. La mélatonine semble une alternative possible à la clonazépam dans le traitement du trouble du comportement en sommeil paradoxal, notamment pour les personnes pour lesquelles la clonazépam n'est pas supporté ou adapté au vu de leur âge ou maladies. Elle présente surtout un réel avantage en termes d'effets indésirables par rapport aux benzodiazépines.<sup>33</sup>

Pour ne pas confondre avec l'effet sur le rythme circadien de la mélatonine, l'administration de mélatonine dans le but d'obtenir un effet soporifique doit se faire 30 minutes à une heure avant le coucher et à de fortes doses. L'administration à des fins de décalage du rythme sommeil-éveil erroné des patients se fait 2 à 6 heures avant le coucher et à des doses faibles, moins de 1 mg.<sup>34</sup>

L'administration en journée de mélatonine a entraîné une diminution du temps d'endormissement et une amélioration de la qualité du sommeil que ce soit à des doses physiologiques ou pharmacologiques. Ces effets ne sont pas considérés comme dose-dépendant, l'administration d'une forte dose de mélatonine ne diminue pas plus la latence d'endormissement ou n'améliore pas plus la qualité du sommeil. L'effet dose-dépendant est toujours présent avec l'administration d'une substance biologique mais le type de dose-dépendance peut varier. C'est le cas pour la mélatonine. La dose-dépendance n'est présente seulement qu'avec des doses physiologiques. Les auteurs des études sur la dose-dépendance concluent à une saturation rapide ou à un phénomène de seuil, variant en fonction des individus. En effet, certaines personnes ne semblent pas répondre à la mélatonine.<sup>16,21,28</sup>

Cet effet soporifique a ses limites. En effet, chez les animaux, les résultats étaient contradictoires. Les animaux utilisés dans les travaux sont souvent des rats, or ces animaux sont nocturnes contrairement aux Hommes qui sont diurnes. Des études chez des macaques diurnes, avec des processus de sommeil similaires à l'Homme ont montré une initiation de

l'endormissement significativement plus rapide, avec une absence d'effet dose après que les doses physiologiques soient dépassées. D'autres études sur le poisson-zèbre et sur des oiseaux diurnes ont permis de montrer que la mélatonine induit le sommeil. Cet effet est donc caractéristique des espèces diurnes et n'est pas propre à l'Homme. La mélatonine peut être vue plutôt comme « l'hormone de l'obscurité » qui entraîne les comportements propres à chaque espèce liée à la nuit. <sup>21,30</sup>

## II.2. Actions de la mélatonine sur le sommeil

La mélatonine agirait par ces récepteurs spécifiques MT1 et/ou MT2. En effet, les études sur les animaux ont utilisé le luzindole, un antagoniste spécifique des récepteurs à la mélatonine qui a inhibé l'action sur le sommeil. La promotion du sommeil est bien réalisée par l'intermédiaire un ou plusieurs sous-types des récepteurs spécifiques à la mélatonine. L'absence de ligand spécifique à chaque sous-type de récepteurs ne permet pas de déterminer si les effets sur le sommeil sont liés à l'un des deux ou bien les deux. Une étude sur les poissons-zèbres a suggéré que les récepteurs MT1 seraient les plus impliqués. Des souris « knockout » MT1 ou MT2 ont permis de tirer des premières conclusions sur le rôle des récepteurs de la mélatonine. Les souris sont dépourvues d'un des types de récepteurs par modification génétique. Les récepteurs MT1 semblent être engagés dans l'apparition des épisodes de sommeil REM et les récepteurs MT2 pour les épisodes non-REM. Le sommeil REM (rapid eye movement) est le sommeil paradoxal où les rêves apparaissent. L'activité de MT2 dans cette indication est liée à leur présence sur les neurones réticulaires hypothalamiques. D'autres structures du cerveau permettent d'aider à l'apparition de l'endormissement, notamment l'hypothalamus qui poursuit l'effet par les récepteurs MT1 en répondant comme un interrupteur marche-arrêt. Les voies du sommeil dont se sert la mélatonine pour favoriser l'endormissement implique le noyau préoptique ventrolatéral. <sup>8,18,21</sup>

Le noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus a été considéré rapidement impliquer dans les répercussions de la mélatonine par sa densité en récepteurs à l'hormone. L'activité des neurones du SCN se fait principalement la journée. L'administration de mélatonine entraîne une inhibition de l'activité métabolique du SCN et de l'activation des neurones. Il a donc été suggéré que la mélatonine exerce ces effets par inhibition du SCN. Mais chez les animaux nocturnes, le SCN possède une activité sur le même cycle : fonctionnement des neurones la journée et repos la nuit. Les auteurs ayant découvert ce phénomène suggèrent que le message sommeil ou activité arrive déjà tout prêt au SCN. Cette aire du cerveau n'est pas la seule agissant dans le but d'initier le sommeil. Le thalamus favorise les fuseaux du sommeil dans le but de l'endormissement. <sup>18,21</sup>

La mélatonine entraîne souvent une diminution de la température corporelle en plus de ces effets sur le sommeil. La température centrale diminue normalement la nuit par perte de chaleur notamment au niveau des extrémités et par réduction de la production de chaleur. Grâce aux récepteurs MT1 et MT2 présents au niveau des vaisseaux sanguins cardiaques et périphériques, la mélatonine entraîne une vasodilatation. Elle possède d'après les études sur les Hommes un

effet hypothermique. Cet effet peut être réalisé à l'aide de la vasodilatation des vaisseaux sanguins pour favoriser la perte de chaleur. Ce phénomène est impliqué par exemple dans la régulation de la température du corps lors du sommeil. Le lien entre ces effets différents de la mélatonine n'est pourtant pas démontré. En effet, certaines études, même avec 10 mg de mélatonine ne trouve pas de changement dans la température corporelle. De plus, l'effet de promotion du sommeil est beaucoup plus rapide que la perte de température qui n'apparaît qu'après le premier effet. Si la baisse de température intervenait dans l'effet inducteur de sommeil, il apparaîtrait avant celui-ci. La mélatonine pourrait agir tout simplement sur le rythme circadien de la température corporelle.<sup>16,21,30</sup>

### III.3. Les insomnies et troubles primaires du sommeil

Les insomnies et les troubles du sommeil sont très fréquents. L'insomnie consiste en la plainte du patient d'initier le sommeil ou de maintenir celui-ci, ou même d'avoir un sommeil de mauvaise qualité. Le sommeil n'est ainsi pas assez réparateur et peut entraîner des symptômes dans la journée, comme une somnolence, des difficultés de concentration...<sup>35</sup>

Certaines études sur l'insomnie montrent des taux diminués de mélatonine chez les patients insomniaques alors que d'autres études ne trouvent pas de lien. Les niveaux de mélatonine sont très variables d'une personne à une autre que pour prouver un véritable lien entre une diminution de l'hormone et l'insomnie, les concentrations en hormone devraient être mesurées avant et après début de l'insomnie. Or aucune étude de ce genre n'a pu être réalisée. De nombreux chercheurs pensent que la diminution endogène de mélatonine pourrait être un facteur favorisant les pathologies du sommeil.<sup>21</sup>

Dans les troubles primaires du sommeil, la mélatonine favorise l'endormissement. Les troubles primaires du sommeil sont composés de tous les problèmes de sommeil, de l'endormissement au maintien du sommeil qui ne sont pas la conséquence d'autres maladies métaboliques ou psychiatriques. Ils sont plus fréquents chez les personnes âgées. La latence d'endormissement est diminuée pour les patients atteints de ces problèmes d'environ 5 à 11 minutes après administration de mélatonine. Il s'agit du temps nécessaire entre le moment du coucher et l'endormissement. L'amélioration de l'endormissement ne semble pas suffisante pour avoir des conséquences cliniques. En comparaison les benzodiazépines diminuent de 10 à 20 minutes le temps d'endormissement dans les troubles primaires du sommeil et les hypnotiques autre que les benzodiazépines de 12 à 17 minutes. La mélatonine diminue moins fortement la latence d'endormissement mais son effet perdure dans le temps, contrairement aux hypnotiques sur le marché. Elle ne développe semblablement pas de tolérance avec une durée importante et/ou une dose plus forte. Les doses plus importantes et un temps d'utilisation plus long semblent même améliorer un peu plus la latence d'endormissement et le temps de sommeil total. Lors du syndrome de phase de sommeil retardé, un trouble du sommeil primaire particulier lié à une perturbation du rythme circadien, la mélatonine améliore le temps d'endormissement de 22 à 38 minutes. Le bénéfice devient cliniquement important. L'action sur le rythme circadien aide à une action sur l'endormissement. La mélatonine ne semble pas améliorée seulement

l'endormissement. Le temps total de sommeil, considéré comme la quantité de temps où la personne est endormie par rapport au temps total passé dans le lit, est aussi augmenté d'environ 8 minutes sur des mesures subjectives. Certaines études n'ont pas réussi à prouver un effet significatif mais elles ont comme point commun de percevoir la mélatonine comme bénéfique dans les troubles du sommeil. Ce paramètre peut être amplifié avec une durée de traitement plus longue ou des doses de mélatonine plus importantes. La qualité du sommeil est aussi améliorée avec la prise de mélatonine. Les mesures subjectives et objectives démontrent un effet bénéfique mais qui n'est pas modifié par l'élévation des posologies ou la durée de traitement. La méta-analyse de Ferracioli-Oda et al. avec le plus de sujets (1683) sur les troubles primaires du sommeil montre ces différentes actions alors que la méta-analyse de Buscemi et al., avec seulement 279 sujets ne permet pas une significativité de ces paramètres. Les paramètres mesurés par la dernière étude sont proches de la significativité sans l'atteindre. Des biais sont possibles tel qu'un effectif trop faible, une population hétérogène en pathologies et en âge. Les méthodes de mesure employées dans le cadre de la conduite de ces études sont soit subjectives (agenda du sommeil avec différents questionnaires et scores), soit objectives (polysomnographie, méthode très lourde mais précise, actigraphie, méthode moins précise mais plus facile à supporter et perturbant moins le sommeil).<sup>32,36,37</sup>

La mélatonine varie en quantité et en rythmicité tout au long de notre vie. La sécrétion de cette hormone a donc été observée chez les personnes âgées, notamment lorsqu'elles sont insomniaques. De nombreuses études ont démontré une différence significative de sécrétion du métabolite urinaire principale de la mélatonine, le 6-sulfatoxymélatonine, entre des personnes âgées en bonne santé et des jeunes adultes en bonne santé. La concentration en mélatonine peut aller jusqu'à un alignement avec la concentration sanguine en journée. L'amplitude du pic de mélatonine est ainsi réduite chez certains patients. Cette diminution semble exacerbée chez les personnes âgées insomniaques, surtout chez les femmes en post-ménopause. Une différence d'excrétion de 6-sulfatoxymélatonine peut-être observée entre des sujets âgés sans problème de sommeil et des personnes âgées insomniaques de même âge. Le pic nocturne de mélatonine est aussi en avance par rapport à des jeunes adultes sains pour les personnes âgées quels soient insomniaques ou non. Cette avance de phase du rythme de sécrétion de mélatonine est suivie par une avance du rythme de température corporelle. De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer ce phénomène comme des changements de la rétine, du noyau suprachiasmatique, une diminution du nombre de pinéaloctes ou encore un abaissement de la force intrinsèque de l'horloge circadienne. Les fonctions rythmiques circadiennes peuvent aussi diminuer avec l'âge ou la calcification de la glande pinéale est possible avec le vieillissement. La photoréception pour transmettre l'information « lumière » peut diminuer avec l'âge ou le chemin entre la rétine et le SCN peut s'altérer. Dans une étude par imagerie fonctionnelle, la glande pinéale est diminuée de volume chez les insomniaques. Les auteurs ont suggéré une anomalie de fonctionnement. L'architecture du sommeil change aussi avec l'âge. Comme chez l'homme, les poissons-zèbres réagissent moins bien à la mélatonine avec l'âge et la propriété de la mélatonine à diminuer l'AMPC dans le cerveau diminue aussi avec le vieillissement. La diminution de la sécrétion de mélatonine est plus marquée chez les femmes, concernées beaucoup plus par des problèmes de sommeil. Certaines études ne trouvent pas d'altération de l'excrétion de mélatonine chez les hommes mais seulement chez les femmes et d'autres

trouvent une différence de l'efficacité du sommeil en deuxième partie de nuit seulement chez les femmes. Les hormones sexuelles dont les oestrogènes pourrait influencer la sécrétion de mélatonine, notamment leur diminution.<sup>10,16,18,28,35</sup>

La mélatonine a donc tout de suite été envisagée comme traitement de remplacement des hypnotiques, notamment des benzodiazépines chez les personnes âgées. Les hypnotiques actuellement disponibles sont responsables d'effets indésirables s'accroissant chez les personnes âgées. Ils sont composés de vertiges, somnolence matinale responsables de chutes et de fractures et d'une amnésie rétrograde. Ces effets secondaires peuvent donc provoquer un manque d'autonomie chez la personne âgée avec une diminution de sa qualité de vie. Cette dépendance sociale affecte la personne âgée qui devient fragile et dépendante des autres. Ce problème est évitable en préférant des alternatives aux benzodiazépines. La mélatonine est un candidat pour ces traitements alternatifs.<sup>16</sup>

Sur des études chez les personnes âgées avec insomnie, les résultats sont mixtes. Des doses de 0,1 à 6 mg ont été trouvées comme apportant le sommeil alors que qu'avec d'autres études, des doses de 1 à 5 mg ne trouvent pas d'améliorations. La plupart des études utilise l'actigraphie ou des données subjectives. Parmi les études qui utilisent la polysomnographie, l'une montre une diminution du temps d'endormissement alors que l'autre prouve une amélioration de l'efficacité du sommeil. La mélatonine semble plus efficace lorsque la concentration endogène de mélatonine est diminuée que chez les personnes avec un taux endogène normal.<sup>16 21</sup>

Circadin est le premier médicament à base de mélatonine ayant eu une AMM en France. Il est indiqué chez les personnes de 55 ans ou plus dans l'insomnie. La dose de 2 mg est à prendre après le dîner, une à deux heures avant le coucher. Les auteurs ajoutent « de préférence entre 21 heures et 22 heures ». L'évaluation de ce médicament s'est faite de façon subjective sur la qualité du sommeil à l'aide de questionnaires. Trois études, différentes, comprenant au total près de 1000 patients, ont été réalisées et sur lesquelles la mélatonine a prouvé son efficacité significative dans l'amélioration de la qualité du sommeil. La qualité du réveil a aussi été évaluée et la mélatonine a amélioré le comportement au réveil. Les auteurs en concluent que la mélatonine a « un effet bénéfique sur la capacité réparatrice du sommeil ». Il est à remarquer que sous Circadin, 47% des patients ont eu une amélioration pour ces effets contre 27% dans le groupe placebo. La différence n'est pas si importante et moins de 50% des patients, c'est-à-dire, moins de la moitié de la population test, sont répondeurs. Cette proportion de patients répondeurs semble plus importante lorsque les patients ont été traités par des hypnotiques. L'étude ne précise pas si ces patients ont continués leur traitement hypnotique. Le temps d'endormissement était diminué aussi, d'environ 10 minutes par rapport au placebo. Dans une étude plus longue, la mélatonine a permis de diminuer la latence d'endormissement entre 15 et 20 minutes. Cette latence de mélatonine a été évaluée par remplissage d'un journal le matin. Les effets sur le sommeil et au matin sont restés tout au long des trois mois de l'étude, sans diminution des réactions de la mélatonine. Une étude par polysomnographie a été réalisée pour voir les effets sur l'architecture du sommeil. Le temps d'endormissement a été diminué de moitié, avec environ 9 minutes d'écart. Les auteurs concluent qu'il n'y a « pas d'impact négatif sur la structure et l'architecture du sommeil ». Ils ne précisent pas si la mélatonine a eu des conséquences sur l'examen de polysomnographie.<sup>10</sup>

Une autre étude a utilisé Circadin® dans l'insomnie primaire. Elle a comparé l'efficacité de la mélatonine sur des patients insomniaques en fonction de leur âge mais aussi en fonction de leur taux urinaire de 6-sulfatoxy-mélatonine avant traitement sur 3 semaines puis sur 26 semaines. La mélatonine a été évalué avec un placebo. Le nombre de personne inclut est important et permet d'obtenir une certaine fiabilité. La latence de sommeil a été mesuré à l'aide d'un agenda du sommeil avant traitement puis 3 semaines après traitement en réalisant une moyenne des 7 jours précédant chaque visite avec un chercheur. Le temps d'endormissement sur le court terme (les trois premières semaines de traitement) a été significativement diminué chez les personnes âgées prenant la mélatonine à 2 mg en comparaison avec les patients avec les mêmes caractéristiques prenant le placebo. Ce même paramètre n'est pas différent chez les personnes ayant une baisse de la sécrétion de mélatonine, se voyant par une diminution de l'excrétion de 6-sulfatoxy-mélatonine. Les autres variables du sommeil mesurées lors de cette étude sont pour la plupart non significatifs en comparaison avec la prise de placebo chez les faibles sécréteurs de mélatonine. Les seules différences observées sont une amélioration de la qualité de vie et une diminution des troubles du sommeil en général. Les personnes de plus de 65 ans ont aussi une amélioration de la qualité du sommeil, un maintien du sommeil plus important et un avancement du temps de coucher. Sur le long terme, les faibles sécréteurs de mélatonine ont aussi un temps de sommeil total allongé. Les scores des questionnaires sur la qualité de vie et sur le bien-être des patients sont améliorés. Ils montrent un effet positif du traitement par mélatonine au fil du temps, par rapport aux questionnaires de base mais pas en comparaison avec le placebo. Chez les personnes âgées, la diminution de la latence d'endormissement sur le long court est maintenue par rapport au placebo. Pendant une plus grande période, les effets de la mélatonine sur la latence d'endormissement montrent une amélioration sur les trois premiers mois puis celle-ci reste stable par rapport au placebo sur le reste de la période de 6 mois. Le temps de coucher est avancé chez les personnes de plus de 65 ans avec la mélatonine. Le temps de réveil est aussi en avance. Les scores obtenus par les patients âgés insomniaques concernant la qualité de vie et le bien-être s'améliorent. La vigilance dès le réveil est significativement plus importante chez les personnes âgées après plus d'un mois de traitement par mélatonine. Tous ces effets semblent se stabiliser tout au long des visites. La mélatonine garde la même intensité dans ses actions sur le long terme. Les effets indésirables sont présents en faible quantité et leurs apparitions sont similaires entre les groupes mélatonine et placebo. Les patients ont tous été contrôlés pendant trois semaines avec un placebo. Aucun effet de sevrage n'a été observé. Toutes ses observations ont montré que la mélatonine est efficace chez les personnes âgées insomniaques. Ses effets sont similaires aux hypnotiques sur le marché selon les auteurs, avec moins d'effets indésirables. La prise d'hormone diminue la latence d'endormissement dès le début du traitement auquel s'ajoute une amélioration de la qualité de vie lorsqu'elle est utilisée sur le long terme. Ses effets sont statistiquement significatifs mais ils ont aussi une valeur clinique importante. Les actions de la mélatonine sur la qualité de sommeil et la vigilance matinale sont observées dans plusieurs études, mais seulement avec des formes à libération prolongée. La mesure de l'excrétion de 6-sulfatoxy-mélatonine n'est pas importante avant traitement par la mélatonine. Elle ne permet pas de prédire la réponse à la prise de l'hormone, même si les personnes concernées ont ressenti une légère amélioration pendant le traitement. L'avancement de l'heure de coucher chez les patients insomniaques de plus de 65 ans permet d'avancer l'hypothèse que la mélatonine agit en partie grâce à son action sur le système

circadien qui pourrait se détériorer progressivement avec l'âge. En effet, chez les personnes âgées, la diminution de la fonction rythmique de la sécrétion de vasopressine, de l'expression des récepteurs de la mélatonine dans le noyau suprachiasmatique et une sécrétion plus faible de mélatonine peuvent être des signes de désorganisations des rythmes circadiens liés au vieillissement. Des données similaires ont été obtenues concernant la sécrétion de cortisol.<sup>35</sup>

Les industriels se sont tournés vers une forme à libération prolongée dans le but de mimer au maximum la sécrétion endogène de mélatonine. En effet, une forme à libération immédiate entraîne une arrivée dans le sang rapide avec un taux variable selon les personnes à cause du premier passage hépatique alors que la mélatonine endogène est libérée sur toute la nuit. La forme en libération prolongée permet d'atténuer cette variabilité interindividuelle.<sup>10</sup>

La mélatonine semble être bénéfique dans la diminution de l'utilisation d'hypnotiques. Au long cours, ces médicaments sont responsables d'une accoutumance et d'une dépendance poussant vers des doses de plus en plus fortes, avec un risque de toxicité aiguë qui grandit. Une étude a administré à des femmes insomniaques 6 mg de mélatonine par voie orale en plus de leur hypnotique pendant six mois. La qualité du sommeil a été améliorée, sa durée augmentée et la latence d'endormissement et les réveils nocturnes diminués. Dans une autre étude, 2 mg de mélatonine sous la forme d'une libération prolongée pendant 6 mois a permis à une majorité de patients d'arrêter leur traitement à base de benzodiazépines. Dans une autre étude sur une grande population avec une libération prolongée de mélatonine pendant 10 mois, un tiers des personnes qui ont consommé des benzodiazépines ou hypnotiques n'en ont pas réutilisé dans les trois mois qui suivent. D'autres études sont venues confirmer cet effet. La mélatonine semble pouvoir aider à l'arrêt ou au moins à la baisse de la consommation d'hypnotiques. Mais chez les personnes âgées avec un trouble mineur du sommeil soigné par des benzodiazépines anxiolytiques à faible dose, la mélatonine ne semble pas améliorer ni le temps total de sommeil ni sa qualité.<sup>10,16</sup>

Chez les femmes, le cycle menstruel peut aussi influencer l'action de la mélatonine sur le sommeil. En effet, dans une étude avec 2,5 mg de mélatonine chez des femmes pré-ménopausées, la température corporelle diminue pendant la phase folliculaire mais pas pendant la phase lutéale.<sup>30</sup>

Chez toutes les femmes, avec ou sans problème lié au cycle menstruel, la durée de sécrétion de la mélatonine est retardée et plus longue pendant la phase lutéale. Cette observation pourrait être liée à la sécrétion de progestérone. Cette hormone agirait sur les rythmes circadiens. Les hormones sexuelles ont déjà démontré avoir une action sur la production de mélatonine chez le rat. La prise de pilule oestro-progestative entraîne chez les femmes, une concentration sanguine de mélatonine plus importante et donc une sécrétion plus conséquente. La mélatonine peut donc avoir un niveau augmenté lorsqu'un état d'anovulation se met en place. Cette hypothèse est appuyée par le fait que les femmes avec une aménorrhée hypothalamique ou secondaires ont des niveaux de mélatonine plus élevés. Chez les femmes atteintes du syndrome prémenstruel dysphorique, la restriction de sommeil améliore les symptômes dépressifs associés à la maladie, avec parfois une altération de la sécrétion de mélatonine sur la durée ou sur le moment de son apparition. Les femmes ayant ce syndrome peuvent posséder une prédisposition à la dépression

qui pourrait être en partie déclenché par ses altérations de la sécrétion de mélatonine pendant la phase lutéale du cycle menstruel.<sup>38,39</sup>

Le syndrome prémenstruel contient souvent dans ses symptômes des troubles du sommeil, en plus de tous les autres effets liés à la fluctuation hormonale avant les menstruations. Les symptômes sont localisés dans la phase lutéale, 6 jours avant les menstruations avec un pic 2 jours avant celle-ci. Les femmes avec un syndrome prémenstruel dysphorique ont souvent des troubles du sommeil, notamment des insomnies d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents ou encore un sommeil non réparateur. Ils sont associés à des changements d'humeur. Les phases du cycle menstruel de la femme influencent le sommeil paradoxal et le stade 2. L'administration de mélatonine chez des femmes atteintes du syndrome prémenstruel dysphorique augmente le sommeil lent profond. En effet, chez ces femmes, une diminution de la sécrétion de mélatonine endogène est remarquée. Les changements par rapport à l'apport de lumière sont moins importants. L'altération de ces modifications pourrait influencer les troubles de l'humeur. Mais les paramètres de durée, de temps de début et de fin de sécrétion de mélatonine ne sont pas corrélés avec l'humeur chez ces femmes.<sup>40</sup>

De nombreuses études ont travaillé sur l'administration de mélatonine chez les insomniaques et les résultats sont variés. Les paramètres de ces études sont aussi très variés : âge, origine insomnie, co-traitement, doses de mélatonine... Chez les enfants, la mélatonine a un plus fort nombre d'études positives alors que chez les personnes âgées, les résultats sont plus variés. Par exemple, les jeunes adultes semblent plus sensibles à la mélatonine que les personnes âgées. Après administration de mélatonine, les jeunes adultes ont notamment des variations de températures corporelles plus importantes que chez les personnes âgées, pour lesquelles, parfois, aucun effet de température n'est présent. Mais l'effet thermorégulateur de la mélatonine n'est pas la seule propriété que la mélatonine exerce pour aider le sommeil. Cette variation de l'effet peut être en partie expliquée par la variation de la dose efficace de mélatonine pour chaque personne. Les études cliniques se focalisent généralement sur un seul dosage alors que chaque personne devrait avoir sa propre posologie de mélatonine pour trouver une efficacité et éviter une réponse inappropriée. Pour déterminer celle-ci, la DMLO pourrait être utilisée. La dim melatonin light onset ou DMLO est le moment où la mélatonine endogène atteint le seuil de 4 pg/mL dans la salive. En pratique quotidienne, la DMLO ne serait pas pratique, mais l'indication du temps habituelle du coucher pourrait aider.<sup>8,21</sup>

## II.4. Les troubles secondaires du sommeil

Les troubles du sommeil secondaires comprennent les problèmes de sommeil liés à d'autres pathologies, organiques ou psychiatriques. Ils peuvent, par exemple, être dus à une restriction de sommeil imposée par soi-même ou par un emploi du temps, comme pour les travailleurs de nuit, les personnes voyageant souvent par avion. Certains auteurs d'études différencient les troubles du sommeil par restriction des troubles secondaires du sommeil. La mélatonine a été utilisée pour combler un manque de traitement pour ces troubles. En effet, les hypnotiques actuels ont une faible demi-vie et ne prolongent pas beaucoup le temps de sommeil. Ils peuvent

être aussi responsables d' « effets résiduels » au réveil ou encore appelé effet « gueule de bois ». Des méthodes non pharmacologiques sont possibles mais elles sont difficiles à mettre en place et contraignantes, rendant les patients souvent peu observants. <sup>41,42</sup>

La mélatonine a donc été administrée à des doses entre 3 et 6 mg sur une courte période. Elle améliore significativement la durée d'endormissement d'environ 2 minutes et le temps de sommeil total de 29 minutes. La diminution de l'endormissement ne contribue pas à un effet clinique et dans certaines études, aucune amélioration n'est retrouvée. L'efficacité du sommeil a aussi été explorée sans que la mélatonine apporte un bénéfice significatif pour les troubles du sommeil par restriction. Dans les troubles du sommeil secondaire, de façon plus générale, la mélatonine augmente l'efficacité d'environ 2%, correspondant à moins de 10 minutes de sommeil en plus pour 8 heures de coucher. Cette augmentation significative n'a pas de conséquence clinique bénéfique. Le manque d'études avec des tailles d'échantillon de population importants et les différences de formulation du médicament, de mesures des paramètres du sommeil peuvent être des raisons du manque ou du peu de significativité obtenue. Les études restent en faveur de la mélatonine comme traitement des troubles secondaires du sommeil par son amélioration globale de la qualité du sommeil et les faibles cas d'effets secondaires. <sup>41,42</sup>

## II.5. L'insomnie chez les enfants avec handicap neurodéveloppemental

Les enfants semblent plus sensibles que les adultes à la mélatonine. Cet effet se retrouve chez les animaux : les animaux les plus jeunes chez les primates et les poissons zèbres sont plus réceptifs à la mélatonine. Les enfants souffrant de troubles du développement neurologique sont ceux ayant le plus utilisés de mélatonine. Or cette hormone est en concentration sanguine plus faibles chez les enfants atteints de troubles autistiques par rapport à des enfants du même âge. La déficience en mélatonine pourrait donc, pour certains auteurs, être un facteur contribuant à l'apparition des troubles autistiques. La mélatonine en quantité diminuée dans le cerveau des nourrissons augmente l'inflammation néonatale et le stress oxydatif pouvant altérer le développement neurologique normal. Ces enfants avec troubles neurodéveloppementales souffrent souvent de problèmes de sommeil avec décalage de la phase de sommeil voire un cycle du sommeil-éveil complètement fractionné, ressemblant à celui d'un enfant âgé d'un à trois mois. Après la mise sur le marché de Circadin pour les personnes âgées, les chercheurs ont voulu étendre les recherches d'efficacité de la mélatonine chez les enfants. La mélatonine a été rapportée dans la plupart des études comme efficace sur ces enfants avec des doses allant de 2 à 10 mg. Le nombre d'études avec efficacité de l'hormone a décidé l'ANSM ou Agence National de Sécurité du Médicament à mettre en place une Recommandation Temporaire d'Utilisation de Circadin pour « les troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistiques chez l'enfant de plus de 6 ans ». Par exemple, chez les enfants avec le syndrome Angelman, une maladie génétique dont les signes cliniques associent un retard mental sévère, une hyperactivité et un sommeil perturbé, 0,3 mg de mélatonine au moment du coucher a pu améliorer le sommeil voire même modifier les performances dans la

journée. La mélatonine exerce aussi une action d'entraînement des rythmes circadiens des enfants pour lesquels ces rythmes sont altérés. Pour ceux dont les rythmes étaient corrects, la mélatonine ne semble pas avoir d'effet. Elle ne traite pas entièrement la maladie de ces enfants mais permet d'améliorer le sommeil de l'enfant, ainsi que celui de toute la famille. La qualité de la vie de la famille entière est affectée positivement avec une amélioration des performances en journée, au travail ou à l'école, des frères et sœurs et des parents.<sup>21,43,44</sup>

Chez les enfants avec des déficiences neurodéveloppementales, la mélatonine est efficace pour les troubles de l'endormissement. Elle avance le temps où le sommeil apparaît tout en conservant le même horaire de réveil. Elle permet ainsi d'augmenter le temps de sommeil total. La dose nécessaire pour obtenir cet effet varie entre 1 et 12 mg. L'efficacité n'est pas dose-dépendante mais le dosage peut être différente en fonction des enfants. Il peut être ainsi conseillé de commencer à des doses faibles telles que 1 mg. En effet, la toxicité aiguë est faible avec quelques effets indésirables. Cependant, les conséquences sur le long terme sont peu connues, notamment sur les fonctions de reproduction et la puberté. L'administration doit se faire plutôt avant que la sécrétion endogène de mélatonine soit élevée, plus précisément avant la DMLO. La prise de mélatonine après cette DMLO montre aussi une avance de l'endormissement mais les auteurs des études conseillent en général de prendre la mélatonine avant 19h30. Cet effet sur l'insomnie d'endormissement pourrait être lié à un effet seulement circadien et pas hypnotique de la mélatonine. En plus de réduire le temps d'endormissement d'environ 35 à 40 minutes, elle augmente avec une forme à libération prolongée le temps de sommeil total de l'enfant de presque une heure. Ces bénéfices ont été mesurés à l'aide de mesures subjectives sous la forme d'un agenda du sommeil à remplir. Les mesures objectives telles que l'actigraphie ou la polysomnographie sont difficiles à employer chez ses enfants susceptibles d'enlever tout l'appareillage pendant la nuit. Les enfants étudiés sont principalement atteints du trouble du spectre autistique. Une forme à libération immédiate n'apporterait qu'un endormissement plus rapide avec un risque de décaler le réveil plus tôt par avance du rythme circadien éveil/sommeil. La dose en libération prolongée nécessaire pour ces effets est comprise entre 2 et 10 mg, à prendre après le repas du soir, 30 à 60 minutes avant le coucher. La dose de 2 mg est suffisante pour presque la moitié des enfants. Cet effet a été confirmé par une deuxième étude de suivi, plus longue, sur près d'un an avec une augmentation du temps de sommeil total et une diminution du temps nécessaire à l'endormissement. Une réduction des réveils nocturnes et une élévation de la période de sommeil sans interruption sont aussi remarquées. La qualité du sommeil de l'enfant mais aussi de la famille ou de soignants est améliorée. Trois enfants sur quatre sur la totalité des enfants testés pour l'étude à long terme à la mélatonine ont réagi de façon suffisante pour avoir une action significative. Il s'agit d'au minimum de 60 minutes de sommeil en plus en augmentant la durée du sommeil ou en diminuant la latence d'endormissement. Ces résultats ont abouti à la mise sur le marché d'une nouvelle spécialité à base de mélatonine pour le « traitement de l'insomnie chez les enfants et adolescents entre 2 et 18 ans avec trouble du spectre autistique et/ou du syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. Elle est présente en France depuis avril 2020 à deux dosages, 1 mg et 5 mg sous le nom de Slenyto. La mélatonine a toute sa place dans le traitement de l'insomnie chez ses enfants si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas pour limiter le recours aux hypnotiques, souvent utilisés hors AMM,

dont les effets indésirables bien connus sont plus importants que ceux connus jusque-là pour la mélatonine. Sa forme galénique de mini-comprimé permet une déglutition de celui-ci facilement, même pour des petits enfants. Elle permet d'éviter l'écrasement du comprimé et d'annuler la libération prolongée de cette forme. Cette hormone montre des effets secondaires tels que la somnolence ou la fatigue, des céphalées, des nausées et vomissements et des changements d'humeur. Aucun effet d'accoutumance n'a été détecté contrairement aux benzodiazépines. Le dosage des enfants est resté stable sur un an. <sup>14,21,45-48</sup>

La mélatonine semble aussi améliorer les troubles du comportement de ces enfants. Cette observation nécessite des études supplémentaires avec des tailles d'échantillon plus importantes. Cette hormone est impliquée dans le développement de la plasticité neuronale et la formation du rythme circadien apparaissant à environ 3-4 mois après la naissance. Ces propriétés antioxydantes peuvent aussi avoir un rôle dans l'amélioration des troubles du comportement.<sup>14</sup>

### III. L'influence de la mélatonine sur les pathologies neurologiques

Les pathologies neurologiques entraînent dans de nombreux cas une diminution ou une perturbation de la sécrétion de mélatonine. Par exemple, les lésions de l'hypothalamus peuvent occasionner une anomalie de sécrétion de mélatonine. Après un accident vasculaire cérébral, une hémorragie cérébrale ou une rupture d'anévrisme, les taux de mélatonines sont diminués. En effet, l'hypothalamus est impliqué dans la régulation du fonctionnement de la glande pinéale et donc ne joue plus son rôle s'il est lésé. L'AVC et les autres problèmes vasculaires entraînent un dysfonctionnement de la circulation sanguine dans l'artère cérébrale et donc une perturbation des taux hormonaux dans le sang.<sup>13</sup>

La mélatonine est présente dans le LCR par une sécrétion directe dans celui-ci. Sa présence dans cette matrice permettrait à la mélatonine d'agir directement sur les neurones sans passer par la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations en mélatonine sont différentes de celle retrouvées dans le sang mais elles suivent le même rythme circadien.<sup>8</sup>

La mélatonine pourrait servir à différentes fonctions des neurones. De façon générale, elle aiderait à la neurotransmission, la plasticité des synapses et elle participerait à la neuroprotection par une action antioxydante, anti-inflammatoire, stabilisatrice de l'ADN et sur la neuroplasticité. Elle participerait au développement neuronal, à la prolifération des cellules souches neuronales, à la maturation des neurones et aux mécanismes de potentialisation ou de dépression à long terme. L'implication de la mélatonine dans la neurotransmission et la plasticité synaptique a été déduite de la présence du récepteur à la mélatonine MT1 sur la membrane présynaptique de plusieurs aires du système nerveux central avec d'autres composants synaptiques importants comme le canal calcique voltage-dépendant Cav2.2. Ces protéines sont impliquées dans des fonctions essentielles du neurone comme l'exocytose. Cette protéine pourrait lier MT1 à d'autres protéines synaptiques dont SNAP<sub>25</sub>, Munc-28 et la

synapsin. L'interaction de MT1 avec Cav2.2 peut inhiber l'entrée de calcium présynaptique. MT2 interagit aussi avec plusieurs transporteurs ioniques et canaux ioniques du système nerveux central. Son couplage avec les canaux potassiques permet la régulation de l'inhibition de l'activité neuronale et contrôle l'effet de décalage de phase de la mélatonine. De façon plus spécifique, elle interagirait sur les rythmes circadiens et saisonniers, la reproduction, le métabolisme énergétique, la pression artérielle et le sommeil.<sup>8</sup>

### III.1. L'accident vasculaire cérébrale (AVC)

L'accident vasculaire cérébral est composé de deux types. Le type ischémique est le plus fréquent et consiste en un vaisseau bouché dans le cerveau par un caillot. L'AVC hémorragique est moins fréquente et est lié à une rupture d'un vaisseau provoquant une hémorragie dans le cerveau. Les symptômes sont liés à la zone du cerveau touché. Ils peuvent être une paralysie faciale, une paralysie d'un côté du corps ou encore des troubles de la parole. Les conséquences sont importantes. L'AVC peut entraîner des handicaps à vie ou la mort.<sup>49</sup>

La mélatonine est pensée par les chercheurs comme pouvant aider dans le traitement et la prophylaxie de l'AVC. La calcification de la glande pinéale est associée à une diminution de la sécrétion de mélatonine et à une diminution du risque hémorragique intracérébrale. L'administration de mélatonine a montré des effets bénéfiques sur les modèles expérimentaux animaux. Elle permet de réduire la taille des dommages liés à l'AVC et améliore la survie neuronale grâce à sa propriété inductrice de neurogénèse. Elle augmente aussi la survie des cellules gliales. Chez la souris, la perfusion de mélatonine avant le déclenchement de la pathologie a permis de diminuer l'œdème créé après l'AVC. Les conséquences directes de l'AVC sont atténuées. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est diminuée, la réponse inflammatoire est contenue et les lésions liées à une augmentation du stress oxydatif sont réduites. Elle pourrait aussi apporter un effet positif par sa propriété anti-inflammatoire retrouvé notamment après hémorragie sous-arachnoïdienne, un sous-type d'AVC. Ces effets positifs ont été confirmés par des études sur les animaux. Les dommages précoces de l'hémorragie sous-arachnoïdienne chez la souris ont été diminués par administration de mélatonine. Sur le plan clinique, les fonctions du cerveau touchées par l'AVC sont moins affectées lors de l'administration de mélatonine après reperfusion de la zone cérébrale.<sup>14,50,51</sup>

La mélatonine a donc été employée chez l'Homme dans certaines études cliniques après un AVC chez des adultes mais aussi des nouveau-nés. Les mêmes propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes que dans les études animales ont été retrouvées. Dans une étude sur l'administration de 3 mg de mélatonine avant et après une endartériectomie carotidienne, consistant à retirer les plaques d'athérome présentes dans les carotides, a diminué les facteurs inflammatoires et augmenté les facteurs anti-oxydants par rapport à des personnes ayant subi la même intervention chirurgicale avec placebo. Chez les enfants, la mélatonine a influencé positivement le développement neuronal. Aucun bénéfice n'a été observé sur la qualité de vie après administration de l'hormone chez l'adulte. Les effets de la mélatonine chez l'Homme ont été moins bénéfiques que chez les animaux. Les doses employées chez l'Homme sont beaucoup

plus faibles par rapport au poids en comparaison avec les doses utilisées chez les animaux. La propriété antioxydante de l'hormone est connue comme fonctionnant à très fortes doses. Les quantités utilisées chez les Hommes ne sont donc peut-être pas suffisamment élevées pour atteindre le meilleur effet sur les conséquences de l'AVC.<sup>50-52</sup>

### III.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative entraînant une hypokinésie, un tremblement au repos puis apparaissent des troubles de la déglutition et de la parole. Ces symptômes moteurs sont accompagnés par des troubles du sommeil et cognitifs. La dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil sont des syndromes souvent retrouvés dans cette pathologie.

53

La maladie de Parkinson entraîne pour une grande partie des malades des troubles du cycle sommeil-éveil avec insomnie notamment d'endormissement et diminution de la qualité du sommeil, somnolence excessive en journée, voire somnambulisme. Ils peuvent être invalidant et affecter la qualité de vie. Ces problèmes ont amené les chercheurs à étudier la sécrétion de la mélatonine chez ces personnes. Les patients atteints de la maladie de Parkinson ont bien des altérations de la sécrétion de mélatonine. La production de cette hormone est diminuée et l'amplitude du rythme est plus faible. Les variations de concentration entre la journée et la nuit sont donc moins importantes et le pic nocturne est amorti. Ces altérations ont bien été reliées avec une élévation du temps d'endormissement mais aussi avec des modifications des phases du sommeil. La diminution de production de cette hormone entraîne une diminution du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. Ces changements sont surtout retrouvés chez les malades traités par L-dopa ou agoniste dopaminergique. Lorsque ces médicaments entraînent des effets indésirables moteurs, la sécrétion de mélatonine est augmentée et le début du sommeil est décalé par rapport au commencement de la production de l'hormone. Des désynchronisations de rythmes circadiens sont donc possibles. Parfois, l'apparition de la mélatonine est aussi avancée. Ces altérations du rythme de la mélatonine peuvent influencer les étapes du sommeil, en particulier, le sommeil paradoxal et le sommeil lent profond. La maladie elle-même pourrait en être la cause par sa neurodégénérescence mais l'implication des médicaments dopaminergiques dans ces changements semble plus probable. La diminution des concentrations en mélatonine a été corrélée avec la sévérité de la pathologie et le volume de matière grise hypothalamique. Il existe un lien important entre dopamine et mélatonine. La dégénérescence des neurones dopaminergiques pourrait altérer les activités de rythme circadien du cerveau. Tous les mécanismes impliqués dans les perturbations du sommeil dans la maladie de Parkinson ne sont pas encore connus. Les niveaux de mélatonine le matin sont plus élevés chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Cette augmentation est considérée par de nombreux auteurs comme une tentative du cerveau de se protéger de la perte des neurones dopaminergiques. Cette action n'est pas suffisante à des étapes tardives de la maladie.<sup>53-58</sup>

La sécrétion de mélatonine ne semble pas la seule à être affectée lors de la maladie de Parkinson. Les récepteurs à la mélatonine, MT1 et MT2, sont diminués dans la substance noire et

l'amygdale, deux structures importantes dans la physiopathologie de cette maladie. D'après les auteurs de l'article, cette modification apparaît avant même les symptômes de la pathologie.<sup>59</sup>

Ces problèmes ne sont qu'une partie de l'explication des troubles du sommeil chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Mais leur correction par l'administration de mélatonine pourrait aider à l'obtention d'une meilleure qualité de vie. La mélatonine a aussi une action antioxydante et anti-inflammatoire, notamment au niveau neuronal, pouvant aider dans la physiopathologie même de la maladie de Parkinson. Dans des études *in vitro* ou sur les animaux, la mélatonine permet d'éviter la perte de neurones dopaminergiques.<sup>14,54,55,59</sup>

La mélatonine semble agir plus sur les symptômes non-moteurs, notamment les troubles du sommeil en permettant une meilleure qualité de sommeil. Les tremblements, la rigidité des muscles et les autres troubles moteurs ne sont pas impactés par la prise de l'hormone. La mélatonine pourrait agir sur plusieurs points présents dans la maladie de Parkinson. Le stress oxydatif peut être abaissé par son administration. Ses mécanismes antioxydants directs et indirects permettent la diminution du nombre de neurones dégénéralent et de la peroxydation des lipides chez des souris atteintes de la maladie de Parkinson induite par des produits chimiques. D'autres études animales rapportent aussi une réduction des paramètres du stress oxydatif. L'hormone agit aussi sur l'apoptose des neurones dopaminergiques dans les modèles de rats atteints de la maladie de Parkinson. La fragmentation de l'ADN dans le striatum est limitée en présence de mélatonine. Les expressions des protéines p53, Bax et caspase 9 nécessaire à l'apoptose sont abaissées. Bcl-2, une protéine anti-apoptique est augmentée. La mélatonine peut intervenir dans la pathogénèse de cette pathologie. Dans un modèle pathologique de rat, son administration à 10 mg/kg a diminué l' $\alpha$ -synucléine dans le striatum ainsi que son agrégation. Cette protéine induit la neurodégénérescence des neurones dopaminergiques en s'agréant avec la protéine « non  $\beta$  amyloid component » pour former les corps de Lewy et entraîner leur apoptose. La mélatonine semble aussi modifier la sécrétion de dopamine. L'hormone accroît la concentration en dopamine dans le striatum et le nigrum. Certaines études ne montrent pas d'effet de la mélatonine sur la perte des niveaux dopaminergiques dans le striatum. L'association de L-DOPA et de mélatonine permet d'empêcher la perte de dopamine dans le striatum chez les souris avec maladie de Parkinson induite. L'akinésie, définie par une lenteur des mouvements et la catalepsie, c'est-à-dire une rigidité des muscles sont améliorées chez ces souris. L'association de la mélatonine et de la L-DOPA donne une meilleure efficacité du traitement sur les modèles animaux de la maladie de Parkinson. Cette thérapie associative permet aussi de diminuer les doses de L-DOPA. L'administration de mélatonine entraîne aussi sur les modèles animaux une amélioration du sommeil en augmentant le temps total de sommeil, l'efficacité du sommeil et en évitant les réveils nocturnes.<sup>53,58,60</sup>

La mélatonine a été évaluée dans le traitement des problèmes de sommeil des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces patients possèdent divers troubles du sommeil tel que le sommeil fragmenté, un trouble d'endormissement, une somnolence en journée, des problèmes de maintien du sommeil et trouble du sommeil paradoxal. Ils peuvent affecter la qualité de vie de la maladie de Parkinson en plus des troubles propres de la maladie. Une étude a, par exemple, suivi, à l'aide de questionnaires, l'efficacité de la mélatonine - prise sous forme de libération prolongée à 2 mg, une heure avant le coucher pendant quatre semaines - sur le sommeil et la

qualité de vie. Sur 34 patients, l'hormone a permis d'améliorer le score PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) qui évalue la qualité du sommeil en plusieurs points. Les points les plus améliorés sont la qualité du sommeil subjective, la latence du sommeil et les troubles du sommeil. La forme en libération prolongée peut avoir son importance. Elle apporte une libération plus proche de la physiologie de l'Homme. D'autres études ont montré que la libération immédiate mais à des doses plus importantes fonctionnent sur les troubles du sommeil dans cette maladie. La forme à libération prolongée peut montrer une efficacité à un dosage plus faible mais nécessite des recherches supplémentaires pour comparer. L'amélioration de ce score reste faible par rapport aux études précédentes, utilisant des doses plus importantes. L'augmentation du point de PSQI est de 1,75 alors qu'il faut 4 points pour montrer un changement clinique. Même si la différence statistique est obtenue, l'effet semble faible. Une autre évaluation a été basée sur le NMSS (Non-Motor Symptoms Scale) qui mesure les symptômes liés à la maladie de Parkinson en ne prenant pas compte de la fonction motrice. Une amélioration significative de cette échelle a été retrouvée, notamment au niveau du sommeil, de la fatigue et de la fonction sexuelle. La qualité de vie a aussi été augmentée par la prise de mélatonine d'après le PDQ-39 (Parkinson's Disease Quality of Life-39), notamment pour les activités du quotidien et au niveau du bien-être. Le score obtenu avec le PSQI est corrélé aux changements des questionnaires NMSS et PDQ-39. D'autres évaluations n'ont pas montré de différence statistique notamment pour le trouble du sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement Sleep Disorder (RBD) screening questionnaire), pour une échelle du sommeil (Epworth Sleepiness Scale) et pour l'échelle d'évaluation de la maladie.

Des résultats positifs avec la prise de l'hormone ont aussi été observés pour la qualité du sommeil, la dépression et l'anxiété. La prise de mélatonine entraîne une augmentation de sa concentration dans le cerveau. Or dans certaines parties dont la substance noire, sa concentration et la présence des récepteurs MT1 et MT2 sont diminuées. Cette réduction a été corrélée avec les troubles du sommeil chez les patients parkinsoniens. Les effets de la mélatonine sont encore peu compris mais passe possiblement par l'amélioration du sommeil. L'administration de mélatonine à fortes doses chez les patients atteints de la maladie de Parkinson a entraîné une faible augmentation du temps total de sommeil, de dix minutes. Une dose plus faible a permis d'améliorer le sommeil des parkinsoniens, notamment en termes de quantité de sommeil et de somnolence dans la journée alors qu'une forte dose de mélatonine ne permet pas d'obtenir ces effets. Ces paramètres ont été évalués de manière subjective. En utilisant d'autres échelles pour la somnolence en journée, cet effet n'est pas forcément retrouvé. La taille des échantillons des études n'est pas forcément suffisante pour comprendre totalement les effets de la mélatonine et les échelles sur la somnolence en journée ont des différences subtiles sur la mesure de celle-ci et sur des périodes différentes. Les marqueurs inflammatoires dont l'expression de TNF- $\alpha$  sont aussi abaissés avec la prise de mélatonine. Or l'inflammation a un rôle important dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson. Cette pathologie entraîne aussi des troubles du métabolisme, notamment une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline, une dyslipidémie et une élévation du poids. La mélatonine a prouvé dans de nombreuses études qu'elle peut améliorer le métabolisme de l'insuline et quelques marqueurs métaboliques comme les triglycérides, le cholestérol total ou le LDL-cholestérol. L'administration de l'hormone peut donc aider à éviter les complications de la maladie de

Parkinson comme le diabète. La mélatonine pourrait donc être une aide précieuse dans l'amélioration du quotidien des patients parkinsoniens. Des études complémentaires sont nécessaires pour la compréhension de ces effets bénéfiques et afin de les confirmer.<sup>56,58,61</sup>

### III.3. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative dont les neurones dégénérants entraînent des symptômes principalement cognitifs. Les principaux effets de la pathologie sont la perte de mémoire, les troubles de la personnalité et la détérioration des associations entre fonctions motrice et sensitive. La protéine tau hyperphosphorylée s'agrège dans les neurones dégénérants à partir de l'accumulation de peptide  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) formant des plaques amyloïdes et avec la présence d'enchevêtrement neurofibrillaire. Ces protéines anormales sont observées dans différentes parties du cerveau dont les noyaux hypothalamiques, le noyau paraventriculaire, le noyau suprachiasmatique... Certaines parties touchées jouent un rôle dans la régulation du cycle sommeil-éveil. Ces éléments intracellulaires apparaissent très tôt dans la maladie, avant même les symptômes cognitifs. Les médicaments pour contrôler la pathologie ont une efficacité limitée avec un risque d'effets indésirables élevés. Ils ont même été déremboursés à cause de leur balance bénéfique/risque défavorable. La prise en charge est basée principalement sur des pratiques non médicamenteuses. Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer sont souvent confrontés à une baisse de l'efficacité du sommeil. L'endormissement est plus long, les réveils nocturnes sont plus fréquents. Les phases du sommeil profond et du sommeil paradoxal sont diminuées. Un haut degré de fragmentation du sommeil est retrouvé avec une vigilance abaissée en journée et les siestes en journée sont plus fréquentes. Un symptôme particulier de cette maladie est le « sundowning » qui consiste en une exacerbation des symptômes neuropsychiatriques dans la fin de l'après-midi et début de la soirée. Ces effets ont été attribués en partie à l'altération du rythme circadien. D'après plusieurs études, l'altération du sommeil contribue majoritairement à la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. Une relation a même été trouvée entre les troubles du sommeil et la protéine tau. L'amélioration du sommeil peut être un point important à traiter afin de soulager la maladie dans sa totalité. La réduction de la sécrétion de mélatonine chez les personnes âgées est considérée comme un facteur pouvant contribuer à la neurodégénérescence liée à l'âge. Ce phénomène pourrait être une des raisons pour le développement de la maladie d'Alzheimer. Les niveaux de  $\beta$ -amyloïde sont plus élevés au réveil des patients atteints de la maladie d'Alzheimer alors qu'ils chutent pendant le sommeil. La mélatonine pourrait donc avoir un impact sur la concentration en  $\beta$ -amyloïde.<sup>14,18,62-64</sup>

Pour contribuer à limiter le « sundowning », la mélatonine et la luminothérapie sont utilisées. Elles améliorent aussi le cycle sommeil-éveil. La mélatonine a aussi été utilisée par la constatation que les niveaux de cette hormone sont diminués dans le liquide cérébro-spinal dès les premières étapes de la maladie d'Alzheimer. Cette diminution de concentration pourrait être un déclencheur ou un marqueur de cette maladie. Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, les niveaux sanguins de mélatonine sont diminués la nuit et le pic nocturne est avancé par rapport à une personne du même âge non atteint. Ces concentrations s'adaptent plus

difficilement à la lumière chez ces patients. La réduction de mélatonine semble être une conséquence des maladies neurodégénératives mais sa diminution peut aussi aggraver ces troubles. La glande pinéale et le noyau suprachiasmatique peuvent être altérés dès les premières étapes de la maladie. La concentration en hormones a été corrélée négativement avec les symptômes de démence. Des modifications de densité des récepteurs MT1 et MT2 ont été observées dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ce phénomène pourrait être une conséquence de la neurodégénérescence, avec une dysfonction progressive du SCN et ainsi une déconnection graduelle avec la glande pinéale. Ces altérations peuvent favoriser la sévérité de la maladie. En lien avec l'absence d'interaction avec ses récepteurs, la mélatonine pourrait s'avérer perdre de son efficacité lorsque la pathologie progresse. Le traitement par l'hormone sera tout de même possible dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer. <sup>14,18,62-64</sup>

Les expériences animales ont permis d'observer une protection neuronale de la mélatonine dans les modèles représentant la maladie d'Alzheimer ou dans le vieillissement. L'hormone favorise la neurogénèse et la dendritogénèse. Ces phénomènes favorisent la survie des neurones. Le peptide  $\beta$ -amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine tau sont diminuées. La clairance lymphatique ou l'élimination de la protéine  $\beta$ -amyloïde est augmentée. La mélatonine semble agir seulement sur les premières étapes d'agrégation de la protéine  $\beta$ -amyloïde mais ne peut pas défaire les fibrilles une fois qu'ils sont formés. Elle intervient sur les kinases impliquées dans les modifications pathologiques de la protéine tau. La production de  $\beta$ -amyloïde et son dépôt sont réduits dans les études *in vitro* et *in vivo*. Elle empêche l'association des neurofibrilles avec le  $\beta$ -amyloïde. La survie des neurones et la plasticité du cerveau sont plus élevées. La mélatonine exerce une activité anti-apoptotique directe et indirecte par action sur les  $\beta$ -amyloïdes. La diminution de cette protéine ne permet plus d'activer la caspase 3 et donc le processus d'apoptose. Les difficultés d'apprentissage et de mémoire sont limités par l'hormone. L'anxiété et le comportement ressemblant à une dépression sont améliorés. La mélatonine pourrait donc être utilisée en prévention de la maladie d'Alzheimer. L'hormone possède même une action sur la protéine tau. Elle inhibe l'hyperphosphorylation de la protéine liée au  $\beta$ -amyloïde en interagissant avec une voie de signallement dans l'hippocampe d'animaux murins. La mélatonine semble agir aussi sur le système cholinergique du cerveau qui est altéré dans cette maladie. Elle favorise le transport de l'acétylcholine, empêche la réduction de l'activité l'acétylcholine transférase dans le cortex frontal et l'hippocampe. Elle empêche l'augmentation d'activité de l'acétylcholinestérase. Les propriétés antioxydantes de la mélatonine ont un impact positif sur la maladie qui possède un fort taux de dommages oxydatifs. Pour ces effets, la mélatonine ne peut pas défaire l'agrégation de la  $\beta$ -amyloïde mais la prévenir. <sup>14,62-64</sup>

De nombreuses études cliniques ont été réalisées avec administration de mélatonine chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Chez des patients atteints de troubles cognitifs légers, un syndrome étiologiquement hétérogène avant la démence, la mélatonine permet de retarder la progression du trouble vers l'étape de maladie d'Alzheimer. Elle influence positivement les performances cognitives et émotionnelles. Le temps d'administration de l'hormone est important pour permettre une efficacité. L'utilisation de Circadin® composé de 2 mg de mélatonine une à deux heures avant le coucher tous les jours a été utilisée chez 60 patients atteints de forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. L'état cognitif des

patients, évalué par différentes échelles et questionnaires, semblent être amélioré. Deux des trois instruments de mesure de la cognition montrent une amélioration sur 24 semaines par rapport au groupe placebo. Cet effet est cliniquement important pour la prise des activités de la vie de tous les jours. L'action positive de l'hormone semble encore plus élevée chez les patients présentant également une insomnie. Le bénéfice apporté par la mélatonine est particulièrement marqué 24 semaines après la mise en place du traitement. L'effet bénéfique sur les scores d'évaluation du sommeil n'est pas significatif en prenant tous les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, même sans troubles du sommeil. En prenant en compte seulement les personnes avec problèmes de sommeil, l'efficacité du sommeil est significativement meilleure et s'améliore progressivement avec les semaines d'utilisation de l'hormone. Ce paramètre du sommeil est le plus altéré chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. La libération prolongée semble être la forme la plus adaptée en maintenant un taux prolongé de mélatonine, le plus proche de la sécrétion physiologique de l'hormone. Les études sur l'efficacité de l'administration de la mélatonine chez ces patients n'entraînent pas les mêmes résultats. Certaines ne montrent aucun effet de l'hormone chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. La prise de mélatonine en association avec la luminothérapie entraîne un renforcement du cycle repos-activité avec plus d'attention et de vigilance en journée. Une autre étude montre une amélioration des scores sur certains facteurs cognitifs mais pas sur un autre score évaluant les fonctions cognitives et le sommeil. Les études sont souvent réalisées chez des personnes avec une pathologie déjà bien avancée. Or d'après les expériences *in vitro* et animales, la mélatonine serait plus efficace dans les premières étapes de la maladie. Le sommeil est un point important de la pathologie qui peut influencer les performances cognitives. L'hormone pourrait être une bonne alternative aux somnifères chez la personne âgée avec maladie d'Alzheimer pour réguler le sommeil sans utiliser de somnifères, capable d'entraîner des effets indésirables non négligeables. Ces médicaments peuvent altérer les fonctions cognitives et la mémoire lors de leur utilisation sur le long terme. L'utilisation chronique de benzodiazépines a même été associée avec un risque augmenté de démence. Ces phénomènes ne sont pas retrouvés avec la mélatonine. Son utilisation pourrait être plus appropriée que les hypnotiques habituels. L'amélioration du sommeil par l'hormone permettrait sur le long terme de diminuer l'accumulation de  $\beta$ -amyloïde ou améliorer son élimination. L'évolution de la maladie pourrait être ainsi atténuée. <sup>14,62-65</sup>

### III.4. La sclérose en plaque (SEP)

La sclérose en plaque est une maladie inflammatoire auto-immune du système nerveux centrale, se déclenchant souvent chez les jeunes adultes. Elle entraîne une démyélinisation des nerfs. Le système immunitaire en est principalement la cause. Il s'agit donc d'une maladie auto-immune. Les marqueurs de stress oxydatif sont aussi plus élevés que la normale chez les patients atteints de cette maladie. La mélatonine a été impliquée dans la pathogénèse de la SEP par plusieurs constatations. Les personnes atteintes de SEP ont souvent des troubles du sommeil. L'excrétion en 6-sulfatoxymélatonine dans les urines est plus faible. Les concentrations sanguines en mélatonine sont aussi plus faibles que des personnes saines du même âge. La mélatonine semble donc être moins synthétisée ou le métabolisme de celle-ci est altéré. Les personnes travaillant de nuit dès leur jeunesse ont un risque plus important de déclencher une sclérose en plaque en

comparaison aux travailleurs en journée. Or le travail de nuit entraîne une perturbation des rythmes circadiens et donc de la sécrétion de mélatonine. <sup>14,66</sup>

Les travaux sur la mélatonine ont d'abord débuté chez les animaux. Le modèle animal d'encéphalomyélite auto-immune est très proche cliniquement et histologiquement de la SEP. L'administration de mélatonine pendant 15 jours sur ce modèle a permis d'observer une diminution de la sévérité des signes cliniques. L'hormone supprimerait les molécules d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) dans la moelle épinière qui permettent aux cellules immunitaires de migrer dans le système nerveux. L'administration de lundinazole, un antagoniste des récepteurs de la mélatonine, avec une meilleure affinité pour MT2, prévient le début de l'encéphalite auto-immune chez les animaux. La présence des deux récepteurs, MT1 et MT2, sur les lymphocytes pourrait créer un effet complexe sur ces cellules, expliquant ainsi les différences entre les deux observations ci-dessus. <sup>66</sup>

La mélatonine inhibe l'inflammation par le blocage de l'interleukine 17 mais aussi des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-2 (interleukine-2), l'IL-12, l'IFN- $\gamma$  (interféron  $\gamma$ ) et le TNF (tumor necrosis factor). La mélatonine pourrait ainsi aider à contrôler la maladie en diminuant les récurrences de poussées inflammatoires. <sup>14</sup>

La mélatonine peut protéger l'axone et stopper voire même inverse la démyélinisation induite chez la souris en augmentant le nombre et l'activité des mitochondries. Elle élève les taux de myélines et de remyélinisation. Au niveau des cytokines, la mélatonine augmente la concentration en interleukine 4 (IL-4) anti-inflammatoire et diminue celle en TNF- $\alpha$  et en IL-1 $\beta$ , qui sont pro-inflammatoires. Chez l'Homme, la concentration en mélatonine et en métabolite urinaire, le 6-sulphatoxymélatonin est diminuée chez les patients atteints de sclérose en plaque en comparaison avec des personnes saines. L'administration de mélatonine exogène chez des patients souffrant d'une forme récurrente-rémittente entraîne une diminution des concentrations de cytokines pro-inflammatoires, notamment TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, ainsi que celles des marqueurs de stress oxydatifs comme les catabolites de l'oxyde nitrique. Une autre étude observe que la mélatonine associée à l'interféron  $\beta$  pourrait être plus efficace pour abaisser le niveau de stress oxydatif des patients atteints de sclérose en plaque. Le traitement par Natalizumab a entraîné une augmentation de la concentration de l'hormone chez les personnes traitées. Ce médicament pourrait jouer en partie sur la sclérose en plaque en stabilisant le niveau de mélatonine et rétablir ainsi ses effets antioxydants. L'hormone augmente les niveaux en enzymes antioxydantes, la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase et permet d'étendre la capacité antioxydante de l'organisme. <sup>67</sup>

En plus de cette action directe sur la sclérose en plaque, la mélatonine améliore de façon indépendante la qualité de sommeil et parfois même de diminuer l'anxiété. <sup>67</sup>

### III.5. Les céphalées

La mélatonine a été impliquée dans les migraines car celles-ci possèdent des facteurs déclenchants environnementaux, notamment la lumière. La luminosité est fortement reliée à la sécrétion de mélatonine et la synchronisation à l'environnement. Une des hypothèses de l'apparition de la migraine passe par un trouble transitoire de la réponse de l'organisme aux changements de l'environnement ou des habitudes de vie. <sup>68</sup>

Les patients souffrant de migraine ont des taux urinaires du métabolite principal de la mélatonine, le 6-sulfatoxymélatonine plus faible que des personnes du même âge en bonne santé. La même constatation a été retrouvée chez les patients atteints de la céphalée de Horton. Les femmes ayant des migraines liées à leur cycle menstruel présentent aussi des taux diminués du métabolite de la mélatonine la nuit. Dans un cycle menstruel chez la femme sans problème de santé, la synthèse de mélatonine est augmentée pendant la phase lutéale. Chez les femmes avec migraines liées aux cycles de menstruation, cette élévation n'est pas retrouvée. Le type de migraine, avec ou sans aura, n'entraîne pas de réduction plus importante pour l'un plus que l'autre. Chez un même patient souffrant de ce trouble, la concentration nocturne en mélatonine est diminuée lors des crises en comparaison au période de rémission. Ce résultat reste encore à être vérifié par des études avec un bon design et avec un échantillon de population important. La différence de concentration en mélatonine entre les migraineux et les personnes contrôles dans les études n'est plus significative lorsque les patients ayant des comorbidités insomnie et dépression sont retirés de l'échantillonnage. Les troubles psychologiques et du sommeil ont un lien important avec la migraine. Les problèmes de sommeil font parties des déclencheurs de ces céphalées. Le fait d'avoir un sommeil régulier entraîne une probabilité plus faible de déclencher des crises de migraine. Tous ces troubles pris séparément présentent des perturbations de la sécrétion de l'hormone. Chez les personnes avec migraines chroniques, la concentration de mélatonine est retardée avec un pic après trois heures du matin pour une partie des patients. La suppression de l'hormone par exposition de lumière la nuit entraîne une diminution plus marquée de sa concentration chez les migraineux. Cette observation est cohérente avec l'hypersensibilité de ces personnes à la lumière pendant les crises. Une augmentation de la transmission par le glutamate dans la voie rétinohypothalamique pourrait intervenir dans ce phénomène. La mélatonine a donc été pensée comme pouvant aider à diminuer les fréquences des migraines et des céphalées en tout genre. Ses propriétés anti-inflammatoires peuvent contribuer à déjouer l'inflammation présente lors d'une céphalée. L'hypothalamus possède un rôle clé dans la formation d'une céphalée or celui-ci est lié fortement à la mélatonine par le noyau suprachiasmatique. En effet les premiers symptômes de la migraine, appelés phase prodromale, sont censés être générés dans l'hypothalamus. L'apparition d'une migraine et la mélatonine peuvent être associées. Cette hormone possède dans sa molécule une structure indole, comme l'indométacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Cette structure est aussi présente dans les triptans, les dérivés ergotés tétracycliques comme la dihydroergotamine. <sup>14,68-70</sup>

La mélatonine a donc été utilisée dans le traitement de la migraine mais aussi dans sa prévention. Elle s'est montrée plus efficace que le placebo et n'est pas inférieure en efficacité

par rapport aux molécules actives déjà utilisées dans la migraine, comme l'amitriptyline, le propranolol... La mélatonine semble diminuer la fréquence et l'intensité des migraines en normalisant les rythmes circadiens altérés, comme dans toutes les douleurs chroniques mais aussi par un mécanisme qui lui est propre. La diminution de la nociception voyageant dans le ganglion et le noyau du nerf trijumeau a été proposée comme une action de la mélatonine en observant la présence des récepteurs sur cette zone. L'administration de 10 mg mélatonine avant le coucher pendant 14 jours chez des patients atteints de céphalées de Horton a permis une diminution significative de l'intensité et des fréquences des attaques en comparaison à un placebo. Une autre étude avec 2 mg de mélatonine n'a pas réussi à démontrer ces mêmes conclusions, probablement à cause de la faible dose d'hormone utilisée d'après les auteurs. 3 mg de mélatonine sur un petit groupe de patients ayant des céphalées de tension a aussi démontré un effet positif. Pour plus de la moitié des participants, une diminution de l'intensité des douleurs de plus de 50% a été observée. Lors de crises de migraine nécessitant une hospitalisation, l'administration de mélatonine en perfusion a montré une efficacité dès la première administration pour quatre des six patients testés et après la troisième administration pour les deux autres patients. Chez les migraineux, la prise préventive de mélatonine a réduit significativement le nombre de jour avec migraine par mois, le nombre d'antalgiques pris dans le mois, la durée et l'intensité de la crise migraineuse. Son action est comparable à 25 mg d'amitriptyline. Le nombre de patients avec une amélioration de la fréquence des migraines de plus de 50% est significativement plus élevé que lors de l'utilisation de l'antidépresseur ou du placebo. La plupart des études sur l'administration de mélatonine en prévention de la migraine montre une diminution de fréquence. Une étude crossover randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur 30 participants a remarqué un passage des fréquences des crises de deux par semaine en moyenne à trois crises en douze mois avec la mélatonine. Une étude utilisant 2 mg de mélatonine en libération prolongée n'a pas réussi à démontrer une efficacité de l'hormone après 8 semaines de traitement. La formulation en libération prolongée pour la prévention et le traitement des migraines ne semblent pas être la plus adaptée. Dans cette même étude, l'effet placebo est plus important que dans la plupart des autres revues. Les études non contrôlées sont aussi en faveur d'un rôle positif de la mélatonine sur les migraines. <sup>68-72</sup>

Plusieurs mécanismes sont possiblement impliqués dans l'action de prévention des migraines par la mélatonine. Ils comprennent la stabilisation de la membrane, les propriétés anti-inflammatoires, l'inhibition de la libération de la dopamine, la modulation de la neurotransmission de la sérotonine, du GABA et du glutamate, l'élimination des radicaux libres et la régulation de la vascularisation cérébrale. La mélatonine pourrait aussi agir sur les migraines de façon indirecte en améliorant les troubles du sommeil chez ces patients, facteurs déclenchant de migraine. Il est aussi possible qu'elle aide à empêcher la vasodilatation présente lors de la migraine. La mélatonine diminue le peptide relié au gène calcitonine ou calcitonin gene-related peptide (CGRP). Il s'agit d'un marqueur important de l'inflammation du nerf trijumeau, impliqué dans la vasodilatation de la crise de migraine. Cet effet est concentration-dépendant. L'intervention de la mélatonine sur les vaisseaux lors de la crise de migraine reste encore à vérifier. En effet, les deux types de récepteurs de la mélatonine envoient des informations différentes dans ce cadre. MT1 entraîne une vasoconstriction alors que MT2 permet une vasodilatation. L'action anti-inflammatoire de la mélatonine dans le cadre de la

migraine pourrait être liée à l'inhibition de la synthèse de prostaglandine E, activateur de l'inflammation dans le système autour du nerf trijumeau. La mélatonine empêche aussi la translocation du facteur nucléaire kappa B (NF-κB) dans le noyau pour éviter sa liaison à l'ADN. Elle empêche ainsi l'augmentation de synthèse des cytokines pro-inflammatoires, les interleukines et le TNF-α. L'hormone atténue la migration des cellules inflammatoires à travers l'endothélium pour éviter que ces différentes cellules rejoignent le site d'inflammation. Pour cela, elle inhibe la production de molécules d'adhésions à l'endothélium. L'action de la mélatonine peut aussi passer par les récepteurs opioïdes δ. Sur un modèle de rongeur, l'administration de l'hormone augmente la latence de retrait de la queue de souris, modèle de douleur nociceptive. L'agoniste des récepteurs opioïdes δ accroît cette latence alors que l'agoniste aux récepteurs opioïdes μ n'entraîne pas d'effet avec la mélatonine. Sur le cerveau de rat, un antagoniste des récepteurs opioïdes de haute affinité n'est pas déplacé de ces récepteurs par la présence de mélatonine. L'hormone agirait donc par interaction indirecte. Elle augmente aussi la libération de β-endorphine dans les études in vitro. Cette action pourrait être associée à sa propriété antinociceptive. La prévention des crises de migraine par l'acide valproïque a été pensée comme étant due à l'interaction de cette molécule avec les récepteurs de la mélatonine. <sup>68-72</sup>

La mélatonine a ainsi été utilisée dans le traitement de l'algie vasculaire de la face. Cette pathologie est rare mais elle reste la plus commune des céphalées trigémino-autonomiques, une classe particulière de céphalée impliquant les voies nociceptives trigémino-vasculaires. Ses symptômes sont principalement la douleur accompagnée d'un larmoiement, une vasodilatation des vaisseaux dans la conjonctive, une congestion nasale ou une rhinorrhée, un œdème palpébral, un gonflement du visage ou du front ou encore un myosis. Ce syndrome est souvent lié à des facteurs déclenchants et possède une périodicité circadienne. Les crises apparaissent souvent la nuit. La physiopathologie de cette maladie semble impliquer l'hypothalamus. Chez les personnes souffrant d'algie vasculaire de la face, le pic de mélatonine pendant la nuit est diminué pendant la période de crise. Le rythme circadien de sa sécrétion peut aussi être perturbé voire complètement absent. L'hormone a donc été utilisée en curatif pour contrebalancer la sécrétion endogène trop faible et aider au sommeil perturbé par ses crises. Une étude randomisée, contrôlée par un placebo chez des patients avec des crises épisodiques a montré une diminution de la fréquence des crises avec l'administration de 10 mg de mélatonine en commençant la cure dès le début des crises. La moitié des personnes dans le groupe de mélatonine ont répondu à la mélatonine avec une efficacité commençant entre le troisième et le cinquième jour. <sup>70,73</sup>

### III.6. Les autres formes de douleur

La douleur est toujours associée à une désynchronisation des rythmes circadiens de l'organisme mais à des niveaux différents selon le type de douleur. Les recherches sur les animaux ont apporté des résultats encourageant dans le cadre de l'utilisation de mélatonine dans différents modèles de douleur. L'hormone a montré un effet analgésique chez le rat pour des douleurs nociceptives. Ce type de douleur est lié à une lésion dans le corps. Elle est nécessaire pour réagir

en cas d'altération de l'organisme. La mélatonine diminue la douleur de façon plus importante lorsque son administration se fait dans la soirée. Cet effet est dose-dépendant chez l'animal. Il est inhibé en 10 minutes par la naloxone, un antagoniste des opioïdes. La conséquence de l'administration de l'hormone est aussi atténuée par l'administration de flumazénil, un antagoniste de la benzodiazépine. La mélatonine diminue l'intensité et la durée sur les douleurs neuropathiques déclenchées, comme par exemple par de la capsaïcine, un composant du piment. L'hormone est pensée comme pouvant stopper le début ou la généralisation de la sensibilisation centrale lors des douleurs neuropathiques. Ce type de douleur est aussi appelé douleur neurogène. Il est lié à une blessure du système nerveux centrale ou périphérique, comme par exemple, la section d'un nerf ou un tassement vertébral. La mélatonine a donc été étudiée dans différents syndromes liés à une douleur chronique.<sup>71</sup>

La fibromyalgie est une maladie associant une douleur chronique diffuse et étendue du système musculosquelettique avec une hyperalgésie et souvent une dépression et/ou de l'anxiété. La sécrétion de mélatonine est altérée chez les patients souffrant de fibromyalgie, souvent étudié par le biais de la concentration urinaire en 6-sulfatoxy-mélatonine, diminuée. La perturbation du cycle de l'hormone peut intervenir dans l'apparition de la maladie ou en être une conséquence, en entraînant un sommeil moins réparateur, symptôme régulier dans la maladie. Un taux urinaire inférieur à la normale en 6-sulfatoxy-mélatonine a été corrélé avec l'apparition de symptômes plus sévères de la fibromyalgie dont la douleur, les troubles du sommeil, une fatigue, de l'anxiété et une dépression. Une étude sur un faible nombre de patients fibromyalgiques a démontré que 1,5 mg de mélatonine par jour améliorent la qualité de sommeil subjective et objective en réduisant l'intensité de la douleur et des symptômes de la dépression. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études. L'hormone semble encore plus efficace lorsqu'elle est associée avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. La réduction de la fatigue devient alors significative, en plus de l'anxiété, des symptômes dépressifs et de la douleur. La mélatonine seule est même plus efficace sur les troubles du sommeil et la douleur que l'amitriptyline, un antidépresseur tricyclique. L'intensité de différentes douleurs provoquées évaluées par une échelle visuelle analogique (VAS) est abaissée dans les trois groupes étudiés. Les trois groupes de patients utilisent soit la mélatonine ou l'amitriptyline seule ou l'association des deux. La VAS après traitement est significativement plus faible dans le groupe mélatonine en comparaison avec le groupe amitriptyline. La même différence est remarquée entre les patients avec l'association des deux traitements et les personnes avec seulement le traitement antidépresseur. Dans l'expérience de douleur, les patients de tous les groupes ont eu une augmentation de la douleur pendant le test. Les auteurs en concluent que la fibromyalgie entraîne une perte de la fonction inhibitrice des nerfs véhiculant la douleur. Des résultats bénéfiques de la mélatonine associée avec l'amitriptyline sont aussi observés sur le score FIQ (« Fibromyalgia impact factor ») qui nous informe sur la qualité de vie des patients fibromyalgiques. Mais aucune différence n'est observée pour le nombre d'analgésiques utilisés sur la dernière semaine de traitement, la qualité de sommeil et le nombre de points douloureux spécifiques de la fibromyalgie. D'après toutes ces constatations, la mélatonine montre un effet légèrement supérieur à l'amitriptyline. Leur association est encore plus bénéfique est possible par l'association des deux traitements. La mélatonine pourrait ainsi exercer son action en agissant sur la fonction inhibitrice de la douleur du système nerveux. Un effet direct sur les

voies de la douleur ou sur les neurotransmetteurs impliqués dans les voies de la douleur est plausible. Plusieurs études ont mis en lumière que l'hormone nocturne peut inhiber la voie descendante qui facilite la transmission de la douleur. Elle peut augmenter la composante inhibitrice de la douleur entre l'aire corticale et le tronc cérébrale. Sa composante anti-inflammatoire pourrait avoir une action positive sur la douleur chez les fibromyalgiques. Sa proximité avec le système sérotoninergique pourrait aussi être un atout comme médicament amplifiant le niveau de la sérotonine.<sup>71,74</sup>

L'administration de mélatonine dans la douleur chronique du dos s'est aussi montrée comme étant efficace lors d'une étude sur 178 patients évaluant la douleur sur trois groupes appariés utilisant différents traitements, avec de la chondroïtine et/ou des anti-inflammatoires. La mélatonine permet de diminuer plus rapidement et plus de façon prononcée sur l'intensité de la douleur. Le bien-être subjectif est aussi augmenté significativement par l'ajout de mélatonine au traitement contre le mal de dos chronique de chaque groupe. L'évaluation subjective du sommeil est aussi significativement plus élevée. L'efficacité de la mélatonine comme traitement adjuvant de la douleur chronique peut avoir plusieurs explications. Elle peut agir en restaurant le rythme circadien, altéré dans n'importe quelle douleur chronique ou en améliorant le sommeil, en rééquilibrant l'organisme avec son environnement, en agissant comme anxiolytique et/ou en ayant un effet analgésique direct. L'amélioration du sommeil est plus tardive que le progrès de la douleur. Un mélange des différentes interventions est possible pour définir le mécanisme d'action de la mélatonine dans la douleur chronique.<sup>75</sup>

La mélatonine a aussi été étudiée dans l'arthrite rhumatoïde. Les patients souffrant de cette pathologie ont des niveaux sériques plus élevés que des personnes saines. La sécrétion de mélatonine est plus importante chez les personnes atteintes d'arthrite rhumatoïde à minuit. Le niveau sérique est aussi augmenté le matin pour les patients avec une maladie qui s'est déclarée récemment. La mélatonine est aussi présente dans les macrophages du liquide synovial des articulations touchées par l'arthrite rhumatoïde et directement dans ce milieu. Cette hormone a un effet complexe sur les processus inflammatoires. Certaines cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées lors d'une augmentation de la concentration en mélatonine comme l'interféron gamma, les interleukines 1 et 2. Les taux élevés en hormone dans l'organisme des patients suggèrent une influence négative sur cette maladie. Mais en même temps, elle inhibe la matrix métalloprotéinase (MMP) qui est impliqué dans la destruction des articulations chez les patients atteints de l'arthrite rhumatoïde. Le rythme circadien semble avoir un impact important. Un rythme autonome des cellules immunitaires a été observé, sûrement dû à la présence dans le noyau des gènes clock. Les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde ont souvent des problèmes de sommeil de type réveil nocturne. Leur qualité de sommeil est altérée et la somnolence en journée est fréquente. L'activité de la maladie est corrélée aux troubles du sommeil. Cette association est plus importante chez les femmes et diminue avec l'âge. Les femmes travaillant de nuit sont aussi plus à risque de développer une arthrite rhumatoïde. L'administration de mélatonine ne semble donc pas conseiller dans ce cas tant que son action sur les systèmes inflammatoires n'est pas mieux comprise.<sup>71,76</sup>

L'hormone pinéale semble avoir une action sur les douleurs rencontrées dans des maladies psychiatriques développant des douleurs physiques ou aussi appelé troubles somatoformes. Elle

agit sur les douleurs ressenties dans la fibromyalgie et le syndrome du côlon irritable mais aussi le syndrome dyspeptique fonction ou la dysfonction de l'articulation temporomandibulaire. La mélatonine doit être plutôt administrée en deux prises, matin et soir, dans ces cas avec une formulation en libération immédiate. <sup>13,34,77</sup>

La mélatonine associe plusieurs mécanismes d'action pour ses propriétés analgésiques. Elle diminue l'inflammation en empêchant la libération de prostaglandine et en évitant la migration des polynucléaires au site de l'inflammation. Elle inhibe aussi la cyclo-oxygénase 2 (COX2) et l'oxyde nitrique synthase appelé NO-synthase. Elle diminue l'expression de la 5-lipo-oxygénase (5-LOX), un médiateur inflammatoire présent dans les lymphocytes B. Ses récepteurs MT1 et MT2 sont potentiellement impliqués pour sa propriété analgésique. En effet, leur localisation au niveau du thalamus, de l'hypothalamus, de la corne dorsale de la moelle épinière et sur le noyau du nerf trijumeau sont aussi impliqués dans les processus de nociception. L'administration de ludinazole, un antagoniste non sélectif des récepteurs à la mélatonine, chez l'animale diminue l'effet de l'hormone sur la douleur comme les antagonistes sélectifs de MT2. Les agonistes partiels de MT2 ont aussi des effets antidouleurs en intervenant sur la voie anti-nociceptive descendante du tronc cérébrale. La mélatonine agit aussi sur le récepteur RZR $\beta$ . Il possède un rôle de facteur de transcription dans le système sensoriel. La mélatonine agit sur une grande variété de médiateurs dont le calcium. Elle active les canaux ioniques calcium-dépendant. Cette action est aussi dépendante des récepteurs MT1 et MT2. Elle pourrait ainsi bloquer la calmoduline. La calmoduline kinase joue un rôle important dans la sensibilisation centrale. Elle joue aussi partiellement sur les canaux calciques. Elle active une protéine G qui est couplé aux canaux Kir3 et inhibe ainsi une série de potentiels d'action. Ces canaux ioniques ont une place importante dans le développement et le maintien de la sensibilisation. La mélatonine diminue la concentration cellulaire en calcium dans les neurones des ganglions de la racine dorsale de la moelle épinière. Son effet sur les canaux calciques rappelle le mécanisme d'action de la gabapentine, possédant une indication dans le traitement des douleurs neuropathiques. La mélatonine est proche du système GABAergique. Elle pourrait faciliter la transmission du GABA ou acide gamma-aminobutyrique en opérant sur le récepteur GABA. En effet, les études expérimentales ont montré que l'administration de mélatonine augmente les concentrations de GABA. Elle interagit aussi avec le système des opioïdes endogènes et augmente la production et la libération des bêta-endorphines. L'excision de la glande pinéale chez le rat diminue significativement l'efficacité de la morphine. <sup>71,75</sup>

### III.7. L'épilepsie

La mélatonine peut influencer l'activité des neurones mais son mécanisme n'est pas encore bien connu. In vitro et in vivo, la mélatonine agit sur les récepteurs GABA et possède un effet anticonvulsivant. Elle pourrait aussi agir sur les canaux calciques voltages-dépendants, cible de l'action de certains antiépileptiques. <sup>14</sup>

Les troubles du sommeil chez les patients épileptiques peuvent avoir des conséquences sur les crises. L'amélioration de ces problèmes par la mélatonine pourrait entraîner une amélioration

générale de la maladie. Mais cette application de la mélatonine sur l'épilepsie reste encore controverser. Certaines études lui trouvent un effet anticonvulsivant tandis que d'autre lui trouve une propriété pro-convulsivant. <sup>14</sup>

Le lien entre épilepsie et sommeil est important. Les troubles du sommeil sont souvent présents chez les enfants épileptiques, notamment le rythme éveil-sommeil perturbé, une latence de sommeil plus longue, une fragmentation du sommeil et une somnolence. La perturbation du sommeil chez les enfants épileptiques pourrait être liée à une dysfonction du système sécréteur de la mélatonine. L'épilepsie a été mise en lien très vite avec le sommeil. Le mécanisme derrière les altérations du sommeil retrouvé dans l'épilepsie pourrait être lié aux différents rythmes circadiens de l'organisme. Les gènes clock pourraient être impliqués. La mélatonine, avec son lien avec le sommeil et les cycles circadiens a donc été étudiée dans l'épilepsie. Les enfants épileptiques, de tous types, ont montré avoir un niveau sérique de mélatonine affaibli par rapport à des enfants sans problèmes de santé du même âge. Les patients adultes atteints d'épilepsie ont un taux de mélatonine qui semble plus faible. Une corrélation positive entre les scores les plus élevés sur les questionnaires de troubles du sommeil et la concentration salivaire importante de l'hormone a été retrouvée chez les enfants épileptiques. Ces travaux restent cependant controversés, d'autres études obtenant des résultats contraires (Sheldon, 1998 <sup>78</sup> ; Jain et al.,2015 <sup>79</sup>). L'augmentation de la concentration salivaire en mélatonine chez des enfants épileptiques a été expliquée comme une réponse de la glande pinéale comme système antiépileptique. D'autres études démontrent une élévation significative de l'hormone pendant ou juste après les convulsions. L'augmentation de mélatonine est présente chez les personnes épileptiques non traité. La sécrétion plus importante de l'hormone pourrait être associée à un système secours activé par le système nerveux central lors de l'épilepsie. La mélatonine a une implication controversée dans l'épilepsie. Selon plusieurs auteurs, elle aurait une action pro-convulsivante. En effet, la concentration en hormone est la plus importante dans les heures où une crise épileptique est la plus plausible, c'est-à-dire la nuit. Les benzodiazépines, utilisés pour certaines dans l'épilepsie augmente aussi le métabolisme de la mélatonine. Ces preuves sont en faveur de l'apparition de crises d'épilepsie avec des niveaux élevés de mélatonine. Dans une étude sur des patients avec une épilepsie réfractaire aux traitements, la mélatonine a été retrouvée à des taux plus élevés le matin, avec un rythme circadien normal chez les patients présentant des crises la nuit. Cette observation appuie la propriété pro-convulsivante de l'hormone. <sup>13,22,22,80,81</sup>

La mélatonine est toujours mesurée de façon périphérique. Certains auteurs posent l'hypothèse que la concentration sérique ne reflète par le niveau intracérébral de l'hormone. La sécrétion de mélatonine pourrait suivre son évolution normale chez les enfants avec une diminution de celle-ci avec le début de la puberté. <sup>80</sup>

Dans une étude sur l'administration de mélatonine chez des enfants de deux à quinze ans, les crises cliniques observées ont diminué avec le traitement. La fréquence et la durée des crises convulsives chez les enfants semblent diminuées avec la prise de mélatonine exogène. Elle améliore aussi la qualité du sommeil chez les enfants et les adultes souffrant d'épilepsie réfractaire, ne réagissant donc pas aux traitements. Toutes ces études sur l'administration de mélatonine possèdent des biais, avec une évaluation non aveugle, sans placebo... Les études

randomisées, en double aveugle, contrôlé par placebo n'ont pas en objectif premier de montrer une efficacité de la mélatonine sur la fréquence des crises de convulsion. Aucune conclusion certaine peut être tirée sur une efficacité ou un effet négatif chez les enfants épileptiques. Les études se montrent tout de même rassurante avec dans aucune de celle-ci une augmentation visible des crises convulsives chez les personnes épileptiques.<sup>22,80,82</sup>

La dose de mélatonine exogène semble être importante. Une dose minimale entraîne une stimulation faible des récepteurs GABA avec un flux vers le milieu intracellulaire d'ions chlorures. La concentration en GABA dans le cerveau augmente au niveau de l'hypothalamus et du cortex. Une dose plus importante entraîne une stimulation forte de ces récepteurs accompagnée d'un flux vers le milieu extracellulaire d'ion  $\text{HCO}_3^-$  et d'une dépolarisation. Le seuil de convulsion est plus faible et les crises convulsives sont plus fréquentes. La mélatonine pourrait donc posséder à la fois des propriétés anticonvulsivantes et proconvulsivantes selon sa concentration sérique et sûrement selon le timing de l'administration.<sup>81</sup>

#### IV. Les actions de la mélatonine sur les insomnies liées aux maladies psychiatriques

De nombreuses maladies psychiatriques ont montré des altérations du rythme de sécrétion de mélatonine. La mélatonine par son action soporifique et son action sur les rythmes de l'organisme a suscité un intérêt dans les maladies psychiatriques, dans lesquelles des troubles du rythme circadien éveil/sommeil sont souvent observés. Elle semble agir sur la dépression et certains types d'anxiété.<sup>13,28,34</sup>

Certaines études de la mélatonine sur les troubles bipolaires ont montré une efficacité en traitement adjuvant sur les troubles du sommeil associés avec parfois une amélioration des symptômes maniaques. D'autres études n'ont pas prouvé d'efficacité de la mélatonine que ce soit sur le sommeil ou bien la maladie elle-même. Son administration dans cette pathologie doit se faire au cas par cas. En effet, la mélatonine pourrait agir différent selon les phases et la stabilisation de la maladie ainsi que selon les doses et la forme de libération (immédiate ou prolongée) de l'hormone.<sup>34</sup>

Une désynchronisation des rythmes circadiens est observée chez beaucoup de personnes dépressives. La qualité de sommeil est aussi appauvrie. La mélatonine a été démontrée efficace sur l'amélioration de plusieurs paramètres du sommeil dans des populations ayant des perturbations du sommeil. L'hormone, impliquée dans les rythmes circadiens, pourrait donc être un marqueur permettant d'observer la dépression ou encore être impliquée dans son traitement.<sup>83</sup>

Une désynchronisation des rythmes circadiens est observée chez beaucoup de personnes dépressives. La qualité de sommeil est aussi appauvrie. La mélatonine a donc été pensée comme une aide potentiel dans le traitement de la dépression. Cette pathologie entraîne chez la personne une humeur négative avec une diminution de l'estime de soi, une perte d'énergie et d'intérêt

envers les activités qui d'habitude sont agréables, voire un sentiment de culpabilité. Elle est accompagnée de troubles du sommeil et de difficultés de concentration. Le mécanisme de la dépression fait intervenir des processus inflammatoires et oxydatifs, notamment sur l'axe hypothalamique-pituitaire-surrénale. La production de cortisol est augmentée ainsi que celle des radicaux libres et des cytokines. Ces molécules entraîneraient des perturbations de la conversion du tryptophane en neurotransmetteurs et hormones, notamment la sérotonine et par la suite, la mélatonine. D'autres voies de synthèse sont augmentées et elles produisent des substances neurotoxiques. La concentration plasmatique de mélatonine est diminuée chez les personnes souffrant de dépression sévère. La concentration est trois fois supérieure dans le groupe de personnes non malades par rapport aux patients souffrants de dépression sévère. Dans une autre étude chez des patients atteints de sclérose en plaque non traité par antidépresseur, la concentration sérique de mélatonine est significativement diminuée à 3h30 lorsque les personnes souffrent d'une dépression majeure, diagnostiquée à l'aide de « Beck Depression Scale » (BDS). Cette sécrétion deux fois plus faible que la normale n'est pas retrouvée lors de la prise de sang à 10 heures. Une corrélation négative a été mise en évidence entre le BDS et les niveaux sériques nocturnes de mélatonine. Une autre étude sur les patients avec sclérose en plaque a démontré des niveaux sanguins de l'hormone diminués de 50% lorsque les personnes possédaient des troubles psychiatriques. Une étude chez les femmes enceintes et en post-partum a aussi montré des dérèglements de la sécrétion de mélatonine lorsqu'une dépression est présente. Les femmes enceintes dépressives avaient une concentration sérique d'hormone diminuée. Mais celle-ci était augmentée chez les femmes dépressives en post-partum. La sécrétion de mélatonine n'agirait pas normalement en présence d'une dépression. La sécrétion de l'hormone s'élève pendant la grossesse et baisse après l'accouchement. Dans une étude sur 1105 personnes, des concentrations urinaires plus faibles du métabolite de la mélatonine, le 6-sulfatoxymélatonine, tout en restant à des niveaux physiologiques sont associées avec une prévalence significativement plus importante de dépression et d'altérations de la fonction cognitive. Cette constatation reste valable sur plusieurs modèles statistiques en prenant compte des facteurs comme l'âge, les habitudes de vie, les habitudes de coucher... Cette déficience en hormone contribue à diminuer la protection contre les espèces oxydantes du cerveau et contre les processus inflammatoires. La mélatonine a des effets anti-inflammatoires et antioxydants notamment sur le système nerveux central. Son administration pourrait ainsi contribuer à une amélioration de la dépression.<sup>13,83-86</sup>

La dépression doit être correctement prise en charge car elle diminue la qualité de vie et la compliance aux traitements. Si des comorbidités sont présentes, le traitement devient plus compliqué. Les antidépresseurs possèdent un certain nombre d'effets indésirables et peuvent interagir avec d'autres traitements. La mélatonine a été ainsi étudiée dans cette pathologie, y compris en prophylaxie. Avec son profil d'effets indésirables peu présents, cette hormone pourrait éviter l'apparition de la dépression et diminuer ses symptômes tout en facilitant l'observance du traitement. La mélatonine est aussi liée aux processus biologiques présents dans la dépression. En effet, dans le trouble dépressif majeur, une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation est observée. Les cytokines pro-inflammatoires activent des enzymes appelées « indoleamine 2,3-dioxygénase » (IDO) et « tryptophan 2,3-dioxygénase » (TDO). Lors de leur activation, le tryptophane est détourné de sa voie métabolique habituelle

pour synthétiser les catabolites du tryptophane. Le tryptophane est moins utilisé à la fabrication de la sérotonine et donc de la mélatonine. Une diminution de la mélatonine semble ainsi être normale dans la dépression. L'inflammation et le stress oxydatif sont présents de façon très importante au sein de la mitochondrie dans le syndrome dépressif. Le récepteur mitochondriale « ary-hydrocarbon » (AhR) peut aussi augmenter le métabolisme de la mélatonine en induisant les cytochromes P450 1A2. La diminution de l'hormone nocturne peut contribuer aux processus biologiques de la dépression. La mélatonine possède un fort pouvoir anti-oxydant naturel et actif des enzymes anti-oxydantes. Elle a aussi une activité anti-inflammatoire en activant les lymphocytes Th17. Elle optimise le fonctionnement mitochondrial et agit sur les cellules immunitaires par une sécrétion autocrine réalisée par ces cellules. Son utilisation comme traitement ou adjuvant à un traitement pourrait aider à diminuer les symptômes en agissant sur les mécanismes de la dépression. Un lien entre la concentration de mélatonine et les émotions ou la fatigue a été observée sur un faible échantillon. Malgré la présence d'une grande hétérogénéité des relations de chaque individu avec la mélatonine, les changements de niveau salivaire de l'hormone sont associés significativement avec des changements de la fatigue et des émotions. L'inverse est aussi présent. La fatigue et les émotions influence significativement les concentrations en mélatonine.<sup>87-89</sup>

De nombreuses études animales sur l'administration de la mélatonine pour son effet antidépresseur ont eu des résultats positifs. Les effets de l'hormone ressemblent à ceux d'un antidépresseur. Une revue de plusieurs études chez l'Homme sur l'effet antidépresseur prophylactique ou thérapeutique de la mélatonine n'a pas démontré une action positive de l'hormone. Deux études sur les dix comprises sont pour un effet antidépresseur de la mélatonine. Six études ont remarqué une amélioration de la dépression dans le groupe mélatonine mais aussi dans le groupe placebo sans trouver de différences entre les deux groupes. Il pourrait s'agir d'un effet placebo. Les questionnaires pour évaluer la dépression sont différents selon les études même s'ils sont validés par la littérature scientifique. La mesure de l'effet de la mélatonine n'est donc pas facile à comparer entre plusieurs études n'utilisant pas les mêmes outils. Les études sur cette action de la mélatonine utilisent des faibles échantillons de population qui peuvent différer en termes d'âge, de comorbidités, de traitements, notamment les antidépresseurs qui influencent la sécrétion de mélatonine. Elles ont aussi souvent des risques de biais importants.<sup>90</sup>

Dans les troubles dépressifs majeurs, la mélatonine peut donc être utile comme ajout sur le traitement antidépresseur pour les symptômes d'insomnie. Elle a montré une tendance à un effet antidépresseur qui n'a été prouvé que dans le cas de l'association avec la Bupropion. Ces effets sont valables uniquement pour la libération prolongée de mélatonine.<sup>34</sup>

La mélatonine a montré une efficacité dans le trouble saisonnier affectif. Elle doit être administrée à des faibles doses et à des temps précis de la journée selon le profil des patients concernés, le matin si le sommeil est avancé et 2 à 6h avant le coucher si le sommeil est retardé. Elle peut ainsi entraîner des effets indésirables comme de la somnolence diurne, de la fatigue ou des vertiges mais qui restent minimales avec les doses employées. Le traitement de référence du trouble saisonnier affectif est la thérapie lumineuse. La mélatonine doit être considérée comme

un traitement adjuvant à la luminothérapie si celle-ci ne suffit pas selon la société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS).<sup>34</sup>

La mélatonine a une indication très précise pour les troubles de l'anxiété. En effet, elle a montré son efficacité seulement dans l'anxiété liée à une chirurgie. Sa prise unique en libération immédiate à un dosage de 5 à 12 mg diminue significativement l'anxiété des patients avant et après la chirurgie. Son action n'est pas inférieure à celle du midazolam, une benzodiazépine anxiolytique. Son action sédatrice et anxiolytique pour 0,4 mg/kg de mélatonine donnée 60 à 90 minutes avant l'intervention est significative par rapport à un placebo et est similaire à 0,2 mg/kg de midazolam chez l'adulte. Les patients sont calmés et sont bercés vers un sommeil plus naturel avec l'hormone contrairement au midazolam qui entraîne une sédation plus profonde. Les effets de la benzodiazépine nécessitent une surveillance plus étroite avant l'opération. Chez l'enfant, la mélatonine s'est montrée efficace quand elle est donnée avant une intervention médicale douloureuse afin de diminuer l'anxiété et la douleur. Elle permet d'abaisser la dose d'anesthésiant, le propofol, nécessaire pour anesthésier les enfants en comparaison à l'administration du midazolam avant les interventions. L'hormone à une dose de 0,5 mg/kg (pour un maximum de 20 mg) montre un niveau d'efficacité similaire au midazolam chez les enfants pour diminuer l'anxiété et favoriser une anesthésie dans de meilleures conditions. Une étude a même trouvé une tendance meilleure pour se remettre de l'opération. La mélatonine pourrait donc être une alternative aux benzodiazépines dans le contexte d'un stress lié à une opération. Les benzodiazépines, dont le midazolam, possède des effets indésirables non négligeables comme des réactions paradoxales, une sédation excessive, une désorientation... La mélatonine possède un profil d'événements secondaires moins intense que ces anxiolytiques. Ils peuvent être de type somnolence légère, vertige et maux de tête.<sup>34,93,94</sup>

Le trouble déficitaire de l'attention chez l'adulte ne possède pas d'études correctes sur l'action de la mélatonine sur cette maladie. Mais la sécrétion de mélatonine est retardée chez ces patients. Des symptômes de type insomnie et syndrome de phase de sommeil retardé sont souvent retrouvés dans ce trouble. La luminothérapie a donc été essayée dans le trouble déficitaire de l'attention chez l'adulte avec une amélioration des symptômes liés au rythme circadien éveil-sommeil mais aussi sur l'intensité des symptômes propres à la maladie. La mélatonine a montré son efficacité sur ce même trouble chez les enfants sur les problèmes de sommeil. La mélatonine pourrait donc avoir sa place dans le traitement de cette maladie mais des études sont encore nécessaires et en favorisant la libération immédiate.<sup>34</sup>

## V. Effet circadien de la mélatonine

### V.1. Définition des rythmes circadiens

Les rythmes circadiens sont les cycles physiologiques et comportementaux sur 24 heures de notre organisme synchronisés avec notre environnement. Beaucoup de fonctions physiologiques sont régulées par ce mécanisme, par exemple, le sommeil, la température corporelle, la prise des

repas, la sécrétion des hormones comme le cortisol... Ils agissent même sur nos flores saprophytes. Le parasite Plasmodium ainsi que la bactérie commensale, *Enterobacter aerogenes* ont une activité journalière contrôlée par la glande pinéale humaine et probablement par l'intermédiaire de la mélatonine. Le noyau suprachiasmatique situé dans l'hypothalamus antérieur est le générateur principal de rythmes ou « oscillateur central » de l'organisme. Il est nommé « pacemaker biologique interne » et génère un cycle de lui-même d'environ 24,2 heures. Il donne le rythme aux oscillateurs périphériques à l'aide des voies neuronales et d'hormones pour leur indiquer la phase, l'amplitude et la période. Ces horloges périphériques sont présentes dans de nombreux tissus, comme par exemple, le cortex cérébral, le foie, le rein, le cœur, la peau et la rétine. Des stimuli environnementaux qui varient de façon cyclique sont nécessaires pour organiser les rythmes circadiens comme les saisons ou la luminosité. Ils sont appelés « zeitgebers ». La lumière fait partie des plus importants zeitgebers. Ils permettent de ramener les rythmes circadiens à 24 heures par synchronisation de l'organisme. La mélatonine est inversement sécrétée en fonction de la luminosité et participe donc activement à la mise en place des rythmes circadiens. Sa sécrétion est un marqueur fiable de mesure des rythmes circadiens. Cette hormone peut aussi servir pour produire un décalage des rythmes circadiens. En effet, son administration en sous-cutanée ou directement dans le noyau suprachiasmatique d'animaux entraîne sa propre stimulation endogène et décale les phases des cycles circadiens. Elle exerce un effet inhibiteur sur l'activation des neurones de cette structure par liaison avec les récepteurs MT1. Cette action pourrait faire partie du mécanisme de régulation du sommeil par la mélatonine. Les récepteurs MT2 sont aussi présents sur le noyau suprachiasmatique et ils régulent les effets d'avance ou de retard de phase de la mélatonine. <sup>8,17,54,95</sup>

Ces rythmes circadiens peuvent être perturbés sans cause particulière connue ou secondairement à des maladies ou des troubles, comme par exemple, la maladie d'Alzheimer ou les autres démences. Ils peuvent être particulièrement handicapants car ils altèrent la vie sociale de la personne. Par exemple, les périodes de sommeil et d'éveil ne correspondent pas aux périodes de travail ou d'école. Cette désynchronisation entraîne souvent une fatigue persistante, des troubles de sommeil chronique avec insomnie chronique, un faible appétit, des troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à une dépression. Il existe différents troubles selon le décalage du sommeil ou si le cycle sommeil-éveil est altéré. <sup>17,19</sup>

Il faut bien distinguer l'effet hypnotique ou soporifique de l'effet sur les rythmes circadiens de la mélatonine. Ces deux effets peuvent être impliqués en même temps pour exercer l'effet de la mélatonine, par exemple, lors d'une administration en début de soirée où l'action hypnotique amène le sommeil et l'effet circadien avance l'arrivée naturelle du sommeil au même moment. Mais lors de prise plus tôt dans l'après-midi, la mélatonine a montré un effet promoteur du sommeil 30 à 60 minutes après administration et avance le sommeil naturel du soir d'une heure maximum. Ce sont bien deux effets distincts. Les doses nécessaires pour ces deux effets sont comprises dans les mêmes intervalles, de physiologiques à faiblement pharmacologiques. <sup>16,21</sup>

## V.2. La mélatonine : une hormone chronobiotique

Les effets de la mélatonine sur les rythmes circadiens lui permettent d'être reconnu en tant que substance dite "chronobiotique". Selon Quera-Salva, M.-A. et Claustrat, B., une substance chronobiotique est « capable de modifier un ou plusieurs paramètres qui caractérisent un rythme biologique (période, amplitude et phase) ». La mélatonine est un facteur important des rythmes circadiens. Elle est un des synchroniseurs les plus puissants des rythmes circadiens. L'efficacité d'un chronobiotique dépend de la régularité de son signal et de sa force représentée pour la mélatonine par la différence entre les concentrations nocturnes et diurnes. Elle est considérée comme le reflet de notre horloge biologique et peut servir dans le diagnostic des troubles du rythme circadien grâce à sa mesure dans le sang de façon répétée. Le profil de sécrétion de l'hormone est un marqueur des phases circadiennes. Elle agit sur les rythmes selon une courbe phase-réponse. Cette courbe permet de mettre en lumière l'action de la mélatonine pour avancer et retarder le rythme. Deux zones se déduisent ainsi de celle-ci. La zone d'avance de phase se situe dans la soirée, 2 à 7 heures avant le début de la sécrétion de mélatonine. La zone de retard de phase se trouve dans la nuit, tardivement ou en début de matinée, autour de la fin de sécrétion de mélatonine. Entre ses deux phases, la mélatonine n'entraîne pas de réponse pour le décalage de phase lors de son administration. Le début de l'ascension de la sécrétion de mélatonine en lumière faible ou « dim light melatonin onset » (DLMO) est la mesure de mélatonine aidant au diagnostic des troubles du rythme veille-sommeil, à l'exploration des formes sévères et complexes et à l'amélioration de la prise en charge des patients. Elle est caractéristique de la zone d'avance de phase. Ce dosage est complémentaire des autres marqueurs des rythmes circadiens déterminés par l'anamnèse, un agenda du sommeil, des questionnaires spécifiques dont les auto-questionnaires de chronotype de Horne et Ostberg et de Munich. Elle est réalisée sur des échantillons de sang, de salive ou les urines dans un environnement contrôlé avec une faible luminosité. Elle correspond au temps où la concentration salivaire de mélatonine atteint 4 pg/ml. Cette mesure est considérée comme normale si elle est comprise entre 19h30 et 22h00. Elle a aussi été impliquée dans les chronotypes. Il s'agit des différents décalages de phase possibles chez les personnes. Un individu peut être un chronotype matinal et avoir tendance à se coucher et se lever tôt. Il peut être un chronotype vespéral ou du soir et à l'inverse, il s'orientera plus vers un coucher et un levé tardif. Sa DMLO serait différente selon ces deux types. Chez les souris, lorsque les récepteurs sont antagonisés, le chronotype des animaux ne change pas. La mélatonine n'est pas déterminante dans l'existence du chronotype. Les facteurs génétiques sont plus importants. Elle est aussi envisagée comme un synchroniseur endogène pour maintenir les différents rythmes de l'organisme et les synchroniser à cause de la répartition très large, dans tout le corps de ces récepteurs. La mélatonine est capable d'entraîner l'horloge circadienne interne dans le noyau suprachiasmatique du fœtus grâce à l'hormone maternelle. Elle est pensée comme pouvant stabiliser les rythmes comportementaux dans les conditions qui vont avec ces attitudes. Une relation très proche entre la mélatonine, la température corporelle et la sécrétion de cortisol est trouvée dans plusieurs études. La diminution de température corporelle est aussi liée au sommeil et apparaît comme la mélatonine avec la somnolence.<sup>7,8,10,24,96</sup>

La mélatonine a été étudiée pour son implication dans les rythmes circadiens grâce aux souris. Ces expérimentations ont montré l'importance de l'hormone pour la coordination de tous les rythmes circadiens. Certaines souris ont un déficit inné en mélatonine. La comparaison de certaines modifications environnementales avec des souris sécrétant de la mélatonine a permis de montrer que l'hormone aide à l'adaptation à l'environnement. La présence de lumière pendant la deuxième partie de la nuit, c'est-à-dire après le pic de mélatonine entraîne un décalage de phase. Celui-ci est plus petit chez les souris sécrétant de la mélatonine. L'hormone a donc bien un impact sur le système circadien. Le récepteur MT2 semble plus impliqué dans la régulation du système circadien par la mélatonine. Lorsqu'il est antagonisé, l'effet de décalage du rythme d'activité de course dans la roue des souris n'est plus présent. Les récepteurs MT1 peuvent aussi intervenir dans ce phénomène mais dans une moindre mesure. Les récepteurs MT2 aident aussi pour remettre les rythmes circadiens en accord avec l'environnement lors du syndrome de jet lag, notamment selon le cycle lumière/obscurité. La présence de lumière la nuit décale le travail moléculaire du système circadien par la phosphorylation de la protéine CREB (C-AMP Response Element-binding protein) entraînant une augmentation de l'expression des gènes clock *Per1* et *Per2* dans le SCN. L'administration de mélatonine exogène chez la souris entraîne une avance du rythme d'expression de *Rev-erba*, une protéine qui régule avec *RORα* l'expression de *Bmal1*, un gène clock. La mélatonine peut ainsi intervenir sur la synchronisation intercellulaire entre les neurones du SCN et donc sur la force de l'horloge principale des rythmes circadiens, notamment sur sa résistance au décalage induit par la lumière. Les souris pinéalectomisées présentent des oscillations anormales dans l'expression alternée des gènes *Per1* et *Per2*. Dans le cortex surrénal, l'absence de mélatonine chez la souris fragilise les rythmes circadiens des protéines *PER1*, *CRY2* et *BMAL1*. Chez l'homme, des troubles du rythme circadien ont été constatés chez les personnes sécrétant peu de mélatonine. Un enfant présentant une déficience congénitale à la mélatonine a un cycle éveil/sommeil différent de 24 heures. Ce trouble a été corrigé par l'apport de l'hormone. Chez un autre patient atteint d'une mutation dans un gène altérant la synthèse de sérotonine, précurseur de la mélatonine, les symptômes attribués par la mélatonine sont l'hypersomnie, un rythme éveil/sommeil de 12h et une consommation plus importante de nourritures. Toutes ces anomalies ont été normalisées par la prise de l'hormone. <sup>18,24</sup>

L'administration de mélatonine semble être efficace pour certains troubles de sommeil liés aux rythmes circadiens et fait partie intégrante de leur traitement. En effet, cette hormone a une action sur l'ARNm de l'enzyme ecto-5-nucléotidase et entraîne par son intermédiaire une augmentation de l'adénosine. Cette dernière molécule a un rôle dans le cycle éveil-sommeil. Sa concentration extracellulaire augmente dans le cerveau lors du réveil et de l'endormissement. La mélatonine est pensée comme ayant des effets subtils mais présents dans la synchronisation et la stabilisation des rythmes circadiens. Elle est comprise dans un flot massif de différents signaux de l'horloge circadienne principale, le noyau suprachiasmatique. Le retrait de la production de mélatonine est compensé par ses autres voies humorales et nerveuses chez les souris mais leurs rythmes comportementaux restent moins précis. Pourtant son action lors d'administration exogène est bien approuvée et est cliniquement importante. <sup>17,24</sup>

### V.3. Le trouble de phase du sommeil retardé

Le trouble de phase du sommeil retardé (DSPS : Delayed Sleep Phase Syndrome) est un trouble du rythme circadien dont la phase de sommeil est décalée vers le petit matin. Les personnes atteintes de ce syndrome ont des difficultés à s'endormir et se réveillent tardivement avec une somnolence en journée. L'endormissement se fait généralement après minuit et le réveil l'après-midi. Il s'agit du trouble du rythme circadien le plus fréquent. Il est probablement dû à une double désynchronisation. La première est interne et se fait entre les rythmes endogènes, comme la production de mélatonine et le cycle éveil-sommeil. La deuxième est externe et se produit entre les rythmes de l'organisme et le cycle lumière-obscurité et les temps imposés par la société. Cette pathologie ne semble pas liée seulement à un retard de l'horloge circadienne endogène, elle peut être liée à une altération fonctionnelle du mécanisme passant du sommeil à l'éveil et inversement. Cette maladie est accompagnée plus souvent que la population normale de troubles psychiatriques et de dépression. Elle entraîne souvent des difficultés dans les performances de la journée au travail ou à l'école. Il est plus répandu chez les adolescents et les jeunes adultes. La mélatonine est le traitement principal en association avec la luminothérapie. Elle doit être prise à une dose comprise entre 0,5 et 5 mg 5 à 6 heures avant la DMLO pour une bonne efficacité. Elle diminue la latence d'endormissement chez ces personnes et réduit les difficultés d'initiation du sommeil. Elle peut ainsi correspondre à une heure de coucher plus précoce et contribuer à un réveil plus tôt afin d'éviter la fatigue et la somnolence en journée. Chez des patients diagnostiqués avec un décalage de la DMLO avérée, la mélatonine, à une dose de 0,5 mg à prendre une heure avant l'heure de couché désiré seulement les jours nécessaires, entraîne une amélioration subjective de la qualité de sommeil, une diminution du temps d'endormissement subjectif et objectif d'environ 30 minutes. Cet effet est cliniquement efficace. L'amélioration est supérieure à 15 minutes qui sont le consensus d'efficacité clinique dans ce syndrome. L'heure de réveil est aussi avancée d'environ 30 minutes. L'hormone agit aussi sur les symptômes dépressifs pouvant accompagner cette pathologie. Les scores subjectifs de sévérité de la dépression sont abaissés avec l'administration de 5 mg mélatonine entre 19 heures et 21 heures pendant quatre semaines. L'amélioration de la dépression par cette hormone pourrait être liée à un mécanisme chronobiotique. Les patients atteints de DSPPS avec dépression ont un pic nocturne de mélatonine décalé à 8 heures du matin au lieu de 2-3 heures. En effet, l'excrétion du métabolite majoritaire de la mélatonine, le 6-sulphatoxymélatonine est décalé au petit matin, reflétant la concentration sanguine de l'hormone. Ce décalage du pic de production de cette molécule n'est pas présent si les patients atteints de DSPPS ne sont pas dépressifs.

17,24,97,98

#### V.4. Le trouble de phase de sommeil avancé

Le trouble de phase de sommeil avancé est l'inverse du syndrome précédent. Les malades ont des difficultés à rester éveillés jusqu'au moment du coucher qui serait raisonnable et se réveille très tôt dans la matinée, entre 2 et 5 heures du matin. La luminothérapie est le traitement principal. La mélatonine peut être utilisée en tant qu'adjuvant par une prise le matin mais les preuves de son efficacité sont encore faibles. Le trouble du rythme sommeil-éveil irrégulier est fréquent chez les personnes âgées démentes ou chez les individus avec troubles neurodéveloppementaux et se caractérise par plusieurs périodes de sommeil et d'éveil sur 24h. Ces patients sont déconnectés de leur environnement. Les mesures thérapeutiques principales consistent à favoriser un environnement structuré par des liens sociaux et une activité en journée et par la présence de lumière et de bruit seulement la journée. La mélatonine est ici aussi un traitement supplémentaire lorsque ces premiers traitements ne suffisent pas. Elle doit être administrée sous une forme à libération prolongée avec des doses entre 2 et 20 mg. Le trouble du cycle sommeil-éveil différent de 24 heures est retrouvé principalement chez les aveugles et est défini par un cycle circadien du sommeil et de l'éveil d'une durée supérieure à 24 heures. Il est souvent proche de 25 heures. Des problèmes d'endormissement et de réveils très matinaux apparaissent selon le décalage avec le cycle de 24 heures de l'environnement. La mélatonine est le traitement principal avec un traitement d'attaque de 3 à 10 mg à prendre une heure avant le coucher pendant 3 à 9 semaines jusqu'au maintien d'une efficacité puis la dose est diminuée à 0,5 mg en continu pour maintenir le cycle en bonne position. D'autres mesures comme la mise en place d'un environnement propice au sommeil et de périodes d'activité permettent de consolider l'effet de la mélatonine. <sup>17,24</sup>

#### V.5. Le jet lag

Le jet lag est une des indications les plus reconnues de la mélatonine. Il s'agit d'une désynchronisation entre l'horloge circadienne interne et le temps environnemental du pays dans lequel la personne voyage à cause du passage des fuseaux horaires. Il entraîne des difficultés d'endormissement, de la somnolence pendant la journée ou des réveils très matinaux selon le décalage d'horaires entre le pays de départ et le pays d'arrivée. Ces problèmes de sommeil peuvent être accompagnés de sensation de malaise, de somnolence en journée, d'irritabilité, d'anxiété, d'humeur dépressive, d'une diminution d'appétit et de troubles gastro-intestinaux. Ces problèmes sont plus sévères avec l'augmentation du nombre de fuseaux horaires et selon la direction du voyage. Un voyage vers l'ouest entraîne des difficultés à maintenir le sommeil et entraîne un retard des rythmes circadiens par rapport à l'environnement et notamment le cycle lumière/obscurité. Un voyage vers l'est provoque des difficultés à s'endormir et une avance des phases circadiennes. Cette directement décale plus le cycle circadien que l'ouest et la personne met plus de temps à récupérer du jet lag. Un voyageur vers l'est met environ 1,5 heure par jour pour synchroniser ces rythmes avec l'environnement et s'adapter à celui-ci alors que vers l'ouest, cette durée est diminuée à 1 heure par jour. Cette différence d'acclimatation semble être liée à la propriété naturelle de l'organisme et de l'horloge interne de provoquer un

retard des rythmes circadiens. Cette adaptation après le passage de plusieurs fuseaux horaires devient plus difficile avec l'âge. Le vieillissement peut entraîner une faiblesse dans la synchronisation des rythmes biologique et une diminution de l'amplitude de la sécrétion de la mélatonine. Ces effets peuvent être la cause de l'inadaptation aux nouveaux horaires du pays dans lequel le voyageur a posé ces valises. La mélatonine peut aider à réduire les symptômes du jet-lag à une posologie de 0,5 à 10 mg en commençant en début de soirée quelques jours avant le départ ou la veille et en continuant 2 à 4 jours après être arrivé à destination, au moment du coucher. De nombreuses études ont montré que la mélatonine est efficace pour réduire le temps d'adaptation au nouveau cycle lumière/obscurité après le passage de 5 ou plus fuseaux horaires. Ces améliorations sont observées surtout sur des mesures subjectives de scores de sévérité des symptômes du jet lag, par exemple, à l'aide d'échelle visuelle analogique. D'autres paramètres objectifs ont montré une adaptation plus rapide grâce à la prise de mélatonine après un long vol comme les rythmes endogènes de cortisol et de mélatonine. La resynchronisation de l'organisme avec son environnement et la disparition des symptômes du jet lag semblent plus rapides lorsque la mélatonine est associée avec la mise en place de comportements environnementaux adaptés dans le nouveau pays. La prise de 3 mg de mélatonine en commençant la veille d'un départ à l'heure de coucher prévu une fois dans le nouveau pays pour un voyage traversant 12 fuseaux horaires avec la pratique d'un sport et une exposition à la lumière naturelle sur des périodes données dans la journée a permis de réduire les symptômes de jet lag chez des sportifs seulement sur 24-48 heures. Une autre étude a montré que cette même méthode donne une resynchronisation des personnes d'environ 2,27 jours en moyenne pour un voyage vers l'est et de 2,54 jours pour un voyage vers l'ouest alors que celui-ci aurait été de 7 à 9 jours sans traitement. L'association de la mélatonine et de la caféine pour diminuer les symptômes du jet lag semble aussi avoir une efficacité. La mélatonine permet d'améliorer le sommeil et la caféine atténue la somnolence en journée. Cette hormone est donc un traitement pharmacologique pour réduire le jet lag. Ces effets pourraient faire intervenir à la fois son action promoteur du sommeil et son influence sur le rythme circadien. <sup>17,24,95</sup>

## V.6. Les troubles du sommeil liés au travail de nuit ou par roulement

La prise de mélatonine a été étudiée dans le cadre des troubles du sommeil liés au travail par roulement. Les personnes travaillant de nuit sont en opposition avec leur rythme circadien. Elle a été utilisée dans le but de diminuer les symptômes liés au décalage du sommeil : la somnolence pendant le travail et l'insomnie pendant le sommeil voulu, dans la journée. Les troubles en conséquence comme la dépression, la fatigue chronique, les troubles gastro-intestinaux et immunitaires, l'infertilité pourrait ainsi être atténuée. Cette molécule a été pensée comme pouvant décaler plus vite le rythme circadien pour s'adapter au décalage horaire de ce travail grâce à son action chronobiotique. La mélatonine a eu des résultats contradictoires selon les études. Elle semble améliorer légèrement le sommeil quand elle est prise au moment du coucher mais n'agit pas sur l'augmentation de la vigilance en journée. Lors d'une étude sur une population de personnes jeunes travaillant de nuit, sans problème de santé particulier, la mélatonine n'a pas montré d'efficacité particulière sauf pour la diminution des réveils pendant

le sommeil en journée. Cette action ne suffit pas pour démontrer que la mélatonine a une efficacité pour adapter le rythme circadien du personnel travaillant de nuit. D'autres études ont pourtant trouvé une amélioration de la qualité de sommeil, voire une augmentation de la vigilance et des performances pendant le travail. Cet effet reste modeste en comparaison avec la lumbinothérapie qui s'est révélée la plus efficace pour réduire les comportements inadaptés par rapport au cycle de travail. L'action hypnotique de la mélatonine pourrait aider à partir de doses de 2 mg. La mélatonine reste un atout important dans les troubles du sommeil liés à un décalage du rythme de travail par son peu d'effets indésirables en comparaison avec le bénéfice que les personnes peuvent en tirer. Cette étude a été réalisée sur une population jeune. Or, les troubles du sommeil liés à ce rythme peuvent augmenter avec l'âge. L'organisme semble avoir des difficultés à se synchroniser avec le travail de nuit avec l'âge. La mélatonine pourrait être ainsi plus efficace chez les personnes plus âgées. Les thérapies principales pour ce problème sont la mise en place d'un bon environnement propice au sommeil, les siestes et la lumbinothérapie. <sup>17,24,99</sup>

## V.7. L'impact des saisons sur notre organisme

Les saisons entraînent des changements de durée du jour et de la nuit. Ce phénomène semble important pour la synchronisation de nos organismes. La mélatonine intervient à ce niveau. Sa durée de sécrétion varie avec l'étendue de la nuit. Les phénomènes liés aux rythmes saisonniers sont donc en partie contrôlés par la mélatonine, comme par exemple, la réponse immunitaire, la croissance, le contrôle du poids corporel et le métabolisme énergétique. La présence de lumière artificielle a tendance à estomper le phénomène d'adaptation de la mélatonine aux variations de saisons. L'hypothalamus joue un rôle principal dans l'adaptation au cycle saisonnier en détectant les variations en termes de temps de sécrétion de mélatonine. La mélatonine influence aussi le « pars tuberalis » de l'hypophyse grâce à ses récepteurs MT1 sur les cellules « tyrotrophes » de ce tissu. La mélatonine est aussi responsable de l'induction de l'expression du gène Cry et donc de la production de la protéine CRY1. Elle participe aussi à l'apparition de la protéine PER1. Le dimère composé de PER et CRY1 est un élément important du cycle circadien des gènes Clock et intervient dans les changements saisonniers. Des facteurs hormonaux liés à la mélatonine participent aussi à l'adaptation aux saisons. Par exemple, la TSH (thyroïd-stimulating hormone) est libérée pour agir de façon paracrine sur les récepteurs TSH des tanocytes. Elle entraîne une élévation de l'expression de l'enzyme « iodothyronine deiodinase » de type 2 (DIO<sub>2</sub>) et une diminution de l'expression de la « iodothyronine deiodinase » de type 3 (DIO<sub>3</sub>). La DIO<sub>2</sub> permet de convertir l'hormone thyroïdienne T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> et la DIO<sub>3</sub> permet de transformer T<sub>3</sub> en T<sub>3</sub> inverse. Ces deux enzymes permettent ainsi d'adapter le taux d'hormones thyroïdiennes actives qui agissent sur l'ensemble de l'organisme afin de s'ajuster aux changements environnementaux. Les jours les plus longs entraînent ainsi une augmentation de production de TSH dans les thyrotrophes, des cellules thyrotropes de l'hypophyse qui elle-même élève l'expression de la DIO<sub>2</sub> et réduit l'expression DIO<sub>3</sub>. L'hormone thyroïdienne est à la fin augmentée dans l'hypothalamus médio-basal. L'effet inverse se produit pour les jours plus courts. Dans les zones tempérées, les changements de

saison restent légers et la mélatonine ne semble pas varier de façon particulière. Aux pôles extrêmes de la planète et en condition de laboratoire, le profil de sécrétion de la mélatonine s'adapte notamment à la luminosité ambiante avec une production augmentée en hiver en Finlande.<sup>7,8,25</sup>

## VI. Les effets de la mélatonine sur le métabolisme de notre organisme

Les fonctions de la mélatonine décrites ci-dessus sont les principales voies de recherches de la mélatonine. Cette hormone est de plus en plus décrite dans diverses situations et son domaine d'utilisation s'ouvre.

### VI.1. Influence de la mélatonine sur le pancréas

Les enzymes de synthèse de la mélatonine, AA-NAT et HIOMT, ont été retrouvés dans le pancréas. Les récepteurs à la mélatonine ont été identifiés sur les cellules  $\alpha$  et  $\beta$  des îlots de Langerhans sur des lignées cellulaires pancréatiques malignes. L'importance de la mélatonine dans cet organe a donc été recherchée. La concentration en mélatonine dans le pancréas suit les variations circadiennes de l'organisme et donc de la glande pinéale. La quantité d'hormone lors la phase d'obscurité est plus importante que pendant la journée. Ces caractéristiques pourraient dépendre de la nourriture ingérée.<sup>26</sup>

La prise de mélatonine ou de L-tryptophane a entraîné une augmentation de la sécrétion des enzymes pancréatiques dans de nombreuses études expérimentales. Le tryptophane n'est pas considéré comme agissant directement sur le pancréas, il se transformerait en mélatonine grâce aux enzymes spécifiques présentes dans l'organe. Cette observation est réalisée sur une administration par voie parentérale ou par injection dans la lumière duodénale. L'administration de l'hormone à la dose de 25 mg/kg entraîne un effet sécrétoire aussi fort qu'1  $\mu$ g/kg de cholécystokinine (CCK), dose proche du maximum de sécrétion de l'hormone. La cholécystokinine est une hormone synthétisée par le duodénum pour activer la sécrétion des enzymes pancréatiques par action sur les cellules acini. La mélatonine agit de façon plus importante lors de son administration directement dans la lumière de l'intestin qu'en passant dans la circulation sanguine. Son action dépend donc principalement de récepteurs localisés dans le tractus gastro-intestinal. La mélatonine utilise la cholécystokinine pour exercer son effet. Sur une culture de cellules d'acini pancréatique de rats, l'hormone seule n'entraîne pas de sécrétion d'enzymes hépatiques. L'administration de mélatonine entraîne une augmentation dose-dépendante de la sécrétion de cholécystokinine. Cette action est complètement bloquée par l'application d'un antagoniste des récepteurs à la CCK ou par la présence de capsaïcine qui entraîne une désactivation des nerfs sensoriels.<sup>26,100</sup>

La mélatonine a été étudiée dans le cadre de la pancréatite aiguë. Cette maladie est liée à une autodigestion du pancréas par activation intracellulaire d'enzymes pancréatiques. Elle peut être œdémateuse et de bon pronostic ou hémorragique-nécrosante avec une forte mortalité. De nombreux facteurs inflammatoires et oxydants sont sécrétés dans cette pathologie, comme les dérivés actifs de l'oxygène, les prostaglandines, les leucotriènes, les thromboxanes et les cytokines pro-inflammatoires. L'endothélium est endommagé avec une augmentation de la perméabilité des vaisseaux et des processus de coagulation et de fibrinolyse se mettent en route. Les conséquences de cette maladie sont une réponse inflammatoire généralisée avec dysfonction de nombreux organes et choc septique. La mélatonine semble être un protecteur pancréatique dans ce cas. Les études expérimentales montrent une action préventive sur l'inflammation pancréatique et une baisse des lésions du tissu pancréatique avec l'hormone. Les marqueurs inflammatoires sont réduits. Chez les animaux avec pancréatite aiguë prétraités par mélatonine, les marqueurs de sévérité de l'inflammation du pancréas sont diminués, notamment les niveaux enzymatiques de d'α-amylase et de lipase et la concentration sanguine en cytokines pro-inflammatoires. Les interleukines 10 et 4, pro-inflammatoires sont plus élevées. Les effets anti-oxydants de l'hormone sont aussi impliqués dans la diminution de la sévérité de la pathologie. Les produits de la peroxydation des lipides sont restreints et l'activité des enzymes antioxydantes est plus importante. La mélatonine améliore aussi le flux sanguin, diminue la production de prostaglandines et de myélopéroxydase. La voie de l'apoptose est aussi impliquée dans le mécanisme d'action de la mélatonine. Elle active la caspase 3, une enzyme pro-apoptotique. L'apoptose de certaines cellules trop endommagées protège le reste du tissu en évitant son évolution vers la nécrose. La nécrose libère le contenu cellulaire et favorise l'inflammation. L'apoptose permet sa destruction par les cellules du système immunitaire dont les macrophages sans activité le système inflammatoire de l'organisme.<sup>26</sup>

La mélatonine a aussi été étudiée pour son action sur le pancréas et le foie. Chez les rongeurs, le tissu adipocytaire possède des gènes clock. La lipolyse, la lipogénèse, la production de leptine et la prolifération des adipocytes sont donc en partie contrôlées par la mélatonine. Chez la souris, les îlots pancréatiques possèdent aussi des gènes clock qui sont impliqués dans la croissance, la survie, le métabolisme du glucose et la synthèse de l'insuline. Ces gènes sont aussi présents avec la même distribution dans ces tissus métaboliques chez l'Homme. Les mécanismes sont donc probablement les mêmes avec implication de la mélatonine. L'administration de l'hormone peut entraîner différentes actions selon si l'espèce est nocturne ou diurne. Chez le rat, la mélatonine entraîne une augmentation de la sensibilité à l'insuline avec une tolérance au glucose plus importante. Elle élève la température et l'activité du rat. Ses effets immédiats sont poursuivis en journée par des effets prospectifs avec une résistance hépatique à l'insuline et le renforcement de la néoglucogénèse. Pour les espèces diurnes, la mélatonine induit le sommeil tout en diminuant la pression artérielle et la température. Elle bloque la sécrétion de cortisol, induit une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose. En journée, elle augmente la sensibilité à l'insuline, au glucose pour le pancréas et elle produit de façon plus importante de l'insuline par le mécanisme de l'incrétine. Elle participe aussi à la régulation de la pression artérielle en journée. Toutes ses actions peuvent être résumées dans le fait que la mélatonine provoque le comportement adapté de l'espèce à la nuit par ses effets immédiats et encourage le comportement en journée par ses effets prospectifs.<sup>8</sup>

Ces effets sur le métabolisme énergétique sont liés aux rythmes circadiens de l'organisme en relation avec l'environnement selon le cycle jour-nuit et les saisons. La mélatonine permet de corréliser le métabolisme avec la phase de la journée. Lorsqu'il y a de la luminosité, le but de l'organisme est de chercher de la nourriture et stocker l'énergie qui en résulte. La nuit, le corps va ainsi pouvoir dépenser ses réserves. Chez les mammifères, l'horloge circadienne permet d'augmenter la prise de nourriture et de faire des réserves au printemps et en été. En hiver, ils utilisent ce stock et leur appétit est diminué. Ces phénomènes comportementaux sont associés avec une augmentation de la sensibilité périphérique et centrale à l'insuline, une tolérance plus importante au glucose, une élévation de la sécrétion de l'insuline, de la synthèse du glycogène, le blocage de la néoglucogénèse et l'accentuation de la lipogénèse dans le tissu adipocytaire lors de la phase de stockage d'énergie. Pour les Hommes, il s'agit de la journée. Inversement, pendant la phase de dépense d'énergie, relié à la nuit pour les humains, le corps utilise les réserves pour maintenir les fonctions vitales. Le glucose diminue ainsi que l'insuline induite par l'incrétine. La gluconéogénèse et la glycolyse hépatique se mettent en route de façon plus importante comme la lipolyse dans le tissu adipocytaire. Ces effets proposés sont confirmés par les études épidémiologiques. Le travail en horaires décalés, perturbant les rythmes circadiens qui se désynchronisent de l'environnement pourrait être un facteur de risque de diabète, notamment de type 2. Les données sont encore de faibles qualités et la puissance des preuves reste limitée. Mais, le décalage du temps de sommeil entre les jours de travail et les jours libres, nommé « jet lag social » chez les travailleurs de nuit ou en 3x8 entraîne un risque cardiaque et métabolique plus important. Une étude chez des infirmières travaillant de nuit ou en roulement par rapport à des horaires de bureau classiques a prouvé une augmentation du risque de diabète, encore plus important pour les infirmières travaillant de nuit. Chez les femmes ménopausées ou jeunes, l'administration de mélatonine le matin ou en soirée entraîne une réduction de la tolérance au glucose et une diminution de la sensibilité à l'insuline. Ses effets correspondent bien à l'insulino-résistance attendue par la nuit, associée à la phase de repos chez les Hommes. Cette action est donc en partie enclenchée par la mélatonine. Une réponse inappropriée des récepteurs à la mélatonine, liée à une modification génétique des récepteurs, entraîne aussi une hyperglycémie matinale. L'incidence du diabète de type 2 et du diabète gestationnel est plus élevée. Lors d'une étude sur les femmes ménopausées en surpoids, les auteurs ont démontré une corrélation négative entre le niveau urinaire du 6-sulfatoxymélatonine et l'indice de masse corporelle. La présence de mélatonine pourrait donc aider à stabiliser le poids. L'administration de mélatonine a montré un effet de réduction de la masse grasseuse lors d'une étude chez les femmes postménopauses. La masse maigre est en augmentation. La prise de cette hormone pourrait aussi atténuer la prise de poids lors des traitements antipsychotiques de deuxième génération, connu pour posséder cet effet indésirable. D'après ses mêmes études, elle permet aussi de diminuer les taux de triglycéride et de cholestérol total. La diminution de mélatonine par présence de lumière la nuit entraîne une dysrythmie du rythme circadien de l'insuline avec une résistance immédiate à l'insuline et prépare par ses effets prospectifs une sensibilité augmentée à celle-ci. Des études cliniques et épidémiologiques ont trouvé un lien entre des taux faibles de mélatonine et la résistance à l'insuline. Une faible sécrétion de l'hormone du sommeil est associée à une incidence plus importante de diabète de type 2 de façon indépendante à la résistance à l'insuline. Chez les personnes dormant peu, la sécrétion de mélatonine est décalée par rapport au sommeil et apporte ainsi une résistance à l'insuline au réveil avec hyperglycémie.

Les formes à libération prolongée doivent être prises avec précaution car leur libération peut se poursuivre en début de matinée et altérer la sécrétion d'insuline et de glucose. La prise de mélatonine doit se faire aussi avec précaution chez le diabétique.<sup>8,19,101</sup>

La mélatonine intervient dans la balance énergétique de notre organisme. Sa présence favorise la dépense énergétique et tend vers une diminution du poids corporelle. Son absence entraîne un stockage de l'énergie et augmente le poids corporel. Elle agit pour cela sur les circuits hypothalamiques et sur l'expression des neurotransmetteurs anorexigènes en les augmentant par sa présence et inversement en les diminuant lorsqu'elle n'est pas là. Elle régule aussi la synthèse de leptine. Lorsque la mélatonine n'est pas synthétisée ou si les récepteurs membranaires sont altérés, l'organisme possède une résistance à la leptine. Cette régulation de la balance énergétique est basée principalement sur son action sur les cellules  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$  pancréatiques, notamment sur l'insuline. La mélatonine agit aussi sur ses récepteurs membranaires centrales et périphériques afin d'entraîner une phosphorylation du récepteur à l'insuline et la mobilisation de certaines voies de transduction de l'insuline. Certains polymorphismes du récepteur MT2 ont été liés avec une augmentation statistique du risque de diabète de type 2. Des souris dont les gènes du récepteur MT1 ont été neutralisés, appelée souris knockout en MT1, possèdent une résistance à l'insuline, qui n'est pas retrouvée chez des souris possédant MT1.<sup>18,101</sup>

L'exposition à la lumière la nuit et donc l'altération de la sécrétion de la mélatonine et des rythmes circadiens est associée significativement avec une augmentation de l'obésité et du surpoids. Beaucoup de mécanismes physiologiques sont possiblement impliqués dans ce phénomène ainsi que des habitudes de vie plus présentes chez les personnes travaillant de nuit, comme la diminution de l'exercice physique, la prise de nourriture décalée. Le tissu adipocytaire possède aussi une sensibilité à la mélatonine. Cette hormone agit selon la phase de la journée sur la lipogenèse pour stocker lors de la phase active et dépenser les lipides lors de la phase de repos. Elle régule aussi le tissu adipocytaire brun et le brunissement du tissu adipocytaire blanc. L'administration de mélatonine à une posologie de 10mg/kg/j pendant 6 semaines sur des rats du modèle de diabète de type 2 humain entraîne une diminution de l'obésité avec une amélioration des profils métaboliques sans que la prise de repas et l'activité soient modifiées. L'hormone induit le brunissement du tissu adipocytaire blanche inguinale chez le rat. Les rats d'âge moyen ou avancée prennent du poids lorsqu'un régime à base de beaucoup de lipides est initié, ou lors d'une ovariectomie ou d'une pinéalectomie. Cet effet est contrebalancé par la prise de mélatonine avec un retour à la normal des taux d'insuline et de leptine. La prise de mélatonine pendant 3 mois chez des patients pinéalectomisés a entraîné une augmentation du tissu adipocytaire brun. Lors d'une étude de l'action de la mélatonine sur la prévention des migraines, l'hormone a montré un résultat inattendu : une réduction significative du poids par rapport aux deux autres groupes, comprenant soit un traitement par placebo ou par amitriptyline. Les mécanismes associés sont liés au rôle de la mélatonine dans la prise de repas et la balance énergétique. Elle possède une action inhibitrice sur la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes. La mélatonine diminue le poids, le tissu adipocytaire viscérale, le taux de triglycérides plasmatiques et la résistance à l'insuline dans un modèle animal de syndrome métabolique induit par un régime hautement calorique. Chez les animaux âgés, l'administration de l'hormone en association avec un exercice modéré a baissé la prise

d'aliments ainsi que le poids et la quantité de dépôt de tissu adipeux. Elle convertit le tissu adipocytaire blanc en tissu adipocytaire brun, favorisant la dépense énergétique.<sup>18,19,72,101</sup>

Ces différentes actions sur le métabolisme peuvent être liées à ces effets sur le sommeil. En effet, la qualité du sommeil et notamment sa privation a un impact sur la santé métabolique et son maintien. Les travailleurs de nuit et les personnes en manque de sommeil sont plus sujets à la prise de poids. Or la mélatonine est un des régulateurs importants du sommeil.<sup>101</sup>

La pression artérielle est aussi soumise à un rythme circadien. Elle est élevée pendant la phase d'activité de la journée et diminuée pendant la phase de repos, soit pour les humains, la nuit. La régulation de ce système se fait par le noyau paraventriculaire hypothalamique. La mélatonine est en relation avec le système rénine-angiotensine pour agir sur le système circadien de la pression artérielle. Le travail en horaires décalés entraîne d'après les études épidémiologiques, une augmentation significative des problèmes cardiovasculaires, notamment d'infarctus du myocarde, d'AVC. Ce risque accru n'entraîne pas avec elle d'élévation de la mortalité. Très rapidement, un mauvais alignement des rythmes circadiens avec l'environnement augmente la pression artérielle systolique et diastolique sur 24 heures à cause de rythmes décalés sur 3 jours.<sup>8,19</sup>

L'administration de mélatonine doit être individuelle. Elle doit être prise entre 30 minutes et 1 heure avant l'heure habituelle du coucher. La prise doit se faire à heure régulière. Le dosage et la libération doit être décidé individuellement selon le profil de la personne pour la métabolisation de la mélatonine et éviter sa présence le matin. L'hormone ne doit pas être prise pendant le repas.<sup>101</sup>

## VI.2. La mélatonine et le tractus gastro-intestinal

Le tractus gastro-intestinal est la source extrapinéale la plus importante de mélatonine. Elle est synthétisée par les cellules entérochromaffines situées dans la muqueuse intestinale à partir du tryptophane et de la sérotonine. Cette production a lieu dans la journée, notamment lors des repas, avec l'arrivée de tryptophane dans la circulation sanguine. La mélatonine est ensuite transportée dans la lumière gastro-intestinale et dans la circulation sanguine. La quantité de mélatonine présente dans le tractus gastro-intestinal est plus importante que dans la circulation sanguine, notamment en post-prandiale. L'intestin contient environ 400 fois plus de mélatonine que la glande pinéale. Il possède aussi une expression plus élevée d'enzymes liées à la synthèse de l'hormone que dans la glande pinéale. La variation en hormone intestinale ne suit pas la rythmicité imposée sur la glande pinéale. Le tryptophane est un précurseur important et nécessaire à sa production par les cellules entérochromaffines. Le tryptophane du bol alimentaire multiplie par six la synthèse de mélatonine dans la glande pinéale et par dix dans le tractus gastro-intestinal et le foie. L'hormone agit de façon paracrine sur la muqueuse de l'intestin. L'administration orale de tryptophane chez le rat entraîne une élévation rapide de la mélatonine sanguine, plus importante en comparaison avec la voie intra-péritonéale. Cet effet est contrecarré par ligation de la veine portale chez ces animaux mais il est toujours présent

même avec la réalisation d'une pinéalectomie. La mélatonine est retrouvée en fortes concentrations dans la muqueuse gastrique, duodénale et du colon et est excrétée dans la bile. La distribution en hormone n'est pas homogène dans la totalité de l'intestin. Les niveaux sont les plus importants dans le rectum et le colon et les plus faibles sont situés dans le jéjunum et l'iléum. Elle est aussi présente dans les liquides de la lumière intestinale. Il est envisagé que la mélatonine participe au lien hormonal entre l'intestin et le foie. La mélatonine sécrétée par l'intestin semble donc responsable de la concentration sérique en journée en hormone et la glande pinéale s'occupe des niveaux nocturnes. Le taux de mélatonine présent dans l'intestin varie avec l'âge. Chez les rats, l'hormone est sécrétée fortement à la naissance et diminue jusqu'à des concentrations stables à l'âge de 21 jours. La perte de production de mélatonine est plus importante dans le jéjunum, l'iléum et le colon par rapport à l'estomac. Les niveaux en hormone réaugmente au cours de la vie du rat dans la muqueuse de l'iléum et du colon. Le jeun des rats affecte différemment la glande pinéale et l'intestin. La glande pinéale atténue sa production alors que le tractus gastro-intestinal l'élève. L'alimentation joue aussi sur la sécrétion par l'intestin mais pas sur celle de la glande pinéale. La mélatonine est donc pensée comme ayant un rôle dans la régulation de la digestion et du contrôle de la prise de nourriture.

18,27,71,102,103

La mélatonine possède des sites de liaison saturables dans le tractus gastro-intestinale avec une faible affinité dans l'œsophage et une forte affinité dans l'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléum et le colon distal. La densité des sites de liaison à la mélatonine est variable selon l'heure de la journée et les conditions physiologiques de chaque personne, notamment selon l'âge. L'ARNm du récepteur MT1 est détecté dans les petit et gros intestins. Sa plus forte expression est située dans le duodénum chez le rat et à l'inverse, il est faiblement observé dans le jéjunum et l'ileum. En plus de modifier la sécrétion de mélatonine, le jeun sur une courte période entraîne une augmentation de l'expression de MT1 dans la couche sous-épithéliale des petits et gros intestins du rat. L'élévation des récepteurs MT1 persiste seulement dans le colon en cas de jeun prolongé. Le récepteur MT2 est aussi présent, notamment dans le colon, avec un fort niveau dans les couches de muscles circulaires et longitudinales et dans le « muscularis mucosae ». Il serait impliqué dans la régulation de la mobilité intestinale aux vues de sa localisation. L'hormone a été appliquée in vitro sur des cultures de muscle lisse artériel de colon de porc. En fortes concentrations, elle relâche les fibres de muscle. La même observation est reproduite avec les agonistes des récepteurs de la mélatonine. Par l'observation de l'effet de la mélatonine sur les artères de rat, l'hormone aurait une action vasoconstrictrice par les récepteurs MT1 et MT2 serait responsable d'une vasodilatation. L'effet sur les vaisseaux de l'intestin dépend ainsi de la dose utilisée et du taux d'expression de MT1 et MT2 et notamment leur ratio. La mélatonine possède différentes propriétés sur le tractus gastro-intestinal. Elle peut diffuser à travers les différentes couches de la paroi intestinale et agir sur les muscles de la paroi, dont muscularis mucosae ou myenteric plexus dans le sens d'une contraction ou d'une relaxation. De multiples études montrent des effets dans un ou l'autre sens sur de nombreuses espèces d'animaux. La différence d'action pourrait dépendre de la dose utilisée. A faibles concentrations, la mélatonine accélère le transit par une propriété excitatrice sur les muscles intestinaux. A fortes doses, l'hormone entraîne une inhibition du transit et des muscles. Ce phénomène semble être régulé plus particulièrement par les récepteurs MT2. La mélatonine agit

sur la force de contraction et pas sur la fréquence. Cet effet semble passer partiellement par une activation des neurones sympathiques. Le blocage des canaux nicotinique est aussi envisagé ainsi que l'interaction avec les canaux calciques activés par le potassium. Une étude sur les poissons rouges a montré que l'atténuation des contractions induites par l'acétylcholine dépend du taux de calcium extracellulaire. Les troubles de la motilité intestinale induit par le liposaccharide sont améliorés par la mélatonine grâce à la diminution de la peroxydation des lipides, l'augmentation de l'activation du « mitogen-activated protein kinase », du « nuclear factor kappa B » ou NF-κB, la réduction de l'expression de la « nitric oxyde synthase » inductible (iNOS) et de la concentration en nitrites. L'effet de relaxation des fibres musculaires par l'hormone implique dans certaines études la baisse des effets stimulants de la cholécystokinine et les récepteurs à la sérotonine. Elle pourrait aussi être impliquée dans le transport des ions intestinaux. Chez les rats avec colite induite par substance chimique, la mélatonine diminue le nombre de diarrhées. L'hormone à faible dose diminue le temps transit intestinal dans une expérience sur la même espèce. Dans une étude clinique, la mélatonine a montré un effet inverse. Elle prolonge le temps de transit dans le colon et inhibe le transit chez des personnes sans problème de santé. Elle peut posséder un effet double en fonction de la dose. A faibles concentrations, elle améliore le transit par inhibition de l'activité de l'intestin. A doses pharmacologiques, elle retarde la vidange gastrique en agissant sur la cholécystokinine 2 et les récepteurs 5HT<sub>3</sub>. La cholécystokinine est une hormone empêchant la vidange gastrique. Le mécanisme derrière cet effet n'a pas encore été découvert. La mélatonine pourrait ainsi prévenir la formation de lésions sur la muqueuse gastrique par le maintien d'une concentration suffisante en prostaglandines en atténuant sa dégradation par l'enzyme « prostaglandin reductase ». L'hormone agit aussi en inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsine par une action directe ou par son effet sur les prostaglandines. La sécrétion d'acide s'atténue et celle des bicarbonates et du mucus s'accroissent. Dans les vaisseaux artériels et veineux du colon de rongeur et d'Hommes, des sites de liaison à la mélatonine sont retrouvés en grande quantité. La synthèse de l'hormone est importante au niveau de la localisation de l'estomac, du duodénum et du système hépatobiliaire, notamment après prise par voie orale de tryptophane. Lors d'expériences sur les rats avec administration dans l'artère céliaque de mélatonine avec un traceur radioactif, formant la <sup>125</sup>I-mélatonine, l'hormone a une forte présence dans le foie et un peu moins au niveau de la muqueuse gastrique au bout de 15 minutes. Un quart d'heure plus tard, la présence du traceur diminue sauf dans le foie et la bile. La mélatonine a aussi été observée en quantité importante dans la circulation portale. Le foie semble donc capable d'accumuler la mélatonine dans le système de circulation portale et s'occupe de la métabolisation de l'hormone pour l'excréter sous forme de métabolite et faiblement sous forme inchangée dans la bile. <sup>15,27,102</sup>

La mélatonine est considérée comme une aide dans la lutte contre les nombreuses agressions extérieures du tractus gastro-intestinal présents dans la nourriture. Ils sont nombreux, endogènes ou exogènes et possèdent des propriétés oxydantes, inflammatoires et/ou irritantes. Par exemple, les facteurs agressifs peuvent être de l'acide, les sels biliaries, l'alcool, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les infections par *Helicobacter pylori*. Ils sont capables de léser la muqueuse intestinale en produisant les espèces réactives de l'oxygène, du nitrogène ou encore du chlorite. La mélatonine peut aussi altérer la flore intestinale par son action

antimicrobienne. Son administration modifie la croissance bactérienne d'*Escherichia coli* O157:H7 in vitro et in vivo chez des moutons infectés. <sup>27,102</sup>

La mélatonine agit sur le système immunitaire. Elle augmente l'activité des cellules Natural Killer (NK) ainsi que les réponses immunitaires médiées par les cellules Th2. Elle régule l'expression des gènes de plusieurs cytokines, notamment l'interleukine 2 (IL-2), l'IFN- $\gamma$  et le récepteur à l'IL-2. L'apoptose est plus limitée pour les cellules T CD4+ de rougeurs et de l'Homme. Elle agit par ses récepteurs présents sur les cellules du système immunitaire, notamment les récepteurs MT1 sur les lymphocytes. Les antagonistes des récepteurs MT2 et des récepteurs nucléaires RZR/ROR diminuent la production d'IL-2 des lymphocytes humains. La mélatonine possède des effets anti-inflammatoires. Elle préserve la muqueuse intestinale et inhibe l'accumulation des neutrophiles. La sévérité des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est réduite. Cette observation est retrouvée sur les modèles de colites induites par le « dextran sodium sulfate » chez la souris avec une prise de mélatonine par jour. L'hormone atténue l'activité enzymatique de MMP-9 et MMP-2 (matrix métalloprotéinase), de la caspase-3, de COX2 et iNOS. L'expression de NF- $\kappa$ B est inhibée. L'hormone peut aussi agir par élimination des radicaux libres. Son effet antioxydant lui permet aussi de réduire la peroxydation des lipides des membranes cellulaires. L'inhibition de la production d'espèces réactives à l'oxygène améliore les symptômes cliniques des patients atteints de dyspepsie. Elle entraîne la diminution de l'activation du gène FasL, impliqué dans la réponse inflammatoire avec libération d'IL-1b et d'autres cytokines. La colite induite chez les animaux est ainsi retardée, l'inflammation est atténuée, voire supprimée. Les dommages du colon sont en phase de cicatrisation. La mélatonine prévient ainsi l'ulcération de la muqueuse gastrique et diminue les blessures sur le colon. Une étude remet en cause en partie ces propriétés en montrant un effet protecteur sur une courte durée. L'administration chronique de mélatonine pourrait accentuer les symptômes d'une colite. <sup>15,102</sup>

La mélatonine a été étudiée dans le cadre du syndrome du côlon irritable. Il s'agit d'un problème chronique fonctionnel de l'intestin dont l'origine est inconnue. Plusieurs facteurs sont impliqués dont le stress, les troubles psychologiques, certaines infections ou la prolifération de bactérie de ma flore digestive, une intolérance à certains aliments, une motilité altérée de l'intestin, les facteurs génétiques, l'activation d'une inflammation et du système immunitaire, le stress oxydatif. Cette pathologie comporte des douleurs abdominales fréquentes avec inconfort, ballonnements, diarrhée ou constipation. Elle peut être liée à une fonction motrice altérée du tractus gastro-intestinal, une hypersensibilité viscérale mais aussi au stress. Des anomalies au niveau de certaines aires cérébrales ont été trouvées par imagerie fonctionnelle. Les patients souffrant de syndrome du côlon irritable possèdent des anomalies au niveau de la concentration en sérotonine. Lorsque la maladie est à prédominance de diarrhées, la recapture de sérotonine est diminuée. Quand elle est à prépondérance constipation, la libération du neurotransmetteur est anormale. La mélatonine peut aussi être touchée puisque sa synthèse dépend de la sérotonine. Sur 96 patients jeunes atteints du syndrome du côlon irritable et de troubles psychiatriques, la mélatonine salivaire a été observée toute la journée. Ces niveaux en journée ont été corrélés avec les symptômes gastro-intestinaux ressentis par les patients. Des concentrations plus importantes en hormone après le déjeuner sont associées avec une élévation des symptômes du syndrome du côlon irritable. Même si d'après cette étude, la provenance de

mélatonine ne peut pas être attribuée au tractus gastro-intestinal, la littérature sur le sujet est en faveur de cette hypothèse. Les ballonnements plus importants et la douleur gastro-intestinale associés à l'élévation de la mélatonine salivaire sont en contraste avec les études montrant une amélioration des symptômes de la pathologie par apport exogène de l'hormone. Dans ces études, celle-ci est administrée le soir, en dehors des repas et n'interfère pas avec les processus de prise de repas. Ce moment de prise pourrait expliquer les différences de résultats et serait donc à prendre en compte dans l'administration exogène de la molécule. Dans une étude clinique sur cette maladie, la mélatonine a permis de soulager les douleurs abdominales, la distension abdominale et la sensation anormale de défécation. L'amélioration des symptômes par l'hormone peut passer par une action sur le système nerveux central, sur le système immunitaire ou par antagonisme des voies liées à la sérotonine et les corticoïdes. Elle semble encore plus bénéfique dans le syndrome du côlon irritable à prédominance de diarrhées. Elle diminue la motilité de l'intestinal par antagonisme des récepteurs à la sérotonine. Elle agit sur les deux types de syndrome du côlon irritable (prédominance diarrhées et prédominance constipation) en atténuant les douleurs abdominales et l'inconfort en bloquant les récepteurs à la sérotonine. La mélatonine n'a pas modifié le schéma de sommeil chez les personnes atteintes de ce syndrome ni améliorer leur état psychologique. Une étude randomisée, contrôlée par placebo sur 40 patients atteints du syndrome du côlon irritable a montré une amélioration des douleurs au niveau de l'abdomen après deux semaines. La mélatonine à 3 mg prise au coucher diminue la sensibilité à la douleur. Cette observation peut être liée aux propriétés analgésiques générales de la mélatonine ou à une action particulière sur l'intestin. L'hormone montre une tendance au progrès de la distension abdominale, de la fréquence des selles et de tous les symptômes réunis au niveau de l'intestin, même si les effets ne sont pas significativement différents par rapport au placebo. Chez ses patients, le seuil de pression et de volume de distension rectale pour induire une sensation d'urgence et de douleur grâce à un ballonnet qui gonfle au niveau du rectum a été augmenté après les deux semaines de traitement avec la mélatonine par rapport au placebo. Mais le seuil de pression ou de volume permettant de sentir une distension ou un désir de déféquer n'a pas évolué. Les actions de la mélatonine retrouvées dans cette étude semblent être liées à un effet sur l'hypersensibilité de l'intestin. Le mécanisme n'est pas encore totalement défini. Il reste encore à déterminer pourquoi la mélatonine influx sur certains seuils de pression et pas d'autre. Les scores de qualité de vie, d'anxiété, de sommeil et de dépression restent inchangés. La diminution de la douleur abdominale ne suffit pas pour influencer assez la qualité de vie. Un traitement de deux semaines n'est sûrement pas suffisant pour déterminer un effet sur l'anxiété ou la dépression. Les autres études cliniques comprennent une vingtaine de personnes. La mélatonine a diminué les scores de symptômes du syndrome du côlon irritable et améliore les scores sur la qualité de vie. Elle soulage les douleurs abdominales, la distension abdominale (les ballonnements), la sensation anormale de défécation sans influencer le sommeil, l'anxiété ou les symptômes de la dépression. Les symptômes généraux du syndrome du côlon irritable sont améliorés d'après plusieurs études cliniques favorisant une meilleure qualité de vie. L'action de la molécule sur les troubles de l'intestin apparait à une dose plus faible que son effet sur l'anxiété ou la dépression. Ces mêmes expériences n'observent pas de modification du transit. Une étude a montré une augmentation significative du transit dans le côlon chez les personnes contrôles. Dans une autre étude avec 3 mg de mélatonine le matin et 5 mg le soir sur une durée de six mois, les personnes atteints du syndrome

du côlon irritable avec prédominance de constipation ont un transit amélioré pour la moitié de l'échantillon de population. Deux études randomisées ont montré son efficacité par une diminution significative de l'intensité des douleurs abdominales pour 3 mg de mélatonine. Plusieurs mécanismes semblent impliquer dans cet effet positif. Elle peut agir par un mécanisme complexe analgésique mais aussi en diminuant l'anxiété, très présente dans cette maladie.

15,71,102,104–106

Les MICI dépendent de nombreux facteurs comme une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux mais aussi de facteurs dépendant de chaque organisme. Le microbiote intestinal peut avoir une influence sur l'apparition de ces maladies. Le manque d'une population bactérienne bénéfique à l'Homme peut favoriser l'entraînement d'une réponse immunitaire anormale. Les hormones diffusées au niveau de l'intestin peuvent réguler les réponses immunitaires des cellules épithéliales intestinales contre le microbiote. La mélatonine fait partie de ces hormones. Le stress et la privation de sommeil font partie des causes possibles déclenchantes de MICI ou les favorisant. Chez les souris avec stress induit ou privation de sommeil, la concentration de mélatonine sérique n'a pas subi de changement particulier mais les niveaux de l'hormone dans le tissu du colon et dans les fèces sont diminués dans les deux situations. La mélatonine sérique produite par la glande pinéale ne semble pas impacter par le stress et la privation de sommeil mais la production de l'hormone par les cellules entérochromaffines de l'intestin est altérée dans ces cas. La diminution de sa présence de l'intestin peut baisser les effecteurs anti-inflammatoires de l'intestin et favoriser des situations telles que les MICI. Le stress et la privation de sommeil chez les souris ont entraîné un changement du microbiote intestinal. La présence de la famille des *Lactobacillus* et de *Akkermansia muciniphila* est diminuée sous stress et/ou privation de sommeil. Ces bactéries sont bénéfiques à l'intestin. L'augmentation de *Bacteroides massillensis* et de *Clostridium cocleatum* est aussi une altération causée par ces situations. Ces micro-organismes sont connus pour favoriser l'inflammation. Les bactéries appelées colitogéniques sont aussi augmentées avec le stress et la privation de sommeil. Elles favorisent l'apparition de colites. Par exemple, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter asburiae*, *Bacteroides massillensis* et *Erysipelotrichaceae* en font partie. L'administration de mélatonine par voie intrapéritonéale à 10 mg/kg a permis d'augmenter *Akkermansia muciniphila* et de diminuer les bactéries colitogéniques. Dans d'autres études, la mélatonine a montré un effet anti-inflammatoire par la voie de signalisation intracellulaire impliquant TLR4 ou « Toll like receptor 4 ». Ce récepteur est aussi engagé dans la régulation du microbiote intestinal. Cette modification du microbiote intestinale par l'hormone pourrait avoir d'autres impacts sur l'organisme comme prévenir l'obésité. Certaines études sur les souris l'ont démontré. Dans une étude sur l'administration de la mélatonine sur des souris avec colite induite par produit chimique, l'hormone a augmenté des niveaux dans l'intestin de *Coprococcus* et de *Ruminococaceae*, faisant partie des Firmicutes. Or dans les MICI chez l'Homme, le microbiote intestinal semble moins diversifié notamment en espèces appartenant au phyla Firmicutes. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) possèdent une tendance bénéfique à l'administration de la mélatonine d'après les études animales. Chez l'Homme, trois rapports de cas montrent des résultats contradictoires. Dans un cas chez un patient atteint de rectocolite hémorragique, les symptômes ont quasiment disparu pendant la prise de mélatonine normalement pour le jet lag. Lors d'une poussée de sa maladie

inflammatoire, le patient a repris l'hormone à 3 mg par jour. Les symptômes ont été améliorés sur une période de 3 mois. A l'arrêt de la prise, les symptômes sont revenus. Les deux autres rapports de cas retranscrivent un effet néfaste avec une exacerbation des symptômes de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. A l'arrêt de celle-ci, la maladie est passée en rémission dans les deux cas. L'utilisation de mélatonine dans les MICI sera complétée dans la partie sur le système immunitaire du manuscrit.<sup>102,107-109</sup>

Dans une étude sur des rats mâles avec une alimentation riche en graisse en comparaison avec des rats avec des repas standards, l'administration de mélatonine a montré des effets bénéfiques. Chez les rats avec alimentation normale, la mélatonine permet de diminuer les effets délétères de la prise d'un cocktail d'antibiotiques (néomycine, ampicilline, métronidazole). Elle améliore la désorganisation du système hépatique et du système intestinal, atténue le recrutement des neutrophiles dans l'intestin et diminue la motilité du colon et donc le transit. Chez les rats avec alimentation riche en graisse, la mélatonine réduit l'inflammation de l'iléus, la mobilité intestinale et l'accumulation des graisses autour du rein. Ces phénomènes défavorables se produisent sans présence de mélatonine chez ses rats de façon significative par rapport à des rats avec une alimentation standard. Ces dysfonctions peuvent être liées à un trouble de la sécrétion de mélatonine. L'obésité induite par ce régime a été associée à une altération des rythmes circadiens. D'autres études ont montré que l'hormone inverse la prise de masse graisseuse abdominale en trois mois. Cette perte de poids est liée à un brunissement des tissus adipeux blancs chez des rats diabétiques. L'hormone améliore la dysbiose chez les rats nourrit par un régime en graisses important en diminuant le ratio Firmicutes sur Bacteroides. Elle inhibe la surcroissance des bactéries saprophytes de l'intestin par l'alimentation riche en graisses.<sup>110</sup>

Dans le cancer colorectal, la mélatonine est retrouvée en quantité augmentée dans les tissus de muqueuse et sous-muqueuse en comparaison avec les parties de tissus non touchés par le cancer. Les patients atteints de carcinome colorectal possèdent un pic nocturne de mélatonine plus petit. Chez le rat, la pinéalectomie entraîne une augmentation des cellules de la crypte du colon, responsable du cancer colorectal par leur prolifération incontrôlée. Ces cellules sont aussi en hyperplasie dans le petit intestin chez ces rats sans glande pinéale. La mélatonine a déjà démontré des effets de contrôle des voies de néoplasie dans le colon sous état de lumière constante. Elle inhibe l'angiogenèse de la tumeur, régule l'indice mitotique et l'indice apoptotique. Elle supprime progressivement la synthèse de nouveaux ADN. Elle pourrait agir aussi sur les récepteurs aux œstrogènes, sur le cycle cellulaire directement et sur les facteurs de croissances. Son action antioxydante pourrait être bénéfique dans le contexte du cancer colorectal. La diminution de la production de l'oxyde nitrique peut être impliquée directement dans les propriétés oncostatiques de la mélatonine. L'hormone agit aussi sur les lymphocytes T helper et les monocytes en stimulant la production d'IFN- $\gamma$ , d'IL-1, 2, 6 et 12 pour contrebalancer l'effet de baisse d'immunité favorisant la survie de la tumeur. Le nombre de lymphocytes et de cellules NK est plus élevé en présence de mélatonine et d'interleukine 2 chez les patients avec carcinome de l'intestin. La mélatonine pourrait être utilisée en traitement adjuvant de la chimiothérapie. Dans les études cliniques, notamment sur le cancer colorectal, l'hormone augmente l'efficacité de la chimiothérapie tout en diminuant les effets indésirables liés au traitement (chimiothérapie ou radiothérapie).<sup>102</sup>

La mélatonine a été étudiée dans le reflux gastro-œsophagien (RGO). Il s'agit d'un syndrome fréquent lié à une remontée du contenu de l'estomac à travers l'œsophage. L'acide gastrique et la pepsine entraîne une diffusion d'ion hydrogène dans la muqueuse avec création d'une inflammation, acidification du tissu et pouvant aller jusqu'à une nécrose de la muqueuse. Il peut entraîner des complications multiples et sévères, dont l'œsophagite chronique et l'ulcère œsophagien. Ce syndrome est lié à l'échec de la barrière physiologique contre le reflux du contenu gastrique. La mélatonine a été impliquée dans le RGO par ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Son rôle principal dans le tractus gastro-intestinal serait de renforcer la barrière de la muqueuse œsophagienne et gastrique. Elle aide à la protection contre les lésions de la muqueuse par de nombreux facteurs comme l'acide, la pepsine, les sels biliaires, les substances cytotoxiques présentes dans la nourriture, l'alcool ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La prise de mélatonine ou de tryptophane en plus de l'alimentation a entraîné chez les patients atteints de RGO une rémission complète des symptômes liés à ce syndrome chez la majorité des patients. Chez les rats, la mélatonine exogène marquée par immunofluorescence a été retrouvée dans l'œsophage. Sur un modèle de rat avec reflux gastro-œsophagien induit par une solution acide contenant de la pepsine pendant deux heures par jours, les lésions sont marquées et étendues. Elles peuvent entraîner une perforation de la muqueuse de l'œsophage. Le prétraitement par de la mélatonine atténue la formation de lésions œsophagiennes. L'hormone semble donc avoir une activité protectrice sur l'œsophage, nommée effet œsophagoprotectrice. Cette propriété semble faire intervenir, au moins en partie, l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) capable de sécréter des prostaglandines impliquées dans le bon fonctionnement de la muqueuse du tube digestif, la NO-synthase ou oxyde nitrique-synthase qui synthétise l'oxyde nitrique et l'activation des nerfs sensoriels de la zone. L'indométacine est un bloqueur de l'activité des COX1 et COX2. Il atténue l'effet de la mélatonine quand la molécule antagoniste est administrée en pré-traitement. La même observation est faite avec la pré-administration de L-NNA (Nomega-Nitro-L-arginine), une molécule diminuant l'activité de l'enzyme NOS et de capsaïcine, inhibant l'activité des nerfs sensoriels en bloquant la libération de CGRP ou « calcitonin gene-related peptide ». La mélatonine agit grâce à la liaison à des récepteurs présents dans la muqueuse de l'œsophage. L'hormone augmente aussi le flux sanguin dans la muqueuse et améliore la libération de prostaglandine, d'oxyde nitrique et de CGRP. L'atténuation de l'action de la mélatonine par indométacine ou L-NNA est liée à une altération du flux sanguin. L'hormone agit en augmentant le flux sanguin dans l'œsophage en faisant participer de façon synergique les médiateurs vasoactifs de la muqueuse : les prostaglandines, le NO et le CGRP. La capsaïcine, en induisant une désactivation des nerfs sensoriels, entraîne les dommages les plus importants en comparaison avec l'indométacine et le L-NNA sur l'œsophage exposé à l'acide et à la pepsine. Cette molécule agit contre la libération de la CGRP des nerfs sensoriels qui permet elle-même de stimuler l'expression et l'activité de NOS et ainsi de favoriser la biosynthèse de NO. L'oxyde nitrique semble jouer un rôle primordial dans l'action œsogastroprotectrice de la mélatonine. Sur un autre modèle de rat, l'induction de reflux gastro-œsophagien par ligation du pylore ou de la limite entre l'estomac et le corpus entraîne un œdème sous la muqueuse, la chute du flux sanguin œsophagien et l'infiltration de la muqueuse par de nombreux neutrophiles quatre heures après l'opération. Le prétraitement des animaux par la mélatonine ou le tryptophane entraîne une diminution de l'index des lésions de la muqueuse et une augmentation

du flux sanguin œsophagien comme avec le pantoprazole, un inhibiteur de pompe à proton. La pinéalectomie entraîne aussi une élévation de l'index des lésions. Le phénomène est atténué par la prise exogène de mélatonine ou de son précurseur. Dans ce modèle animale, une augmentation de l'inflammation est observée avec accroissement de l'expression des ARNm des cytokines inflammatoires dont l'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et le TNF- $\alpha$ . La concentration en IL-1 $\beta$  et des molécules d'adhésions est aussi élevée. La mélatonine a aussi la propriété d'inhiber la formation des métalloprotéinases 3 et 9, enzymes impliquées dans la pathogénèse des lésions de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. La mélatonine favorise la libération de gastrine. Cette hormone permet d'augmenter la contraction du sphincter œsophagien et diminue donc la possibilité que le contenu acide de l'estomac se retrouve dans l'œsophage. L'application de mélatonine sur une culture de cellules épithéliales avant l'application d'acide a permis de diminuer la perméabilité induite par la substance irritante. Par cet effet, l'hormone améliore la barrière que forment les cellules épithéliales. L'ulcère possède aussi une étiologie supposée par la sérotonine. Lorsque sa sécrétion est fortement augmentée dans le tractus gastro-intestinal, le flux sanguin semble diminuer et la muqueuse est plus sensible à l'acide gastrique et aux infections bactériennes. La mélatonine est pensée comme un antagoniste partiel de la sérotonine. L'hormone pourrait prévenir les ulcères ou permettre leur prise en charge. L'observation des concentrations plasmatiques de mélatonine chez les patients atteints de RGO montre une diminution globale de celle-ci chez ces personnes. Les patients âgés sont plus à risque de complications du reflux gastro-œsophagien, or la concentration en mélatonine chute avec l'âge. Son défaut de production pourrait favoriser l'apparition des symptômes de reflux ou fragiliser la barrière épithéliale de l'œsophage et favoriser les complications.<sup>15,27,103</sup>

Sur les lésions gastriques induites chez le rat, l'administration de mélatonine et de tryptophane atténue le score des lésions gastriques d'une manière dose-dépendante. La prise de l'acide aminé essentiel entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine mais aussi de nitrites et nitrates. Le flux sanguin dans la muqueuse est aussi amplifié. La mélatonine possède une action stimulatrice sur la production de NO dans la muqueuse et d'accentuation de la microcirculation au sein de la muqueuse gastrique. La prise de capsaïcine à des doses neurotoxiques sur les rats inverse partiellement l'effet gastro-protecteur de la mélatonine et de son précurseur le tryptophane. Cette activité néfaste sur les nerfs sensoriels est améliorée par l'administration de CGRP. L'induction d'érosions multiples de la muqueuse gastrique chez les rats déclenche une perte du taux d'enzyme superoxyde dismutase (SOD) et de glutathion avec accumulation de malondialdéhyde, molécule issue de la peroxydation des lipides. L'administration de mélatonine à ces animaux à la dose de 10mg/kg ou de son précurseur, le tryptophane à 100 mg/kg empêche les blessures du tissu gastrique et la diminution de la SOD et du glutathion. Ces molécules limitent la peroxydation des lipides. Les mécanismes suspectés d'être liés à ces différentes actions sont l'élimination des radicaux libres, la limitation de la peroxydation des lipides de la membrane cellulaire, l'abaissement des neutrophiles et de leur toxicité dans la muqueuse gastrique. Chez l'Homme, la prise de mélatonine ou de tryptophane, précurseur de l'hormone, entraîne une rémission des symptômes chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien. Cet effet clinique est comparable à celui de la prise d'oméprazole, un inhibiteur de pompe à proton.<sup>27,103</sup>

Au vu de ses effets bénéfiques sur la muqueuse intestinale, la mélatonine a été utilisée dans les ulcérations gastriques, notamment l'ulcère gastro-duodéal. Il est l'ulcère le plus fréquent chez l'Homme et aussi chez les animaux. Il est lié à plusieurs facteurs dont l'hypersécrétion d'acide chloridrique ou de pepsine ou la production insuffisante de bicarbonates sur la surface du mucus de l'estomac ou encore un flux sanguin déficient. Sur les modèles animaux d'ulcère gastrique induit, la mélatonine accélère la guérison de cette pathologie. Cette propriété est dose-dépendante. Chez les cochons avec ulcère gastrique spontanée, la concentration en mélatonine dans le sang et le tissu de l'estomac est inférieure à celles retrouvées chez les cochons n'ayant pas ce problème. La supplémentation dans la nourriture de mélatonine diminue l'incidence d'ulcères gastriques. L'hormone pourrait donc être intéressante en co-traitement avec des médicaments classiques, comme les inhibiteurs de la pompe à proton afin d'accélérer le rétablissement des tissus. Chez l'Homme, les études ont montré que les personnes atteintes d'ulcères gastro-duodénaux ont une sécrétion de mélatonine altérée. Les effets bénéfiques de l'administration de l'hormone sont liés à la stimulation de l'expression et de l'activité de la COX-2, produisant ainsi des prostaglandines en plus grande quantité. Les prostaglandines permettent de conserver l'intégrité de la muqueuse gastrique.<sup>27</sup>

## VII. L'impact de la mélatonine sur les maladies inflammatoires et auto-immunes

### VII.1. Action de la mélatonine sur le système immunitaire

Le système immunitaire est composé de deux parties : l'immunité innée ou non spécifique et l'immunité acquise ou spécifique. L'immunité innée est le premier mécanisme de défense de l'organisme. Il réagit par la même intensité pour chaque pathogène. Les cellules composant ce mécanisme sont les macrophages, les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles et les « natural killer » (NK) qui sécrètent des cytokines tel que le TNF- $\alpha$  (« tumor necrosis factor-alpha»), les interleukines-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8. L'immunité innée adapte la réponse immunitaire au micro-organisme en reconnaissant ses antigènes spécifiques. Sa réponse augmente avec l'exposition à ces pathogènes. Elle est composée principalement des lymphocytes T et B, des anticorps et des cytokines. Elle est partagée en immunité humorale qui se sert des anticorps pour exercer son effet et en immunité cellulaire grâce aux lymphocytes T CD8+ ou cytotoxique qui détruisent les pathogènes et des lymphocytes T helper (Th) ou CD4+ qui coordonne toutes les réponses immunitaires entre elles. Les cellules T helper sont composées de quatre sous-groupes. Les cellules Th1 sont impliquées dans les processus inflammatoires et sécrètent l'IFN- $\gamma$  (interféron gamma) et l'IL-2. Les cellules Th2 tendent vers une action anti-inflammatoire grâce à la sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13. Les cellules Th17 sont un sous-groupe récemment découvert produisant l'IL-17. Ils sont impliqués dans l'auto-immunité. Les cellules Treg ou T régulatrices sont le dernier sous-groupe et permettent de contrôler les cellules effectrices du système immunitaire.<sup>111</sup>

La glande pinéale a une association avec le système immunitaire. L'administration d'IFN- $\gamma$  accroît la production de mélatonine dans une culture in vitro de cellules de glande pinéale de rat. Les études in vivo et in vitro chez le rat montre que la mise à disposition d'IL-1 $\beta$  recombinant inhibe la concentration sérique de mélatonine alors que le G-CSF (« granulocyte colony-stimulating factor ») et le GM-CSF (« granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ») stimulent la synthèse de l'hormone. La disparition des niveaux sériques nocturnes de mélatonine est corrélée avec l'élévation de la sécrétion de TNF- $\alpha$ . Inversement, la surproduction de TNF- $\alpha$  entraîne la suppression de la concentration nocturne en hormone. <sup>111</sup>

La mélatonine possède un rôle complexe au niveau du système inflammatoire, avec des rôles à la fois immuno-stimulatrice et anti-inflammatoire. La diminution de la concentration plasmatique de la mélatonine n'influe que peu sur le système immunitaire. L'hormone est synthétisée par plusieurs types de leucocytes et beaucoup d'entre eux ont aussi des récepteurs à la mélatonine. La mélatonine est fortement impliquée dans le système immunitaire. Ses récepteurs membranaires sont présents sur les lymphocytes B, CD4 et CD8. Chez le rat, l'ARN messager ou ARNm d'une des enzymes de synthèse de la mélatonine, NAT, est présent dans le thymus, la rate, la moelle épinière et les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC). Ces dernières sont capables de synthétiser l'hormone et exprime aussi l'autre enzyme importante dans la fabrication de la mélatonine, HIOMT. Les récepteurs nucléaires ROR $\alpha$ /RZR sont aussi exprimés dans plusieurs types cellulaires impliqués dans l'immunité. <sup>18,66,67,112</sup>

La mélatonine a une action sur le système IL-2/récepteur de l'IL-2 grâce à sa sécrétion par les lymphocytes de façon autocrine ou paracrine. Le ludinazole, un antagoniste aux récepteurs de la mélatonine, améliore les effets inhibiteurs de la prostaglandine E2 sur la production d'IL-2 sur un type cellulaire appelé Jurkat. Il s'agit d'une lignée de lymphocyte T humaine issu d'une leucémie. Les récepteurs à la mélatonine sont donc impliqués dans le système immunitaire. En supprimant génétiquement l'enzyme HIOMT et le récepteur MT1 sur les cellules Jurkat, la sécrétion d'IL-2 a été réduite. La mélatonine peut aussi moduler la capacité de phagocytose des cellules immunitaires. La mélatonine est impliquée à la fois dans les réponses immunitaires innée et acquise. Pour l'immunité innée, l'hormone élève la quantité de cellules NK et de monocytes dans la moelle épinière de souris ainsi que dans les rates de rats femelles traités par mélatonine. La mélatonine peut inhiber la réponse des neutrophiles et leur migration. Lors de l'administration de l'hormone sur la moelle épinière et la rate, le niveau de cellules natural killer (NK) et de monocytes est significativement augmenté. Le chimiotactisme semble amplifier par l'hormone lors de son administration sur les neutrophiles humains sains et les cellules mononuclées du sang périphérique, composées des lymphocytes et des monocytes. La présentation des antigènes est améliorée en présence de mélatonine par les macrophages grâce à son action sur la stimulation de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité, présente sur la surface des cellules présentatrices d'antigènes afin d'aider à reconnaître les pathogènes et grâce à un accroissement de la production d'IL-1 et TNF- $\alpha$ . Le TNF- $\alpha$ , l'IL1 et l'IL-6 sont des marqueurs importants de l'inflammation. Un traumatisme chez la souris entraîne un état immunosuppresseur avec une faible sécrétion d'IL-1 et d'IL-6. L'administration de mélatonine restaure les niveaux de cytokines. Un milieu avec ajout de l'hormone sur des monocytes humains entraîne un état de pré-activation de ces cellules avec amélioration de la réponse cytotoxique contre le lipopolysaccharide, composant des membranes bactériennes de

type Gram négatif. La production d'IL-6 et IL-12 est augmentée. En contraste avec ces études, la mélatonine possède une propriété anti-inflammatoire dans les situations d'immunité importante. La prise de mélatonine chez des rats dont les poumons sont inflammés diminue l'infiltration des neutrophiles dans le tissu et d'autres médiateurs inflammatoires. Cet effet est aussi présent lors de l'administration de la mélatonine au moment de la reperfusion d'une ischémie cérébrale chez le rat. Cette propriété peut être liée à la réduction de l'adhésivité des cellules endothéliales lors de l'injection de mélatonine. La capacité à interagir avec les neutrophiles est ainsi altérée. Les niveaux protéiques de cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et d'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) induits par la mise en contact de lipopolysaccharide avec la lignée cellulaire Raw-264.7 sont abaissés par la présence de mélatonine. Cette lignée cellulaire a aussi permis de comprendre par quels mécanismes l'hormone inhibe la production de cytokines et de protéines pro-inflammatoires. Elle agit sur l'activation de NF- $\kappa$ B en bloquant son signallement par inhibition de sa translocation nucléaire et des activités de liaison à l'ADN de la sous-unité p50 de NF- $\kappa$ B. La mélatonine a montré par de nombreuses études une activité anti-TNF $\alpha$ . Elle possède une activité qui semble tendre vers une stimulation de l'immunité spécifique. Dans le système d'immunité spécifique, les récepteurs à la mélatonine et les sites de liaison nucléaires sont présents dans les cellules T. Les enzymes nécessaires à la synthèse de l'hormone à partir du tryptophane sont aussi présentes dans ces cellules. Elles peuvent donc produire elle-même la mélatonine. Chez les rats immunodéprimés par le propranolol, l'hormone restaure le système immunitaire par l'augmentation des niveaux d'anticorps IgG1 et IgM. Cette propriété de restauration de l'immunité est aussi retrouvée chez les écureuils immunosupprimés par l'âge et la dexaméthasone. La mélatonine élève la prolifération des lymphocytes B et la réponse immunitaire Th1 (IL-2 et IFN- $\gamma$ ). Elle atténue les cytokines liées aux cellules Th2 dont IL-10 chez les souris âgées. Les études in vitro semblent montrer des effets pro-cytokines Th1. Le pic de sécrétion d'IFN- $\gamma$  apparaît tôt le matin. Il est corrélé positivement au pic de concentration sérique nocturne de mélatonine. Inversement, d'autres études observent une diminution de l'expression du TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\beta$  et d'IFN- $\gamma$ , par exemple chez la souris avec néphropathie induite expérimentalement. La mélatonine pourrait donc promouvoir l'immunité liée aux cellules Th2 et exercer un effet anti-inflammatoire. La mélatonine peut influencer la régulation des différents types de cellules T CD4+ et cellules B. Par exemple, elle est capable d'inhiber les réponses immunitaires des cellules Th1 et de favoriser celles des cellules Th2. Elle diminue ainsi l'expression d'IL-2 et d'IFN- $\gamma$  et augmente l'expression d'IL-4 et d'IL-10, les cytokines liées aux cellules Th2. Elle perturbe l'équilibre entre ces deux types cellulaires. La protéine ROR $\alpha$  des cellules Th17 possède une forte affinité pour la mélatonine. Elle peut ainsi directement agir sur ces cellules. L'exposition des cellules Th17 à la mélatonine diminue leur différenciation alors qu'elle accélère celle des cellules Th1. La mélatonine augmente la production de différentes cytokines et donc améliore la fonction immunitaire de l'organisme. Cette action est limitée aux antigènes thymo-dépendants, c'est-à-dire, dépendants d'une interaction avec les lymphocytes T helper. Elle est plus prononcée lorsqu'une immunodépression est présente, par exemple lors d'un stress aigu de l'organisme, l'infection par des virus ou à cause de médicaments. D'après des études in vitro et in vivo chez des animaux, la mélatonine stimule la production d'IL-2 grâce à sa production par les lymphocytes pour agir de façon autocrine ou paracrine. Elle active aussi la sécrétion d'interféron  $\gamma$ , d'IL-6 mais pas celle d'IL-4. Elle semble favoriser la réponse liée aux cellules T-helper de type 1 chez

la souris. La pinéalectomie du rat entraîne une évolution de l'immunité vers les cellules Th1 avec production plus importante d'IFN- $\gamma$  et plus faible d'IL-10. L'administration chronique de l'hormone à des souris avec immunité amorcée par antigène élève la production d'IL-10 et minimise la sécrétion de TNF- $\alpha$ . La mélatonine a une propriété de protection contre le reflux gastro-œsophagien expérimentale en supprimant une partie de l'immunité lié aux cellules Th1. L'exposition de la lumière et la suppression de la mélatonine par ce mécanisme chez les souris, augmente les anticorps IgM, IgG2a, IgG2b et IgG3 et diminue le taux d'IgG1 après immunisation des animaux avec des antigènes dépendant de l'immunité spécifique, plus précisément des lymphocytes T. Les anticorps IgG2a et IgG1 sont des marqueurs des cellules Th1 et Th2 respectivement. Cette constatation appuie l'hypothèse qu'un déficit en mélatonine tourne l'immunité vers les cellules Th1 et donc que l'administration de l'hormone peut favoriser une réponse immunitaire Th2. Elle pourrait atténuer les réponses du système immunitaire en contact avec des cellules présentatrices d'antigènes. Il s'agit des premières cellules en contact avec les différents corps étrangers et permettant aux restes du système immunitaire de le reconnaître comme intrus afin de l'éliminer. Ce mécanisme de la mélatonine agirait par inhibition de la production d'IL-12. Cette hormone semble aussi diminuer les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6. Elle possède aussi un rôle dans la synthèse de l'oxyde nitrique (NO). Cette petite molécule est un médiateur de l'inflammation, favorisant cet état. La mélatonine inhibe l'expression de l'enzyme de synthèse de l'oxyde nitrique, la « nitric oxide synthase » inductible dans le foie et le poumon de rats traités par lipopolysaccharide (LPS). Cette substance crée un état inflammatoire. La mélatonine pourrait agir directement sur l'expression de l'ARNm de iNOS. L'hormone a un autre mécanisme possible pour diminuer l'état inflammatoire de l'organisme. Elle pourrait agir en protégeant la mitochondrie. Chez la souris en sepsis, la mélatonine prévient les altérations mitochondriales et inhibe l'activité d'iNOS mitochondriale. En l'administrant dans le milieu de cellules endothéliales traitées afin de créer un état inflammatoire, la mélatonine prévient la perte du potentiel membranaire nécessaire au bon fonctionnement de la mitochondrie. Cet effet est accompagné d'une diminution de production d'IL-6 et d'IL-8. L'effet de la mélatonine sur la réduction des cytokines et sur l'enzyme iNOS serait lié à son action sur le facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B est impliqué dans l'initiation de l'expression des gènes engagés dans les réponses inflammatoires, dont les cytokines pro-inflammatoires, l'iNOS, la cyclo-oxygénase 2 ou encore les « matrix metalloproteinases » (MMP). Plusieurs études ont montré que la mélatonine baisse l'activité transcriptionnel et la liaison à l'ADN de NF- $\kappa$ B en évitant sa translocation dans le noyau des cellules. L'hormone pourrait aussi agir en abaissant son niveau d'expression directement. Ces phénomènes sont observés pour des administrations de doses pharmacologiques de mélatonine mais pas pour des doses physiologiques. La mélatonine pourrait aussi moduler les réponses immunitaires différemment selon les concentrations sériques obtenues avec les doses.<sup>66,67,111,112</sup>

Les maladies auto-immunes sont liées à une mise en marche du système immunitaire contre une partie propre de l'organisme. Un état inflammatoire se crée dans le corps et provoque différents symptômes avec la production d'anticorps et une destruction de certains tissus. Ces maladies impliquent différents acteurs cellulaires dont les cellules T et B et la production de cytokines pro-inflammatoires dont l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et l'interleukine 17 (IL-17). Les

lymphocytes recrutent d'autres cellules du système immunitaire dont les neutrophiles. Les cellules T CD4+ peuvent se différencier en cellules Th1, Th2, Th17 et en cellules T régulatrices (Tregs).<sup>67</sup>

La mélatonine semble avoir une action différente selon l'état aiguë ou chronique de l'inflammation. Pendant la phase débutante de l'inflammation, la mélatonine a tendance à activer des phénomènes pro-inflammatoires alors que pendant l'inflammation chronique, la mélatonine diminue les médiateurs pro-inflammatoires. En effet, dans certaines études, cette hormone diminue les cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et IL-6 par action sur des voies de signallement intracellulaires. Elle augmente aussi les cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-2 et l'IL-10. Elle induit aussi la production d'IL-17 par les cellules Th17. La mélatonine agit sur un autre médiateur inflammatoire, l'oxyde nitrique (NO), en régulant sa synthèse. Elle diminue l'expression de l'enzyme nécessaire à sa synthèse, la NO synthase en abaissant la concentration d'ARN messenger et donc de protéines pour la fabrication de l'enzyme. La mélatonine peut diminuer l'expression d'un groupe de facteurs nucléaires de transcription appelé « nuclear transcription factor kappa B » (NF $\kappa$ B), impliqués dans de nombreuses fonctions de l'organisme dont la réponse immunitaire, le développement du thymus, l'inflammation, la prolifération cellulaire... Elle pourrait agir sur ce facteur en bloquant sa liaison à l'ADN en acétylant une de ses sous-unités. Elle peut aussi augmenter la concentration cytosolique de la protéine inhibitrice de NF $\kappa$ B, I $\kappa$ B afin d'éviter la translocation de NF $\kappa$ B dans le noyau.<sup>67</sup>

La mélatonine possède une autre propriété. Elle diminue l'apoptose des lymphocytes B, notamment dans les premières étapes de différenciation de ces cellules. Le risque de lymphocytes B anormales, dont les cellules se retournant contre l'organisme ou néoplasiques est augmenté.<sup>112</sup>

## VII.2. La polyarthrite rhumatoïde

Une des maladies auto-immunes les plus étudiées en lien avec la mélatonine est la polyarthrite rhumatoïde. Elle est caractérisée par la prolifération de la synovie, une couche de cellule présente à la surface des articulations. Cette couche devient un pannus grâce aux inflammations successives de la synovie. Les cellules du système immunitaire participent au maintien de cet état inflammatoire par leur présence au sein de l'articulation. Les articulations touchées sont gonflées et s'enraidissent. La maladie s'aggrave avec l'érosion du cartilage, des os et la déformation des articulations touchées. Les cellules du système immunitaire s'infiltrant dans la membrane synoviale et contribue au maintien de l'inflammation. Les cellules T CD4+ sont importantes dans cette maladie auto-immune, notamment pour son initiation. Elles stimulent les monocytes, les macrophages et les fibroblastes synoviaux qui produisent à leur tour des cytokines inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\beta$ . Tous ses signaux entraînent une inflammation des articulations. Les lymphocytes B sont aussi stimulés par les cellules T CD4+ et synthétisent différents types d'immunoglobulines dont le facteur rhumatoïde. La recherche de ce dernier dans le sang des patients est un outil diagnostique. La maladie se traduit

notamment par des douleurs articulaires ainsi qu'une rigidité matinale. Ces symptômes sont plus importants le matin. Cette pathologie touche plus fréquemment les femmes. La progression de la polyarthrite rhumatoïde dépend en partie des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les cellules du système immunitaire, notamment dans ce cas, le « tumor necrosis factor alpha » ou TNF  $\alpha$ , l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et IL-6. Les informations sur le rôle de la mélatonine dans cette pathologie sont contradictoires. L'hormone a été impliquée dans la pathologie à cause des symptômes variant en fonction du moment de la journée et donc du rythme circadien. Sa sécrétion nocturne coïncide avec la production de cytokines pro-inflammatoires, la nuit. La courbe de sécrétion de la mélatonine est un peu différente chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Elle possède un plateau de sécrétion plus long que des personnes sans problème de santé. Les rythmes circadiens de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 sont aussi perturbés. Leurs pics apparaissent à 6h et 7h respectivement alors que chez une personne saine, ils se produisent à 3h et 6h. Leurs pics de sécrétion sont associés avec l'intensité des symptômes plus importante le matin chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. La raideur des articulations est plus présente le matin. Ce symptôme a été lié à la production de cytokines inflammatoires avec un pic pendant la nuit continuant sur le début de la matinée. Il s'agit particulièrement des cytokines liées aux cellules Th1. Dans le même intervalle, le cortisol est à son taux le plus faible et la mélatonine est à sa concentration la plus importante. La douleur est en général plus intense le matin. L'évolution des symptômes en fonction du moment de la journée ont été reliée à l'altération des gènes circadiens, notamment pour le début de l'état inflammatoire chronique dans les maladies articulaires. Or la mélatonine intervient sur ces gènes, encore plus dans la polyarthrite rhumatoïde. L'hormone atténue l'expression du gène Cry1. Cet effet est responsable d'une augmentation du niveau d'AMPc entraînant à son tour une élévation de l'activité de la protéine kinase A (PKA) et du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B). Cette hausse de molécules entraîne une montée de la sévérité de l'arthrite induite par le collagène chez les rats. Les études sur les animaux ont montré que l'hormone augmente la réponse inflammatoire dans les articulations. Elle augmente la sécrétion d'IL-6 et de TNF $\alpha$ . La pinéalectomie chez le rat entraîne une diminution de l'activité inflammatoire de la pathologie. Sur un modèle de souris avec polyarthrite rhumatoïde induite, la prise de mélatonine a diminué le gonflement des articulations des pattes ainsi que l'érosion osseuse et la dégradation du cartilage. Un autre modèle de rat à polyarthrite rhumatoïde induite a exprimé une réponse anti-inflammatoire de la mélatonine grâce à des voies de signalisations intracellulaires mettant en jeu l'AMPc à partir d'un récepteur membranaire couplé à la protéine G présent sur les cellules du système immunitaire. La mélatonine diminue la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\beta$  et du récepteur MT1 à l'aide de voies intracellulaires dépendantes de NF- $\kappa$ B. Dans un autre modèle de souris avec arthrite induite par le collagène, le développement de la pathologie est intensifié par une obscurité constante. La pinéalectomie de ces souris a été associée avec une diminution de la concentration sérique de mélatonine d'environ 30% ainsi qu'un retard de la pathologie inflammatoire et à une sévérité moins importante de celle-ci. Les niveaux sériques d'anticorps anti-collagène de type II sont aussi plus faibles. Une concentration importante de mélatonine peut donc être à l'origine d'une stimulation du système immunitaire et une favorisation de la pathologie induite chez la souris. Dans un modèle inflammatoire différent par inoculation du Bacillus Calmette-Guérin (BCG) dans la patte arrière gauche des souris, donnant lieu à une inflammation granulomateuse chronique, la perméabilité vasculaire responsable de l'œdème

inflammatoire autour des lésions provoqués par l'inflammation est plus importante à minuit qu'à midi. La pinéalectomie des animaux annule cet effet. La prise nocturne de mélatonine entraîne la réapparition de ce phénomène. Au niveau des gènes, la mélatonine peut intervenir sur la polyarthrite à travers son rôle sur les gènes clock. Sur un modèle de souris, la mélatonine diminue le gène *Cry1* qui supprime la production d'AMPc dans les cellules impliquées dans l'état inflammatoire. Son absence peut donc augmenter le niveau d'AMPc et donc aussi l'activité de la protéine kinase A. Le NF- $\kappa$ B est activé et peut contribuer à la polyarthrite rhumatoïde. Une forte relation entre la mélatonine et l'IL-12 et le NO produits par les macrophages du liquide synovial a été mise en évidence chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde. Le récepteur MT1 à la mélatonine est aussi retrouvé sur ces macrophages. Une corrélation positive entre le polymorphisme mononucléotidique du récepteur à la mélatonine de type 1B et les concentrations sériques de facteurs rhumatoïdes a été observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans une étude coréenne. Les récepteurs MT1 sont impliqués dans l'inhibition de la sécrétion de TNF $\alpha$  et IL-1 $\beta$ . Chez les hommes, la concentration en mélatonine est significativement plus importante chez les patients atteints de cette maladie que chez les personnes du même âge et du même sexe sans problème de santé. Une corrélation positive entre le niveau de mélatonine sérique et le score d'activité de la maladie, le taux de sédimentation des érythrocytes, témoin de l'inflammation, a été trouvée. Mais ce lien n'est pas retrouvé dans toutes les études. La sévérité de la maladie n'a pas été corrélée avec la concentration sérique en mélatonine. L'hormone pourrait ainsi favoriser l'activité de la maladie sans la rendre plus sévère. Cette hormone est fortement concentrée dans le liquide synovial des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, ainsi que dans les macrophages du liquide synoviale. Dans certaines études, la mélatonine possède un pic apparaissant plus tôt et sur une plus longue durée. Elle pourrait donc être impliquée dans la production d'une réponse inflammatoire plus importante la nuit. La mélatonine a été testée chez les patients à une dose de 10 mg par jour. Elle a permis la mise en place lente d'une action antioxydante sans qu'une amélioration des symptômes ou des niveaux des cytokines pro-inflammatoires ne soit observée. L'administration de 10 mg de mélatonine au coucher en traitement adjuvant chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a entraîné une augmentation du taux de sédimentation des érythrocytes. L'hormone aurait donc des effets pro-inflammatoires. Mais aucun effet n'a été remarqué au niveau des symptômes cliniques ou de la concentration d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ . Chez la souris avec arthrite induite au collagène, une obscurité constante accélère le développement des pathologies. L'administration en sous-cutanée d'1 mg/kg une fois par jour chez des souris entraîne un développement plus amplifié d'arthrite induite par le collagène par l'amélioration de l'amorçage des lymphocytes T. La pinéalectomie améliore l'arthrite induite par le collagène. La mélatonine aurait donc un effet promoteur sur le développement de la polyarthrite rhumatoïde. Certaines études montrent un effet contraire de la mélatonine. Une action thérapeutique et préventive dose-dépendante est remarqué avec l'administration de mélatonine avec des doses allant de 1 à 10  $\mu$ g/kg sur un modèle d'arthrite chez le rat. D'après une autre étude sur la souris, la mélatonine à 10 mg/kg augmente l'intensité de la sévérité de l'arthrite induite par le collagène. Cet effet pourrait être lié à l'atténuation de l'expression du cytochrome 1. Les différentes observations sur l'état inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde peuvent être liées aux différents dosages mais aussi aux différentes espèces utilisées dans les expériences. La plupart des études se tournent vers une même hypothèse : la mélatonine

a un effet de promotion de la polyarthrite rhumatoïde et peut donc entraîner une maladie plus sévère. <sup>66,67,113-116</sup>

### VII.3. Le lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé est aussi une maladie auto-immune dans laquelle les chercheurs s'intéressent aux effets de la mélatonine. Il s'agit d'une maladie auto-immune touchant différents tissus. Les dommages tissulaires sont exécutés par les cellules du système immunitaire. Cette maladie touche plus les femmes, sans différence d'âge. Les symptômes les plus communs et connus sont le rash en forme de papillon, la photosensibilité, une néphrite et une arthrite. Des anticorps anti-nucléaires sont retrouvés en grand nombre dans le sérum des patients atteints. L'activation initiale des lymphocytes T autoréactifs entraîne ensuite une hyperactivité des lymphocytes B. Ces cellules produisent une hypergammaglobulinémie polyclonale. La réponse des cellules Th1 et Th2 peut aussi être plus élevée. Les cytokines IL-2 et IFN- $\gamma$ , issues des cellules Th1 et IL-4, issue des cellules Th2 sont augmentées chez les personnes atteintes de lupus érythémateux disséminé. Cette pathologie reste considérée comme principalement lié à une réponse des cellules Th1. Les cytokines inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-6 participent aussi à l'évolution de la maladie. Chez les animaux, la mélatonine diminue les concentrations en anticorps anti-ADN et en cytokines pro-inflammatoires. La mélatonine a été impliquée dans la maladie par une observation sur une modèle de souris avec une pathologie proche de celle du lupus érythémateux disséminé. Le rythme circadien de l'hormone n'était plus synchrone avec le cycle lumière/obscurité. La maladie est amplifiée lorsqu'il y a un déficit en IL-10. Le taux de survie est diminué et la sévérité de la glomérulonéphrite et des lésions de la peau est plus importante. La mélatonine possède un effet inducteur sur la sécrétion d'IL-10. Elle pourrait être ainsi bénéfique dans le traitement du lupus érythémateux disséminé. Chez les souris femelles avec lupus induit, la mélatonine à 30 mg/kg administrée dans l'eau de boisson entraîne un affaiblissement des concentrations sériques en anticorps, des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et une élévation de la sécrétion d'IL-10. Une action différente est remarquée chez les souris mâles. La mélatonine augmente les cytokines pro-inflammatoires comme les anticorps avec un déplacement de la réponse immunologique encore plus vers les cellules Th1. Cette effet genre-dépendant est possiblement lié aux hormones sexuelles. La mélatonine améliore les dommages au rein dans les modèles animaux avec lupus induit. L'atrophie glomérulaire est moindre et la néphrite glomérulaire s'atténue. Les anticorps anti-ADN simple brin et anti-histone sont aussi diminués. Ces différentes actions de la mélatonine sont permises par la régulation de la sécrétion des cytokines. Chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, les niveaux de mélatonine sont plus faibles que chez les personnes contrôles, non atteintes de la pathologie. Ces concentrations sont corrélées négativement avec un score d'activité de la maladie. Certaines d'études n'aperçoivent pas de différence dans le taux de mélatonine entre les personnes affectées par cette maladie et les personnes de la population générale. <sup>66,67</sup>

## VII.4. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des maladies auto-immunes idiopathiques avec une inflammation chronique dans le petit et le gros intestin. La maladie de Crohn peut toucher toutes les régions de l'intestin, de l'iléon au colon de façon discontinue. La rectocolite hémorragique est localisée au colon et au rectum, sur une surface ininterrompue. Ces pathologies possèdent tous une accumulation de cellules immunitaires dans le tissu et la muqueuse intestinale, dont les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes T et B. L'activation de toutes ces cellules entraînent plusieurs réponses inflammatoires dont la sécrétion locale de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et d'IFN- $\gamma$ . Les cellules les plus impliqués dans la pathogénèse sont les cellules T effectrices, Th1 et Th2. En effet, les troubles du sommeil, liés par exemple à un problème de sécrétion de mélatonine, peuvent être des facteurs déclenchant de poussées de ces maladies. Chez les animaux, la mélatonine diminue les niveaux des cytokines pro-inflammatoires ainsi que de NF- $\kappa$ B, COX-2. Cet effet n'est pas totalement retrouvé sur l'inflammation chronique, où la production de TNF- $\alpha$  est élevée. Une possible action immuno-stimulatrice sur les maladies inflammatoires chroniques ne peut pas être exclue. Chez la souris avec colite induite, l'administration journalière de mélatonine en intra-péritonéale à une dose de 150  $\mu$ g/kg diminue la sévérité de la pathologie. Dans une autre étude à des doses de 5 mg/kg et 10 mg/kg, l'administration de l'hormone améliore les lésions du colon. A une dose de 15 mg/kg par jour, la mélatonine abaisse le nombre de diarrhée et atténue la perte de poids chez le rat avec colite induite. Elle réduit les scores de la pathologie chez la même espèce. Ces effets sont liés à une diminution de la production de TNF- $\alpha$ , de l'activation du NF- $\kappa$ B et de l'expression et de l'activité des enzymes « matrix metalloproteinase » (MMP) 9 et 2. L'effet anti-apoptotique de la mélatonine pourrait aussi jouer un rôle. Son administration au long terme ne pourrait pas être autant bénéfique. Des patients atteints de rectocolite hémorragique avec comme traitement adjuvant la mélatonine sont restés en rémission pendant leurs douze mois d'observation. La CRP est restée dans un intervalle normal et la diminution de l'hémoglobine était moins forte que chez les contrôles placebo. Cette hormone semble pouvoir diminuer les effets inflammatoires et le stress oxydatif liés à la pathologie. L'administration de mélatonine chez l'Homme, dans une autre étude, a permis un accroissement des cellules entérochromaffines en poussée associé à une réduction de la protéine réactive C (CRP).<sup>66,67</sup>

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant est aussi une maladie auto-immune. Souvent appelé diabetes mellitus, il est lié à la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, sécrétrices de l'insuline. Cette destruction est liée à une réponse immunitaire contre ces cellules, notamment à cause des lymphocytes T. Les symptômes sont liés à un manque d'insuline et entraîne classiquement une polydipsie, une polyurie avec une hyperglycémie et une cétose. Certains anticorps spécifiques des îlots de Langerhans sont présents. Les cellules T CD4<sup>+</sup> des souris typiques d'un modèle de diabète de type 1 ont une réponse immunitaire à cellules Th1 principalement, avec sécrétion élevée d'IFN- $\gamma$  et affaiblissement de la production d'IL-4. Les cellules Th1 ont un rôle important dans l'initiation de la maladie. La présence d'anticorps anti-IFN- $\gamma$  peut prévenir ou retarder l'apparition du diabète chez les souris, comme l'administration de cytokines liées aux cellules Th2, c'est-à-dire, IL-4 et IL-10.<sup>66</sup>

Les récepteurs de la mélatonine ont été détectés sur les cellules  $\beta$  du pancréas. La mélatonine pourrait donc influencer les fonctions principales de ces cellules dont la sécrétion de l'insuline. Le diabète de type 1 est considéré comme une maladie auto-immune à réponse cellulaire Th1 dominante. La mélatonine bascule l'immunité vers les cellules Th2. Elle pourrait donc être bénéfique dans ce cas. Chez les souris avec diabète induit, le traitement par cette hormone prolonge la durée de vie. La pinéalectomie sur ce modèle animal de diabète accélère le développement de la pathologie.<sup>66</sup>

La mélatonine semble donc avoir des effets bénéfiques sauf dans la polyarthrite rhumatoïde. Son administration comme traitement adjuvant pourrait être possible. La difficulté à comprendre entièrement son mécanisme sur le système immunitaire ainsi que ces potentiels effets inflammatoires freinent l'avancée des études cliniques sur les Hommes. De plus, aucune voie d'administration n'a été envisagée mieux qu'une autre. Pourtant leur différence est importante. La voie injectable ou même rectale permet d'éviter le premier passage hépatique et d'avoir un pic sanguin plus important. La voie orale entraîne un pic plus faible et pourrait impacter l'efficacité de la mélatonine. La demi-vie de l'hormone reste inchangée, quel que soit la voie d'administration.<sup>66</sup>

## VIII. Utilisation de la mélatonine dans les pathologies cancéreuses

La mélatonine aurait des propriétés oncostatiques. Cette action a été observée sur de nombreux modèles d'expérimentations avec différents types de lignée cellulaire. Elle agirait par un mécanisme différent de celui de son action sur le système immunitaire. Elle pourrait faire partie des molécules de défenses de première ligne de l'organisme pour combattre l'apparition de cellules cancéreuses. Son déficit prive ainsi l'organisme d'une défense et pourrait favoriser l'apparition de cancers. Chez les humains, une diminution de synthèse de mélatonine est associée à une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate, de l'endomètre et du sein. Les études ne prouvent pas encore qui est apparu en premier et qui est la conséquence de l'autre. La diminution progressive de la biosynthèse de la mélatonine avec l'âge a été suggérée comme favorisant l'immunosénescence et le développement des maladies cancéreuses. La mélatonine inhiberait l'initiation et le développement tumoral.<sup>18,117</sup>

Une étude a proposé qu'une fonction diminuée de la glande pinéale et donc un abaissement de la sécrétion de mélatonine puisse au développement du cancer du sein. Dans une autre étude, les auteurs ont réussi à montrer qu'une diminution du pic plasmatique nocturne de la mélatonine est observée chez les patients atteints de cancer du sein avec présence des récepteurs à l'œstrogène. Un lien entre le niveau urinaire de 6-sulphatoxy-mélatonine et le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée a été démontrée. Les niveaux de mélatonine urinaires sur les premières urines du matin ont aussi été associés négativement avec le risque de cancer du sein. La taille de la tumeur et l'amplitude de la sécrétion de mélatonine la nuit sont corrélées dans certaines études. Le pic et l'amplitude de libération de l'hormone sont diminués de 50% chez les patientes atteintes de cancer du sein en comparaison avec des personnes du même âge en bonne santé. Le pic est réduit quand la tumeur grossit. Cette observation ne semble cependant

constatée que pour les femmes non récidivantes puisque lors de récurrence de cancer du sein, le pic de mélatonine des patients est similaire à celui d'individus contrôles. L'altération de la sécrétion de mélatonine est donc transitoire et pourrait refléter un rôle dynamique de la glande pinéale dans la malignité du cancer.<sup>118</sup>

Le travail de nuit et l'exposition à la lumière dans une période normalement réservée à l'obscurité entraînent des effets nocifs pour la santé de plus en plus décrits dont l'apparition plus fréquente de cancers. Les travailleurs en horaires décalés, que ce soit de nuit ou en 3x8, ont une incidence de certains cancers augmentés par rapport aux personnes travaillant sur la base d'horaire de bureau classique d'après de nombreuses études. La production de mélatonine est altérée chez les personnes travaillant en décalés. Ce mode de vie pourrait être un facteur de risque de cancer. Le centre international de recherche sur le cancer ou International agency for research on cancer (IARC) a catégorisé le travail de nuit comme une altération circadienne ou « chronodisruption ». Il est passé de carcinogène humain possible à probable en 2007. D'après l'IARC, les preuves sur les effets cancérigènes du travail en quart avec la présence de lumière la nuit restent limitées. De nombreux biais d'études sont possibles mais le lien entre ce type de travail et cancer ne peut pas être écarté. Le Danemark a récemment déclaré le cancer du sein comme maladie professionnelle. L'augmentation du risque de cancer du sein chez ces travailleurs est attribuée aux altérations de production de mélatonine et du rythme circadien. Le risque de cancer du sein chez les femmes travaillant de nuit a beaucoup été étudié. Les nombreuses études convergent presque tous vers une augmentation de l'incidence significative chez les femmes travaillant de nuit, notamment chez les infirmières qui ont beaucoup été pris comme population cible. Le risque augmente avec le nombre d'année travaillé. Les femmes travaillant au moins 3 nuits par mois ont 30 à 70% de risque en plus d'avoir un cancer du sein. L'autre population à avoir été particulièrement étudiée comprend les hôtesses de l'air. Les vols traversant plusieurs fuseaux horaires sont particulièrement désynchronisant pour les rythmes circadiens des hôtesses de l'air et des pilotes. Le risque relatif de cancers toutes zones confondues (sein, peau...) est augmenté significativement pour les hôtesses de l'air sur de long vol. Pour celles travaillant sur des vols domestiques, l'effet est beaucoup moins important. La mortalité est même légèrement élevée d'après une étude réalisée sur 8 pays européens, dont les résultats ont été confirmés par d'autres. L'augmentation du nombre de cancer chez cette population particulière ne semble pas due seulement à une désynchronisation des rythmes circadiens par exposition répétée à la lumière pendant la nuit mais les radiations ionisantes peuvent participer à ce phénomène. Les autres types de cancer ont été peu étudiés et possèdent des résultats très mixtes. Pour le cancer de la prostate, deux études des mêmes auteurs ont même des résultats contradictoires. L'une a trouvé un risque de cancer de la prostate significativement multiplié par trois chez les travailleurs de 3x8 ou de nuit alors que l'autre n'a trouvé aucune augmentation de l'incidence. Le nombre de cas de cancer dans ces études est resté faible. Dans une étude plus conséquente, recensant plus de 1000 cas de cancer de la prostate et comprenant plus de 1000 cas contrôle, le risque de cancer de la prostate est plus élevé chez les pilotes et travailleurs en vol mais il reste faible. Une étude sur plus de 70 000 infirmières a montré un accroissement du risque de cancer colorectal pour les femmes travaillant au moins trois nuits par semaine. La désynchronisation de l'horloge biologique n'est pas la seule cause pouvant être impliquée dans ce phénomène. Une durée de sommeil inférieure à 6 heures est un facteur de

risque de l'adénome colorectal. Une étude sur la population chinoise a montré que le travail de nuit est associé avec une élévation du risque de cancer du sein. Une durée de sommeil trop courte (inférieur à six heures de sommeil) ou trop longue (supérieur à neuf heures de sommeil dans la journée) entraîne aussi un accroissement du risque de cancer du sein. Cette observation n'est pas totalement confirmée par les autres études prospectives. Une sieste en journée diminue le risque. D'autres études démontrent un effet favorable du travail de nuit sur la carcinogénèse mammaire alors que d'autres non. La plupart des résultats suggèrent une action du travail de nuit mais ne permettent pas de conclure définitivement à un lien. Dans une étude résumant tous les travaux épidémiologiques et expérimentaux sur cette association, les auteurs ont trouvés une élévation du risque significatif seulement après 20 ans de travail de nuit. Pour des durées plus courtes de travail de nuit, les preuves ne sont pas suffisantes pour conclure à un effet significatif. Une revue systématique et une méta-analyse ont trouvé une association positive entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein. Une autre méta-analyse a trouvé un lien inversé entre le risque de cancer du sein et les niveaux les plus importants d'excrétion urinaire de mélatonine. Lorsque les études ne trouvent pas d'altération sur le moment de la sécrétion de mélatonine, souvent les auteurs constatent une altération sur vingt-quatre heures et le pic peut être retardé jusqu'à trois heures plus tard. L'excrétion de 6-sulphatoxymélatonine est de plus en plus diminuée avec l'augmentation du nombre de nuits consécutives travaillées. La réponse de la croissance tumorale à l'exposition de la lumière pendant la phase d'obscurité est dépendante de l'intensité de celle-ci. Le rythme circadien de la mélatonine peut être un signal important dans la régulation de la carcinogénèse. Les mécanismes de ces observations ont été cherchés. Les travailleurs de nuit ont en plus de l'altération de la sécrétion de mélatonine, des niveaux de progestatifs et d'androgènes augmentés. Le pic d'androgènes est retardé par rapport aux travailleurs classiques en journée. L'altération de la production d'hormones sexuelles peut être impliquée en partie dans l'élévation du risque de cancers hormono-dépendants. Le lien de causalité est donc extrêmement compliqué à établir et une grande prudence dans l'interprétation de ces études doit être respectée.<sup>19,118-120</sup>

La mélatonine a été impliquée dans le cancer par sa propriété d'inhibition des œstrogènes ovariens, de la production des gonadotrophines hypophysaires ainsi que le développement et la maturation sexuelle. L'altération de la fonction de la glande pinéale avec diminution de la mélatonine pourrait donc favoriser le développement de cancers hormono-dépendants dont le cancer du sein. Les récepteurs à la mélatonine sont présents sur les ovaires. L'hormone peut donc directement influencer les fonctions ovariennes dont la production d'œstrogènes. La mélatonine a donc été testé dans de nombreuses études et sur de nombreux types de cancer pour définir son activité suppressive de tumeur et chémoprotectrice, notamment sur le cancer hépatocellulaire, colorectal, du poumon non à petites cellules, rénal, vessie, sein, carcinome ovarien, neuroblastome, mélanome et leucémie. Ses effets seraient plus prononcés sur les cancers hormono-dépendants, notamment sur les glandes mammaires ou la prostate.<sup>118</sup>

Ces effets de la désynchronisation ont plusieurs mécanismes impliqués. L'inhibition de la sécrétion de la mélatonine avec la privation de sommeil et la « chronodisruption » comprend des troubles chroniques du rythmes circadien. Pour comprendre l'implication de la mélatonine dans les cancers, des études ont d'abord été réalisées sur des rats. L'inhibition de l'hormone ou la pinéalectomie, c'est-à-dire la suppression de la glande pinéale, sécréteur principale de la

mélatonine, renforce les tumeurs mammaires induites par le benzathracenne chez les rats. Ces premières études ont ainsi posé l'hypothèse que la mélatonine pourrait interrompre le développement de certaines tumeurs. La croissance de tumeur du sein humain greffée à des rats est stimulée par le sang humain appauvrie en mélatonine. L'hormone a été prouvée comme inhibant in vitro la prolifération des cellules MCF-7 du cancer du sein humain. Elle pourrait agir en entraînant des lésions cellulaires sublétals, c'est-à-dire presque mortelles, réversibles. Elle diminue aussi l'envahissement de ces cellules par action sur leur attachement cellulaire et leur motilité. Une faible concentration en mélatonine pourrait donc faciliter le développement de tumeur. Pour le cancer du sein, le niveau plasmatique de mélatonine possède une relation inverse avec les récepteurs aux œstrogènes présents sur ce type de tumeur. La mélatonine a donc un effet hormono-dépendante possible par interaction avec les récepteurs œstrogènes, présent souvent dans les cancers hormono-dépendants. Son action antioxydante peut aussi aider au blocage de la croissance cellulaire du cancer.<sup>19</sup>

Chez les souris transplantées avec des cellules du carcinome pulmonaire de Lewis, la mélatonine peut aider à l'hématopoïèse. Cette action impliquerait la libération de granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. L'hormone possède un effet protecteur contre la toxicité hématopoïétique de plusieurs substances cytotoxiques chez le rat et la souris.

112

La mélatonine agit sur le système pro-apoptotique des cellules cancéreuses. Sur la lignée cellulaire pancréatique cancéreuse PANC-1, l'hormone a stimulé l'expression de la caspase-9 et active la voie mitochondriale de l'apoptose. Sur cette étude, elle n'a montré que favorisant l'initiation de l'apoptose sans aller jusqu'au bout, normalement par l'activation de la caspase 3, exécuteur du processus. La fragmentation de l'ADN n'est pas présente. D'autres études ont montré que la mélatonine augmente l'expression de la protéine Bax pro-apoptotique et inhibe la protéine Bcl-2 anti-apoptotique. Elle diminue la viabilité des cellules cancéreuses en activant la caspase 3 et agit sur la mitochondrie. Elle active aussi d'autres caspases dont la 7 et la 9. La mélatonine évite aussi la migration de cellule et leur invasion à d'autres tissus sur les cellules de carcinome pancréatique. Des fortes doses de mélatonine inhibent la prolifération cellulaire par blocage de la voie de signalisation par NF-KB. Elle améliore l'activité des produits anticancéreux cytotoxiques ou cytostatiques. Elle a permis de favoriser les effets antiprolifératifs du 5-fluorouracil ou du cisplatine sur un carcinome pancréatique de rat. Elle augmente la population de cellules apoptiques, probablement par favorisations des espèces réactives de l'oxygène. Elle améliore aussi l'effet thérapeutique du gemcitabine sur les cellules cancéreuses PANC-1.<sup>26</sup>

Au niveau moléculaire, il a été démontré in vitro que la mélatonine grâce à l'activation des récepteurs MT1 et MT2. Ces récepteurs à la mélatonine sont observés à la surface des cellules du cancer du sein proche de caveolin-1, une protéine membranaire régulatrice pour de nombreuses fonctions cellulaires et surexprimé dans de nombreux cancers. La surexpression de MT1 sur des cellules peut permettre de diminuer les récepteurs  $E_{\alpha}$ . Au moment du diagnostic, les tumeurs mammaires possédant les récepteurs MT1 sont de plus petites tailles. La mélatonine entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase avec baisse d'AMPc. Ce phénomène permet de diminuer la liaison du récepteur à l'œstrogène (ER) à l'élément de réponse-œstrogène présent

sur certains gènes. L'abaissement des signaux cellulaires engendrés par ER entraîne souvent un effet antiprolifératif sur les cellules du carcinome du sein avec présence d'ER (ER positif). En effet, les œstrogènes ont un effet stimulateur sur les cancers hormono-dépendants. Ils sont même devenus une cible thérapeutique de l'hormonothérapie. Les œstrogènes entraînent des dégâts cellulaires oxydatifs, suractive les télomérases et favorise la prolifération et la mobilité des cellules cancéreuses. Ces actions impliquent le récepteur  $ER\alpha$  par sa phosphoactivation. Sur les modèles animaux, la pinéalectomie entraîne une tendance plus importante à développer des tumeurs mammaires. L'administration de mélatonine sur les animaux permet un taux de croissance tumorale plus faible avec diminution des niveaux sériques d'œstradiol et du récepteur aux œstrogènes. Les propriétés anti-œstrogéniques de l'hormone passent par des mécanismes variés. Elle peut agir à la fois comme un « selective estrogen receptor modulator » (SERM) en évitant la liaison des œstrogènes à leurs récepteurs  $ER\alpha$ . Elle régule négativement l'ARNm et la protéine  $ER\alpha$  en diminuant la quantité d'AMPc des cellules. La mélatonine empêche aussi la phosphorylation de ce récepteur grâce à la calmoduline. Elle empêche ainsi sa translocation dans le noyau et son action de transcription de certains gènes. Elle régule la prolifération cellulaire contrôlée par les œstrogènes mais aussi sur l'expression de protéines, de facteurs de croissances et autres molécules favorisant l'oncogenèse. Ces effets ont été observés à doses physiologiques de mélatonine sur les cellules exprimant le récepteur aux œstrogènes  $\alpha$ . Ils semblent passés par le récepteur MT1. La mélatonine peut aussi agir comme un « selective estrogen enzyme modulator » (SEEM) par influence sur les aromatasés. Ces enzymes permettent la conversion des androgènes en œstrogènes et ont un rôle important dans la carcinogénèse du cancer du sein. La mélatonine inhibe l'expression et l'activité de l'aromatase. Elle favorise aussi l'effet d'inhibition des aromatasés de l'aminoglutéthimide sur la lignée cellulaire MCF-7 avec administration de l'hormone pendant 24 heures. Elle inhibe l'expression et l'activité de la P450 aromatase, de l'œstrogène sulfatase et de la 1,17 $\beta$ -hydrostéroïde déshydrogénase tout en activant l'œstrogène sulfotransférase. Les effets anti-œstrogéniques et antiprolifératifs de la mélatonine sur les cellules cancéreuses mammaires sont réversibles, dose-dépendant et prend en compte le taux de croissance cellulaire, d'après les études in vitro. Les cellules avec une prolifération importante sont plus sensibles à l'hormone. Un mécanisme indirect sur l'axe hypothalamo-hypophysaire reproducteur est aussi impliqué. Il entraîne une baisse des niveaux œstrogéniques plasmatiques des gonades par suppression de la libération des gonadotrophines. La mélatonine agit aussi sur la différenciation cellulaire. Sur les cellules souches mésenchymateuses, l'hormone en administration continue induit leur différenciation en ostéoblastes pour favoriser l'ostéogénèse. D'autres mécanismes pour empêcher la prolifération cellulaire tumorale sont possibles avec la mélatonine. L'hormone empêche l'assimilation d'acide linoléique et sa conversion en acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque (13-HDE). Cet effet permet de diminuer le métabolisme des cellules cancéreuses mammaires et participe à un effet antiprolifératif total de la mélatonine. Elle possède une action anti-métastase via l'inhibition de l'activité de la protéine ROCK-1 (« Rho-associated kinase protein »). Cette protéine fait partie des régulateurs de la migration cellulaire. La mélatonine entraîne une régulation négative de la voie p38 et une inhibition de l'expression et de l'activité des métalloprotéinases 2 et 9 (MMP-2 et MMP-9) pour empêcher l'invasion d'autres tissus des cellules du cancer du sein. La mélatonine a permis sur les cellules d'un hépatocarcinome humain de diminuer l'activité de la « MMP-9 gelatinase » et l'expression du gène MMP-9. Elle augmente l'inhibiteur spécifique

de MMP-9, le « tissue inhibitor of metalloproteinases » (TIMP-1). La conséquence de ces changements moléculaires a été d'empêcher leur mobilité et donc l'invasion d'autres tissus. Dans la même étude, l'activité de transcription et la translocation de NF- $\kappa$ B sont supprimées. Une autre propriété de la mélatonine est d'améliorer l'apoptose des cellules cancéreuses. Avec l'agoniste PPAR $\gamma$  (« perisome proliferator-activated receptors  $\gamma$  »), le troglitazon, la mélatonine permet de diminuer le nombre de cellules de la lignée du cancer du sein MDA-MB-231 et d'augmenter leur apoptose. La mélatonine pourrait être considérée comme un ligand RXR (« retinoid X receptor ») qui coopère avec l'agoniste PPAR $\gamma$  pour induire une apoptose gérée par ces récepteurs. Sur les cellules MCF-7, la mélatonine en association avec la doxorubicine favorise la production d'espèces réactives de l'oxygène et la dépolarisation de la membrane mitochondriale. L'activité de la procaspase 9 et des caspases 3 et 9 sont plus élevées et ces phénomènes favorisent l'apoptose. L'hormone peut donc améliorer les effets de la chimiothérapie par la doxorubicine. Elle agit directement en bloquant la progression du cycle cellulaire de la phase G à la phase S. Elle augmente la présence de p53 et p21. La mélatonine peut agir à la fois en début d'apoptose mais aussi à un stade un peu plus tardif. Le début de l'apoptose met en jeu des facteurs comme le « apoptotic induce factor » et la protéine p53. L'exposition de cellules cancéreuses mammaires à la mélatonine pendant trois heures in vitro entraîne une diminution de MDM2 (« murine double minute 2), un agent inhibiteur de p53 et de sirt1 (« silent mating type information regulation 1 homolog ») qui baisse la transcription de p53. Une incubation plus longue de ces cellules, pendant 96 heures, avec l'hormone entraîne la participation de TGF- $\beta$ , des caspases 7 et 9 et de PARP pour terminer le phénomène de mort cellulaire. Une autre action de la mélatonine impliquée dans ces effets anticancéreux est son blocage de la liaison de NF $\kappa$ B/p300 au promoteur COX2 ou en se liant au site actif directement de l'enzyme pour altérer l'activité et l'expression de l'enzyme. COX2 est importante dans les voies de signalisation intracellulaire permettant la prolifération, la survie, l'angiogenèse mais aussi la formation d'AMPc et le fonctionnement de l'aromatase. En inhibant la présence et l'action de COX2, la mélatonine empêche ses voies de signalisations et l'activation des gènes qui en suit. L'hormone améliore encore plus l'activité de p53. En effet, COX2 est lié à la voie de signalement de PI3k/Akt qui répond aux dégâts de l'ADN et active MDM2. L'acétylation de p53 permettant de l'activer en est donc augmentée par élimination des facteurs l'en empêchant. La mélatonine agit aussi sur les télomérases. Il s'agit des enzymes permettant l'élongation des télomères. Elles sont souvent activées dans les cellules cancéreuses. D'après les études in vitro et in vivo sur les cellules de la lignée MCF-7, l'hormone atténue l'activité des télomérases et l'expression de l'ARNm de la « telomerase reverse transcriptase » et les sous-unités de l'enzyme, nécessaire au bon fonctionnement de celle-ci. La mélatonine exerce un autre effet par le biais de sa liaison à la calmoduline après son passage dans le cytoplasme. Elle diminue l'activité de l'adénylate cyclase sensible à la calmoduline et donc les niveaux d'AMPc. Cette action entraîne une expression abaissée des gènes induits AP-1 et ER. Les signalements cellulaires régulés par les œstrogènes sont affectés négativement par ce processus. La mélatonine réduit aussi l'activité des aromatasés dans les cellules cancéreuses hormono-dépendantes dans des conditions normales et dans un milieu de stimulation par AMPc ou le cortisol. A concentrations physiologiques, la mélatonine intervient sur la synthèse et la transformation des œstrogènes dans un milieu de cellules endothéliales de veine ombilicale humaines (HUVECs) en inhibant l'activité et l'expression de l'enzyme « estrogen sulfatase »

et en stimulant celles de l'« estrogen sulfotransferase ». Sur une culture cellulaire de HUVECs avec des cellules cancéreuses MCF-7, le VEGF sécrété par les cellules cancéreuses, entraîne une prolifération des HUVECs. L'administration de mélatonine sur la culture cellulaire permet de diminuer le taux d'ARNm et abaisse la production de VEGF. Sur des modèles murins, la mélatonine diminue significativement l'expression de VEGFR et de la densité des microvaisseaux. Les récepteurs à la mélatonine MT1 et MT2 et ses récepteurs nucléaires sont présents sur les cellules endothéliales des veines humaines ainsi que les récepteurs nucléaires. Ils peuvent donc interagir dans le cadre de l'angiogenèse. L'hormone inhibe aussi la formation du facteur endothelin-1, qui favorise l'angiogenèse. Ce mécanisme passerait par la régulation de la phosphokinase C ou du facteur NFκB. La mélatonine possède aussi des effets antimutagènes. Son administration permet de diminuer les dommages critiques de l'ADN induits par les radiations et la mort cellulaire. Elle abaisse la fragmentation de l'ADN sur les cellules testiculaires de rats après l'application de radiation micro-ondes. Sur un modèle de souris, la mélatonine en pré-traitement empêche la cassure des brins d'ADN induite par la radiation et la peroxydation des lipides sur les cellules testiculaires. Les mécanismes immunitaires activés par la mélatonine décrits dans la partie précédente peuvent aussi intervenir pour lutter contre la prolifération des cellules cancéreuses, notamment la production plus importante d'interleukine-2, la prolifération des lymphocytes spléniques et thymiques par augmentation de la réponse des cellules T-helper. La production d'autres cytokines est aussi plus élevée et l'activité des cellules NK est améliorée. La mélatonine a aussi été étudiée sur le métabolisme particulier des cellules cancéreuses. Ces cellules utilisent la glycolyse aérobie pour produire de l'énergie contrairement à une cellule saine qui utilise la phosphorylation oxydative mitochondriale. La voie métabolique des cellules cancéreuses est moins efficace pour produire de l'ATP et consomme plus de glucose. Il s'agit de l'effet Warburg. La mélatonine a été administrée aux cellules du sarcome Ewing qui possède ce phénomène métabolique avec augmentation de la prise de glucose, de l'activité de la LDH (lactate déshydrogénase), et donc de la production de lactates. L'hormone inverse le profil métabolique, provoquant un effet cytotoxique. Ce même effet est retrouvé lors de la présence de mélatonine dans le milieu cellulaire du léiomyosarcome humaine entraînant une inhibition de la croissance et de l'invasion tumorales. La mélatonine agit aussi sur le facteur inductible de l'hypoxie-1α (HIF-1α), un régulateur important de la glycolyse aérobie en inhibant la consommation mitochondriale de l'oxygène par induction de la pyruvate déshydrogénase kinase ». Les gènes régulés par HIF-1α comprennent une grande partie des enzymes glycolytiques des cellules cancéreuses. La mélatonine inhibe l'expression d'HIF-1α au niveau de l'ARNm dans les cellules cancéreuses de prostate PC-3 et de carcinome SCC9 sous condition hypoxique. Cet effet est dose-dépendant. La mélatonine possède aussi une action anti-métastatique. La première constatation a été réalisée sur des rongeurs pinélectomisés dont le risque de métastase était plus élevé que les mêmes rongeurs avec leurs glandes pinéales. Les souris transgéniques her2/neu ont un abaissement du risque de métastase par administration de mélatonine par régulation négative du transcrit her/neu.<sup>118,120-124</sup>

La mélatonine a été étudiée indirectement par l'exposition à la lumière chez les animaux. La plupart des études animales, avec tumeurs spontanées ou induites par des produits chimiques, avec exposition à la lumière constante sur 24 heures entraîne une augmentation des paramètres de carcinogénèse mammaire, du nombre d'adénocarcinome malin et du taux de prolifération de

la tumeur en comparaison avec un cycle de lumière sur 12 heures et l'obscurité sur 12 heures. Les mêmes effets sont observés avec la pinéalectomie des animaux. L'absence de mélatonine ou la suppression de celle-ci peut favoriser la carcinogénèse. Sa présence peut donc produire l'effet inverse. L'application de lumière constante sur des rats d'un mois accélère l'apparition de la carcinogénèse spontanée et abaisse la durée de vie en comparaison à des rats avec une exposition à la lumière de façon standard. La même expérience sur des rats de 14 mois accélère l'apparition des tumeurs chez les mâles mais les ralentit chez les femelles. La croissance tumorale est amplifiée et le taux de survie est plus faible chez les rats femelles avec tumeurs mammaires induites par le DMBA et exposé à une lumière permanente en comparaison à des rats avec milieu normale de luminosité. La concentration sérique en œstradiol est plus élevée et la sécrétion urinaire en 6-sulphatoxymélatonine est plus faible. La pollution lumineuse pendant l'obscurité entraîne donc des perturbations circadiennes et endocriniennes et peut permettre la croissance de tumeurs mammaires. Une xénogreffe de cellules tumorales de cancer du sein sur des souris avec administration de sang de jeunes femmes prélevé la nuit pendant la phase d'obscurité entraîne une inhibition importante de la croissance et du métabolisme tumorales. L'administration de mélatonine dans du sang humain perfusé à ces souris après exposition à la lumière la nuit restaure la capacité inhibitrice de tumeur qui n'était pas présente sans l'hormone. Des rats avec xénogreffes de cancer du sein avec présence de récepteurs stéroïdes (SR) ont été exposés à la lumière blanche polychromatique la nuit pour supprimer la synthèse de mélatonine. Cette condition entraîne une augmentation de la croissance tumorale avec une élévation de l'ADN, de l'incorporation de la [3H]-thymidine dans l'ADN, de la prise d'acide linoléique, de la formation d'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque, du niveau d'AMPc et de l'activation de ERK1/2 de façon dose-dépendante. L'effet de la mélatonine sur les cellules cancéreuses semble impliquer l'inhibition de la prise de l'acide linoléique et son métabolisme vers l'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque capable d'activer la mitose. Les xénogreffes de cancer du sein humain avec récepteur SR présentent des rythmes circadiens pour les deux molécules précédemment citées ainsi que de l'activité prolifératif. L'exposition de ces animaux à une faible lumière la nuit élimine les rythmes circadiens et permet leur activation à des niveaux plus forts avec un métabolisme et une croissance tumorale plus importants. L'administration de mélatonine sur des rats avec xénogreffe de cellules tumorales MCF-7 inhibe le métabolisme de la tumeur et les enzymes régulés par les rythmes circadiens. Cette action remet en place la sensibilité des tumeurs du sein au tamoxifène et fait reculer la croissance de la tumeur. Un traitement par la mélatonine sur des souris transgéniques possédant des tumeurs avec HER2 permet de diminuer l'incidence et la taille des adénocarcinomes mammaires et l'incidence des métastases pulmonaires. L'interruption du traitement par l'hormone favorise la carcinogénèse mammaire chez les souris transgéniques her/neu. Sur tous les modèles de souris avec implantation de cellules cancéreuses ou induites par produits chimiques, le développement des tumeurs en présence de mélatonine est plus faible. Dans une étude sur des souris avec greffe de cellules MCF-7 surexprimant le récepteur MT1, la mélatonine a permis de diminuer le développement des tumeurs palpables et l'incidence du nombre de tumeurs en comparaison avec des souris possédant juste le vecteur MCF-7. Sur ces dernières souris, la mélatonine n'a pas d'effets sur l'incidence des tumeurs. La présence des récepteurs à la mélatonine sur les cellules tumorales semble nécessaire pour que l'hormone puisse agir. Les modèles de rats avec tumeur mammaire induite par des carcinogènes chimiques comme le 7,12-diméthyl-

benz[a]anthracene (DMBA) ou le N-méthyl-N-nitrosourea (NMU) montrent aussi des effets bénéfiques de la mélatonine. Elle permet d'améliorer l'activité de molécules anticancéreuses. Seule, cette hormone permet de diminuer la fréquence d'apparition de tumeur et l'incidence de celle-ci. La latence d'apparition des tumeurs est allongée. Elle montre des effets oncostatiques significatifs. Une seule étude a montré que la mélatonine possédait un effet délétère sur les tumeurs. Elle stimulait légèrement la carcinogénèse sur un modèle de cancer mammaire du rat induit par NMU. La mélatonine permet aussi d'améliorer les effets pro-apoptotiques par expression augmentée de la caspase-3/7 et les effets antiprolifératifs de la pravastatine et de la pivalastatine dans les cellules de carcinome de manière *in vivo*.<sup>118</sup>

La mélatonine a été observée en traitement adjuvant de la radiothérapie. Ce traitement est souvent utilisé contre le cancer en curatif ou en palliatif, seul ou associé à de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie. Elle possède de nombreux effets indésirables. Elle agit aussi les cellules adjacentes présentes autour du cancer. La mélatonine possède plusieurs vertus en association avec la radiothérapie. Plusieurs études montrent qu'elle améliore les effets du traitement et allège les effets indésirables en protégeant les cellules saines des effets délétères de la radiothérapie. Sur les cellules de carcinome squameux de la tête ou du cou, la mélatonine a potentialisé les effets de la radiothérapie. L'hormone élève la quantité d'espèces réactives de l'oxygène induite par irradiation au laser sur des cellules de carcinome ovarien. Elle stimule aussi l'apoptose. Tous ses mécanismes semblent dose-dépendant. Une concentration en mélatonine de 10  $\mu\text{M}$  améliore l'effet de mort cellulaire enclenché par les radiations de rayons X grâce à une augmentation des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène. A la concentration de 1 mM, elle agit sur les voies de signalisation intracellulaire en les inhibant ou stimulant par ses récepteurs ou non, après irradiation aux rayons X. Lorsque la quantité de mélatonine est faible, l'hormone agit sur ses récepteurs membranaires. Plus la concentration s'élève, plus la mélatonine agit dans le noyau, d'abord avec les récepteurs nucléaires puis seule, grâce à ses propriétés antioxydantes. La mélatonine a été impliquée dans l'inhibition de la maturation des gonades et de la sécrétion des hormones sexuelles chez les mammifères. Son action sur les cancers hormono-dépendants a donc été étudiée. Elle diminue les effets des œstrogènes par abaissement de l'expression du récepteur aux œstrogènes, un récepteur nucléaire ou de sa transactivation, c'est-à-dire sa liaison avec l'ADN. Les enzymes de synthèse des œstrogènes sont aussi modifiées avec l'intervention de la mélatonine dans les cellules du cancer du sein. Plus précisément, l'hormone réduit l'activité et l'expression de l'aromatase, de la sulfatase et la 17 $\beta$ -HSD1 (17 $\beta$ -hydrosteroid dehydrogenase) qui favorise la synthèse 17 $\beta$ -estradiol à partir de l'estrone obtenue grâce à des précurseurs et les deux premières enzymes ci-dessus. Cette voie de synthèse est favorisée dans les cellules cancéreuses hormono-dépendantes. Dans les cellules mammaires saines, l'estrone est l'œstrogène favorisé et est moins actif que l'autre composé. La mélatonine favorise l'activité et l'expression de l'estrogen sulfatase qui élimine l'estrone et le 17 $\beta$ -estradiol en composés inactifs. La quantité en œstrogènes est diminuée. Leurs effets sont amoindris sur les cellules cancéreuses. L'association des radiations ionisantes et de la mélatonine en pré-traitement a permis de sensibiliser les cellules cancéreuses mammaires humaines à la radiothérapie et d'accroître les effets cytotoxiques. Les radiations entraînent le même effet sur les enzymes de la synthèse des œstrogènes. La mélatonine pourrait agir sur le gène de l'aromatase, en particulier sur deux

régions promotrices du gène, pII et pI3. Une hypothèse prend en compte l'action de la mélatonine sur p53, qui pourrait être lié à la sensibilisation des cellules du cancer du sein aux radiations. p53 est impliqué dans l'apoptose, la réparation de l'ADN mais aussi dans la régulation négative de l'aromatase. La mélatonine n'agit pas seulement sur la sécrétion d'œstrogènes des cellules cancéreuses mais aussi sur celle par les cellules adjacentes. Elle possède plusieurs actions sur les cellules endothéliales humaines. Elle favorise l'effet inhibiteur de l'angiogenèse des radiations ionisantes à plusieurs étapes en évitant leur prolifération, leur migration ou la formation de réseaux tubulaires. Elle bloque aussi l'activité et l'expression de l'aromatase, de la sulfatase et de la 17 $\beta$ -HSD1 dans une culture de cellules endothéliales avec des cellules cancéreuses mammaires par pré-administration de mélatonine suivie de radiations. L'inhibition de l'aromatase dans ces cellules semble être réalisée par blocage du promoteur I7. Ce même effet est sur l'aromatase est remarqué sur les fibroblastes mammaires pré-adipocytes avec radiation et pré-traitement par mélatonine. Sur ces cellules, l'action passe par l'inhibition de l'expression de l'ARNm du promoteur II du gène de l'aromatase. La mélatonine agit aussi avec la radiothérapie en diminuant l'expression des cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX1 et 2). Or l'augmentation de prostaglandine E2 par les COX entraîne une augmentation de l'AMPc dans les cellules cancéreuses, qui elle-même permet de renforcer l'expression de l'aromatase par amélioration de la transcription des promoteurs II et I3. La mélatonine aide aussi les radiations à altérer les cellules cancéreuses en favorisant les cassures doubles brins de l'ADN et en évitant leur réparation. La réparation des cassures doubles brin est composée de deux voies. La recombinaison homologue permet de remettre une séquence identique à celle qui était avant la cassure. Elle fait intervenir la protéine RAD51, qui est élevée dans les cellules cancéreuses. La jonction des extrémités non homologue permet de recoller les brins d'ADN directement à l'endroit de la cassure sans recréer ce qui était présent l'altération de l'ADN. Ce mécanisme fait intervenir la protéine kinase dépendante de l'ADN (DNA-PKc). Elle est impliquée dans la résistance aux radiations ionisantes et est augmentée dans les cellules cancéreuses. L'administration de mélatonine avant l'intervention de la radiothérapie peut de réduire significativement l'expression des ARNm de RAD51 et DNA-PKc, par exemple dans une culture de cellules de carcinome colorectale. Les cellules cancéreuses sont plus sensibles à la radiothérapie. Leur prolifération est freinée, le cycle cellulaire est à l'arrêt et la réparation de l'ADN est moins efficace. Sur les lignées cellulaires de cancer du poumon non à petites cellules et des adénocarcinomes colorectales humaines, la mélatonine renforce les blessures de l'ADN provoqués par l'irinotécan. Cet effet est aussi retrouvé chez les souris avec xénogreffes de tumeur colorectale soumis aux radiations. La sensibilité des cellules cancéreuses est accrue par l'administration de la mélatonine. L'hormone peut aussi opérer sur l'angiogenèse des tumeurs. Sur une co-culture de cellules cancéreuses mammaires humaines et de cellules endothéliales, la mélatonine agit en synergie avec les radiations pour inhiber facteurs pro-angiogéniques, dont le VEGF et ANG-2. L'hormone évite aussi les événements stimulateurs de l'angiogenèse par la radiothérapie en inversant la perméabilité de la barrière de cellules endothéliales et en faisant revenir à la normal l'expression de certains gènes pro-angiogéniques stimulés par les radiations. La radiation diminue la vascularisation de la tumeur. La mélatonine peut aider à cet effet en inhibant plus fortement l'activation de AKT (protéine kinase B) et ERK (extracellular signal related kinase), des protéines impliquées dans des voies de signallement surexprimés par les cellules cancéreuses. L'effet immuno-régulateur de la mélatonine peut aider dans la favorisation

de l'activité des radiations ionisantes. Elle peut diminuer les effets inflammatoires entraînés par l'irradiation en réduisant les niveaux de cytokines pro-inflammatoires dont TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , c'est-à-dire les cytokines issues des lymphocytes Th1 et en favorisant la réponse immunitaire liée aux lymphocytes Th2. Dans les cellules du cancer du poumon, l'administration de mélatonine avant le traitement ionisant permet d'atténuer les niveaux surélevés de TNF- $\alpha$ , d'IL-1 et de TGF- $\beta$ . La plupart des cytokines passent par une régulation par le facteur NF- $\kappa$ B. La mélatonine réduit les niveaux de ce dernier. Les poumons sont fortement impactés par les radiations, notamment au niveau inflammatoire. La sécrétion d'IL-4 entraîne une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et l'infiltration de cellules immunitaires, comme les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes, dans le tissu. L'administration de mélatonine avant irradiation sur des rats inverse ses changements et atténue l'inflammation. La régulation du système immunitaire par l'hormone améliore la survie des patients traités par radiothérapie. L'inhibition de COX2 par la mélatonine influe aussi sur l'inflammation et l'activité des cellules tumorales. La mélatonine potentialise l'apoptose des cellules cancéreuses ovariennes. Sur les cellules saines, l'hormone exerce une action inverse, anti-apoptose. Sur les lignées cellulaires cancéreuses, elle favorise l'activation de p53 et de p21 et régule positivement la protéine Bax, de la famille des Bcl-2, permettant l'activation des caspases, induites par le trioxyde d'arsenic. La mélatonine peut intervenir sur le système mitochondrial, fortement impliqué dans l'apoptose, mais seulement sur certains types de cellules cancéreuses. Le facteur NF- $\kappa$ B est aussi régulé par la mélatonine afin d'apporter encore plus d'effets bénéfiques de la radiothérapie. Sa phosphorylation et son expression dans le noyau sont inhibées par l'hormone dans les cellules cancéreuses thyroïdiennes. Cette action favorise l'apoptose et affaiblit les marqueurs d'invasion tumorale. Pour favoriser l'effet de la radiothérapie, la mélatonine peut altérer le métabolisme des cellules cancéreuses. Ces cellules fabriquent différemment l'énergie, l'ATP. Elles utilisent glycolyse aérobie contrairement aux cellules saines dont le métabolisme principale fait intervenir la phosphorylation active. Il s'agit de l'effet Warburg. Dans le léiomyosarcome, la mélatonine a inhibé cet effet et a empêché la formation de métastase. Ce phénomène est aussi observé sur le sarcome Ewing et favorise la cytotoxicité. Chez le rat, la xénogreffe avec un cancer du sein humain a une balance cancer/hôte altérée lorsqu'une faible lumière est présente la nuit, supprimant la sécrétion de mélatonine. Les rats ont une hyperglycémie et une hyperinsulinémie. La glycolyse aérobie est favorisée et l'activité tumorale est améliorée. Lorsque les taux de mélatonine sont amplifiés la nuit par exposition à la lumière bleue toute la journée, la glycolyse aérobie et la prolifération tumorale sont abaissées chez des rats avec xénogreffe de cancer de la prostate humaine. Les études cliniques chez des patients avec radiothérapie sont peu nombreuses. Les résultats sont mitigés. La mélatonine a amélioré la qualité de vie et le taux de survie à un an chez des patients atteints de glioblastome. L'application de l'hormone dans une émulsion diminue significativement l'apparence d'une dermatite induite par la radiation chez des personnes atteintes du cancer du sein. D'autres études ne montrent aucun bénéfice de l'ajout de l'hormone à la radiothérapie.

125-127

La mélatonine permet d'améliorer la survie des cellules saines en contact avec une chimiothérapie. Elle semble agir plus spécifiquement sur les cellules cancéreuses afin d'augmenter la toxicité des autres thérapies sur ces dernières. La dose pour entraîner une

toxicité sur des cellules saines en présence de mélatonine est plus importante que lorsque la chimiothérapie est utilisée seule. Ce phénomène pourrait être lié au rétablissement du rythme circadien lumière-obscurité par l'administration de mélatonine.<sup>128</sup>

Plusieurs études cliniques démontrent une progression du cancer en association avec une diminution de la fonctionnalité de la glande pinéale et donc une baisse de la sécrétion de mélatonine, notamment dans la partie obscurité. La mélatonine a donc été pensée comme ayant des propriétés anticancéreuses, à l'inverse des autres produits des glandes endocrines, qui ont tendance à favoriser la croissance des cellules cancéreuses. Pour agir spécifiquement, l'hormone pourrait agir sur la balance oxydation-réduction présente dans les cellules. Dans les cellules normales, la mélatonine permet de rééquilibrer cette balance en éliminant la trop grande quantité d'espèces réactives de l'oxygène. Dans la cellule cancéreuse, l'état d'oxydo-réduction est maintenu à un équilibre particulier pour permettre leur progression et leur donner toutes leurs caractéristiques qui font d'elles des cellules tumorales. Leur concentration en espèces réactives de l'oxygène est importante et l'activité des enzymes antioxydantes est aussi élevée. La mélatonine va agir dans ce cas en diminuant la concentration en espèces réactives de l'oxygène. Cette action retarde la croissance des cellules cancéreuses. Elle peut être en partie responsable des effets cytostatiques observés dans les études avec la mélatonine. Les actions de la mélatonine sur le cycle cellulaire directement sont encore controversées. Les études ont prouvé des effets retardateurs du cycle cellulaire pour certaines alors que d'autres montrent une accélération de celui-ci ou encore aucun impact de l'hormone.<sup>129</sup>

La mélatonine a été utilisée comme traitement adjuvant du cancer dans de nombreuses études. L'hormone a été trouvée comme appropriée dans ce contexte, notamment, pour les stades précoces. La dose idéale n'a pas encore été déterminée. Les études cliniques montrent des effets bénéfiques de l'hormone avec des doses entre 10 et 40 mg sans toxicité de celle-ci. Une somnolence présente souvent en début de traitement est un des rares effets indésirables remarqués dans le cadre du traitement adjuvant du cancer. Des doses allant jusqu'à 30 mg en stade précoce de la maladie et jusqu'à 100 mg en stade avancé ont été utilisées. La durée d'administration de la mélatonine est aussi à prendre en compte. Dans les études in vitro, l'incubation avec l'hormone pendant une certaine durée entraîne une efficacité différente selon les types de cellules cancéreuses. Le moment d'administration, avant ou pendant la chimiothérapie est un paramètre important. Par exemple, dans le cancer du sein, le pré-traitement par l'hormone est plus adapté que le co-traitement. La mélatonine est préférée être donnée en continu à partir du moment où la première prise a été réalisée et son utilisation doit être faite le soir ou avant le coucher de préférence. Le dosage est aussi dépendant du type de cellules tumorales, tout en restant dans des concentrations pharmacologiques. L'administration de mélatonine en association avec le tamoxifène chez les patients atteints du cancer du sein métastatique ER négatif et ne pouvant plus supporter de chimiothérapie a amélioré le taux de réponse partielle au traitement par rapport à l'utilisation de tamoxifène seule. Elle a même permis de rétablir une certaine sensibilité aux chimiothérapies conventionnelles dont le tamoxifène pour les patientes avec cancer du sein. Lors d'une étude sur un petit nombre de femmes atteints de cancer du sein métastatique réfractaire au traitement à base de tamoxifène ou ne pouvant pas supporter de chimiothérapie, la mélatonine a été utilisée en association avec le tamoxifène, indépendamment de la présence des récepteurs aux œstrogènes sur ces tumeurs.

L'administration de 20 mg de l'hormone, en commençant sept jours avant le tamoxifène a montré une diminution de la concentration moyenne en IGF-1 (insulin-like growth factor 1) et en prolactine chez ses femmes en comparaison aux taux avant traitement. Il s'agit de deux facteurs de croissances tumorales. L'hormone peut donc augmenter les effets du tamoxifène par blocage de la production des facteurs de croissance des cancers. Certaines femmes ont pu avoir une réponse partielle aux traitements et d'autres ont stabilisé la progression de la maladie. La mélatonine semble donc bien amplifier les effets du tamoxifène chez les femmes avec cancer du sein métastatique, ceci que les récepteurs aux œstrogènes soient présents ou non, sans provoquer d'effets indésirables majeurs. L'hormone a aussi été étudiée sur les patientes réfractaires à la radiothérapie à cause de la présence de la protéine RAD51 agissant pour la réparation de l'ADN. La mélatonine permet réguler négativement RAD51 et permet à la radiothérapie de pouvoir fonctionner un minimum. La mélatonine a aussi été donnée sept jours avant les chimiothérapies à base d'épirubicine chez des patients avec thrombocytopénie. L'hormone a normalisé le taux de plaquette pour neuf des douze personnes. La chimiothérapie suivante n'a pas entraîné de diminution des plaquettes. Une régression de la tumeur a aussi été observée pour cinq des douze patients. Cette étude nécessite d'être confirmée mais elle montre un effet positif de la mélatonine comme traitement adjuvant du cancer. La mélatonine a aussi montré une efficacité dans l'amélioration des problèmes cardiaques entraînés par l'adriamycine, un traitement dans le cancer du sein. Cet effet serait lié à ses propriétés antioxydantes contre les radicaux libres ou par diminution de la peroxydation des lipides. La mélatonine possède donc un effet antitumorale modérée mais réelle avec une action anti-métastatique. D'après une méta-analyse sur 19 études, la mélatonine apporte un bénéfice chez les patients atteints de divers cancers, avec ou sans chimiothérapie, en traitement curatif ou inclus dans les soins palliatifs. Elle améliore le taux de survie observé à un an mais aussi le taux de réponse au traitement, qu'elle soit partielle ou totale et la progression de la maladie. Avec les soins de support, la mélatonine améliore la réponse partielle à ces traitements et stabilise significativement la maladie tumorale de façon plus importante que lorsque les soins de support sont utilisés seuls. La cachexie due à la maladie ainsi que l'asthénie, l'anorexie, la dépression, la thrombocytopénie et la lymphocytopénie sont moins fréquents chez les patients possédant la mélatonine en plus des soins de support. La fréquence d'apparition d'anémie n'est pas modifiée par l'hormone. Des effets positifs sur la régression des tumeurs ont été retrouvés lorsque la mélatonine a été associée à la chimiothérapie pour des patients avec cancer solide métastasé. Cette chimiothérapie dont l'efficacité est potentialisée par l'hormone peut être composée des anthracyclines, de la cisplatine, le 5-fluorouracile, l'étoposide et le gemcitabine mais aussi des taxanes, du raltitrexed et de l'ifosfamide. L'hormone permet aussi de diminuer les dosages de chimiothérapies pour une même efficacité. Le risque d'effets indésirables s'en trouve abaissé. Le cancer des poumons non à petite cellule, le cancer colorectal, le cancer gastrique, l'hépatocarcinome et le cancer de la prostate sont les tumeurs les plus bénéficiaires du côté stabilisant de la mélatonine. L'utilisation de l'hormone en association avec l'interleukine 2 afin de favoriser la réaction immunitaire contre les cellules cancéreuses a aussi été évaluée. Chez des patients atteints de tumeurs solides avancés, la mélatonine a augmenté le taux de réponse de la tumeur, que ce soit une réponse partielle ou complète, la survie sans progression de la maladie et le pourcentage de survie à un an. Ces observations sont réalisées avec une toxicité faible, sans effets indésirables plus significatif que lorsque l'IL-2 est utilisée seule.

L'association de l'IL-2 avec la mélatonine entraîne une élévation du nombre de cellules impliqués dans la réponse immunitaire antitumorale, notamment les lymphocytes et les monocytes. Les macrophages semblent diminuer d'après les niveaux de néoptérine observés dans cette étude. Les macrophages sont impliqués dans les effets immunosuppresseurs des cellules cancéreuses. La mélatonine influence positivement la réponse immunitaire contre le cancer tout en supprimant l'effet immunosuppresseur de ces cellules. L'ajout de l'hormone à 40 mg par jour permet d'amplifier l'activité de l'IL-2, en conservant une faible dose de celle-ci. L'association de ces deux molécules permet de rétablir le lien entre les systèmes neuroendocrine et immunitaire, qui semblent altérer dans les tumeurs. Les effets indésirables sont aussi moins fréquents, notamment l'asthénie, la thrombocytopénie, la neurotoxicité, la cardiotoxicité et les stomatites. La mélatonine n'agit pas sur l'alopécie, les vomissements ou la diarrhée, la leucopénie ou l'anémie. La survie des patients à un an est significativement plus importante avec la mélatonine en comparaison avec la chimiothérapie seule. Certains patients ont ressenti en plus de ces effets une action anxiolytique de la mélatonine. Son administration n'a pas apporté de toxicité supplémentaire. Certains patients ont déclaré des céphalées ou une insomnie paradoxale. Ces effets sont atteints pour des gammes variées de doses, allant de 10 à 40 mg. Ces doses sont plus importantes que celles utilisées pour d'autres indications mais la mélatonine conserve son profil d'effets indésirables très corrects. Les effets sont largement observés sur les études cliniques. Les auteurs de la méta-analyse concluent que la mélatonine a une significativité clinique importante. Son administration a montré une diminution de la mortalité liée au cancer à un an et donc une augmentation de la survie chez les patients atteints de cancer du sein dans plusieurs méta-analyses. La rémission des tumeurs est améliorée, comme la survie à un an. La mélatonine semble donc stabiliser les tumeurs et éviter leur progression. Les effets indésirables liés à la chimiothérapie ou la radiothérapie sont moindres comme la fatigue, la neurotoxicité et la thrombocytopénie. Les dosages de mélatonine dans ces études tournent souvent autour de 20 mg. Ces doses pharmacologiques sont beaucoup plus élevées que celles utilisée pour les indications habituelles de l'hormone, les troubles du sommeil et le jet lag, dont les doses sont comprises entre 1,5 et 5 mg. Cette concentration en mélatonine n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs et semble la plus adapté pour obtenir un effet antitumorale maximale sur la croissance du cancer et sur les symptômes liés au cancer. Parfois, les patients retrouvent une somnolence après la prise. L'administration est faite le soir pour contrer ce problème. Le moment de l'administration a une importance égale voire plus importante que la dose dans l'efficacité de la mélatonine. Il n'est pas défini de relation dose-réponse claire. L'administration pendant la période de luminosité ne démontre pas d'activité antitumorale suffisante. Les études sur ce terrain ne sont pas encore assez complètes. Ces effets observés chez les Hommes confirment les mécanismes expliqués avant sur les potentielles actions de la mélatonine. L'idée que la sécrétion de mélatonine est perturbée en lien avec la carcinogénèse est cohérente avec les résultats des études chez l'Homme. La mélatonine a aussi diminué les effets indésirables de la chimiothérapie, notamment d'alopécie, d'anémie, d'asthénie et de thrombocytopénie. Elle semble donc protéger les précurseurs de l'hématopoïèse. L'hormone possède aussi des effets radio-protecteurs par ses propriétés antioxydantes sur les radicaux libres en favorisant la production de glutathion. D'après ces études et méta-analyse, la mélatonine semble bénéfique comme adjuvant aux thérapies anticancers.

117,118,120,122,128-131

## IX. Toxicité de la mélatonine

La mélatonine possède une faible toxicité. Chez le rat, une dose de 800 mg/kg a échoué à montrer des effets toxiques. La dose létale 50% (DL50) est de 1168 mg/kg chez le rat et de 1131 mg/kg chez la souris lors d'injection intra-péritonéale. L'administration orale de l'hormone jusqu'à des doses de 3200 mg/kg et en sous-cutanée jusqu'à 1600 mg/kg chez les souris et rats n'ont pas pu déterminer de DL50. En utilisant des doses très fortes, jusqu'à 200 mg/kg par jour, la mélatonine n'augmente pas la mortalité prénatale des nouveaux nés, n'apporte pas de changement dans le poids fœtal ou de malformations.<sup>8</sup>

L'administration chronique de la mélatonine a entraîné chez le rat et le chien pour des doses supérieures à 75 mg/kg par jour, une hypertrophie du foie et une adénomyose. Ce dernier trouble est en fait une endométriose interne, avec une prolifération anormale des cellules de l'endomètre à la jonction avec le myomètre. Ces doses sont très supérieures à celle pouvant être utilisés chez l'Homme.<sup>132,133</sup>

Les contre-indications ou situations déconseillés sont les enfants, sauf cas particuliers, les femmes enceintes, les patients atteints de maladies auto-immunes, d'une insuffisance hépatique, d'un syndrome du côlon irritable de type II. Ces maladies ont tous montré une augmentation de la mélatonine chez les personnes atteintes.<sup>18</sup>

La mélatonine ne semble pas avoir de potentiel mutagène d'après les études réalisées in vivo ou in vitro sur des cellules de mammifères. Une propriété carcinogène a été mise en évidence chez le rat avec des doses élevées. Les tumeurs thyroïdiennes étaient plus élevées à ces concentrations. Pas d'autres preuves n'ont été observées. La mélatonine a même été exploré dans le traitement du cancer et possède beaucoup plus de preuves sur une propriété oncostatique.<sup>132</sup>

Avec l'AMM de la mélatonine en libération prolongée chez les enfants, la question de la modification de la puberté avec l'hormone est toujours et encore plus mise en avant. Les auteurs des études de Slenyto ont réalisé une expérience longue de deux ans pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables de la mélatonine chez les enfants. Certains des enfants ont eu une fatigue importante en journée nécessitant de diminuer la dose de médicament. L'augmentation de la posologie était souvent en rapport avec l'apparition d'une somnolence en journée et disparaissait avec remise en place de la dose précédente. Un seul participant a ressenti une diminution de l'efficacité en augmentant jusqu'à la dose la plus forte de 10 mg. L'action de la mélatonine est revenue lorsque la posologie a été rediminuée au stade précédent. Dans le groupe mélatonine et le groupe placebo, des effets indésirables de type agitation, fatigue et changement d'humeur sont observés. Ils peuvent être reliés aussi à la maladie sous-jacente pour laquelle les enfants sont traités, c'est-à-dire, le trouble du spectre autistique. La fatigue et la somnolence sont les événements indésirables principaux de la mélatonine. Ils restent en général légers et sont retrouvés rapidement après une augmentation de la dose. Le rétablissement de la dose inférieure suffit à les faire disparaître ces effets. Ils sont sûrement liés à la présence résiduelle de mélatonine dans le sang à cause d'une dose trop excessive donnée la veille au soir. L'implication d'une métabolisation faible à cause de l'enzyme CYP1A2 est possible chez

certaines enfants mais n'est pas encore prouvée. L'arrêt de la mélatonine n'a pas entraîné d'effet rebond de l'insomnie ou de syndrome de sevrage. La mélatonine sous la forme prolongée n'a pas montré d'association avec l'apparition ou l'aggravation de convulsions. L'apparition de la puberté a aussi été surveillée dans cette étude. Sur trente et un participants de 8 à 17 ans qui ont été suivi sur ces deux ans, aucun retard de puberté n'a été observé. Ils ont tous eu leur puberté dans un intervalle normale correspondant à la population générale d'après l'évaluation de Tanner. Il s'agit d'une échelle divisant en plusieurs étapes la progression de la puberté. Elle est beaucoup utilisée pour évaluer la puberté chez les enfants. Les expériences cliniques sur l'influence de la mélatonine sur la maturation sexuelle chez les Hommes sont encore contradictoires. Elles possèdent de faible échantillon et ne démontrent pas tous une influence de la mélatonine sur la puberté. Chez les mammifères, la saison est importante pour la maturation sexuelle. Les indices de saison ressentis par ces animaux sont liés à la photopériode. Les mammifères utilisent la longueur du jour pour déterminer la saison. Cette longueur de la journée est en partie déterminé par la sécrétion de mélatonine déclenchée par l'obscurité. La glande pinéale est importante dans le timing de « puberté » chez les mammifères. La pinéalectomie ou une lésion de l'innervation menant à la glande pinéale peu de temps après la naissance entraîne un retard de la puberté. Cet effet n'est pas retrouvé si le mouton a déjà vécu une période de jours long et donc d'obscurité courte. Le mouton a besoin d'un changement de saison pour commencer sa maturation sexuelle. L'administration de mélatonine exogène aux montons pinéalectomisés selon la photopériode entraîne une reprise des phénomènes saisonniers dont la maturation sexuelle avec sécrétion de prolactine, prise de poids, changement de couleur du pelage et thermorégulation. Les études sur les agneaux montrent des résultats très différents. La maturation sexuelle est avancée, retardée ou n'est pas impactée par l'administration de mélatonine. L'hormone fourni l'information de la durée du jour. Chez les agneaux, l'administration de la mélatonine sous forme d'implant sous cutanée entraîne des effets différents selon le moment de l'administration. A un âge très tôt des agneaux, l'hormone entraîne un retard de puberté alors qu'à un âge plus avancé, la maturation sexuelle de ces animaux est avancée. Une espèce d'hamster a aussi été étudiée pour la maturité sexuelle et les saisons avec impact de la mélatonine. Chez le rat, l'administration de mélatonine entraîne une modification de l'apparition de la puberté, en l'avançant ou en la retardant selon son moment d'administration. Ce phénomène semble aussi dose-dépendant. Quand l'hormone est administrée en période prépubère, entre 5 et 10 jours après la naissance, la maturation sexuelle a été avancée. Elle inhibe celle-ci quand elle est donnée entre 20 et 40 jours après la naissance. Ce phénomène est confirmé par l'augmentation du poids des rats avec l'administration de mélatonine en période prépubère mais aussi par une élévation du poids des testicules, des épидидymites et un développement histologique des organes sexuels. Ce mécanisme peut être géré par le facteur de croissance IGF-1 (insulin-like growth factor 1). En effet, dans cette même étude, l'administration de mélatonine augmente le poids du pancréas. Cette notion nécessite des études plus poussées. Cette observation n'est pas retrouvée dans toutes les études et semble donc inconstante. Chez l'Homme, la mélatonine semble se comporter comme une molécule contre les hormones sexuelles. Cet effet peut être dû à la modification par la mélatonine des concentrations sériques de gonadotrophines, de testostérone et d'hormone de croissance. Chez les garçons avec tumeur de la glande pinéale, des cas de puberté précoce ont été remarqués. Les études récentes sur les primates les plus proches de l'Homme en provoquant une pinéalectomie

n'altère pas la maturation sexuelle. Ces primates et les Hommes ont pu en partie se défaire de la photopériode pour entraîner la puberté par l'évolution. Une certaine saisonnalité est encore remarquée chez l'Homme. Les naissances ont une fluctuation saisonnière comme le taux de fertilisation, la qualité des embryons et la concentration en spermatozoïdes. Les concentrations de mélatonine sont importantes chez les femmes avec aménorrhée hypothalamique primaire ou secondaire. Une relation est donc possible entre la concentration sanguine de mélatonine et l'hypofonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les rythmes de la mélatonine sont liés étroitement avec les hormones reproductrices. Une corrélation inverse entre ces molécules est observée pendant la puberté. Une chute de concentration nocturne de mélatonine pendant adolescence est retrouvée dans le même laps de temps que les processus de puberté. Les niveaux de mélatonine semblent liés à la progression des étapes de Tanner. Une autre preuve de la relation entre mélatonine et puberté est montrée par les personnes aveugles. Les aveugles ont des niveaux de mélatonine plus importants que les voyants et les garçons aveugles possèdent des niveaux de LH, FSH et de testostérone plus faibles que des garçons voyants. Les jeunes filles aveugles ont une tendance à avoir leurs règles plus précocement. Les études humaines ne montrent pas d'impact flagrant sur la puberté. Une étude rapporte un retard de puberté mais il est sur un échantillon de population faible et évalue le changement de façon subjective. Les actions de la mélatonine sur la puberté sont encore peu connues et peu explorées. L'utilisation de plus en plus fréquente chez les enfants de la mélatonine, notamment avec la mise sur le marché de la forme pédiatrique de l'hormone, Slenyto doit prendre en compte le risque possible de retard de puberté.<sup>134-139</sup>

Chez les nourrissons prématurés, la mélatonine a été utilisée à une dose moyenne de 10 mg afin de voir si ces propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires peuvent être utiles pour des indications diverses chez cette population particulière. Les doses sont fortes en rapport avec leur poids mais elles n'ont pas apporté d'effets indésirables particuliers. Sur des enfants entre deux et dix-huit ans atteints souvent d'autisme, d'épilepsie ou de troubles neurodéveloppementaux, l'utilisation de 0,5 à 10 mg d'hormone sur 10 jours jusqu'à 12 semaines entraînent seulement des effets indésirables légers comme des vertiges, des maux de tête, de la nausée ou une somnolence en journée. La fréquence de ces événements ne montre pas de différence significative avec le placebo de référence de ces études.<sup>140</sup>

Une étude ciblant la toxicité de la mélatonine sur 40 personnes sans problème de santé en leur administrant 10 mg de mélatonine ou un placebo n'a montré aucune différence significative entre les effets rapportés par les personnes. Le temps de réaction n'a pas été retardé par la mélatonine chez 12 hommes où la mélatonine a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 10 ou 100 mg par rapport à l'injection du placebo. Les effets indésirables, qui ont pu être observés par les patients eux-mêmes, n'ont pas différé entre l'hormone et le placebo. La comparaison avec des médicaments hypnotiques a permis de montrer que 2 mg de mélatonine ne modifie pas les fonctions psychomotrices mais a augmenté la somnolence subjective. Une action similaire a aussi été observée avec 5 mg de mélatonine chez 19 personnes en comparaison à un placebo. Les tests évaluant l'attention, le temps de réaction, la capacité de concentration et la coordination sensorielle et motrice n'ont pas été modifiés significativement par rapport au placebo mais la somnolence évaluée de façon subjective est plus élevée avec l'hormone. Des fortes doses de 1 g, voire de 3,5 g de mélatonine n'entraînent pas plus d'effets indésirables à

part la somnolence. D'autres effets indésirables ont été observés dans diverses études cliniques chez l'Homme avec des indications différentes. Les évènements sont de type vertige, et céphalées et des nausées. Ils sont en générale de fréquence similaire au groupe placebo. Quelques autres effets ont été cités dans les études sans être retrouvés communément. Il s'agit des paresthésies de la bouche, des bras ou des jambes, un engourdissement transitoire, une aggravation d'une dyspnée, une désorientation, une amnésie. Tous ces évènements sont surtout rapportés avec une utilisation à court terme. Pour les effets à long terme, la littérature est peu fournie. En comparaison avec les autres médicaments utilisés dans les mêmes indications que l'hormone, comme les benzodiazépines, le profil d'effets indésirables de la mélatonine est très faible. La mélatonine ne cause pas de dépendance psychologique ou physiologique. L'efficacité est moins reconnue dans certaines indications mais la mélatonine peut être un outil intéressant.

140

Dans une méta-analyse sur 50 articles, la mélatonine possède un profil d'effets indésirables très faible. 36 des 50 articles inclus ne montrent aucune différence significative dans les effets indésirables survenus entre l'hormone et un placebo. Les évènements secondaires comprennent de la fatigue ou une somnolence. Il s'agit des effets les plus communs mais dont l'incidence n'a été prouvée significative que dans quelques études. Cette fatigue peut apparaître avec une diminution d'énergie, une faiblesse du patient, notamment lorsque celle-ci est administrée en journée. Lorsqu'elle est donnée en soirée ou avant le coucher, la mélatonine favorise l'endormissement. Dans quelques études et à fortes doses d'hormone, certains patients, avec dépression sévère ou maladie de Huntington ont eu une perte de sommeil. Ces fortes doses ont été divisées dans la journée et ont été associées à une exacerbation des symptômes psychologiques. Ce type d'administration ne semble pas correct avec l'hormone. L'apport de mélatonine tout au long de la journée perturbe fortement l'équilibre circadien de l'organisme et peut dérégler celui-ci petit à petit. Une autre étude a montré que la mélatonine diminue l'humeur positive des patients et augmente le repli sur soi, d'après les rapports réalisés par les soignants. Cet effet doit encore être confirmé. La mélatonine peut aussi altérer les performances physiques. Dans des études sur des joueurs de foot, la prise de l'hormone impacte certains tests de performances physiques mais pas tous. Ces actions sont vues à la dose de 8 mg mais pas avec 5 mg dans une étude. Dans une autre, avec 5 mg de mélatonine, les joueurs ont un impact négatif sur certaines performances physiques sur une période courte. La prise à 7h30 permet de voir des effets à 8h mais pas à 12h. Sur un test de conduite, la mélatonine affecte significativement l'attention sélective mais laisse les paramètres de mesure dans une certaine normalité. Le temps de réaction visuel peut aussi être altéré par l'hormone quand elle est prise en journée, deux heures avant le test. D'autres études confirment cet effet. La mémoire n'est pas modifiée. Les actions nécessitant de la vigilance peuvent donc être impactées. L'altération des fonctions psychomotrices par la mélatonine ont été observées grâce à une administration juste avant le test ou pendant la journée. Pour éviter ces problèmes et suivre le rythme circadien de l'organisme, la prise de mélatonine doit être conseillée le soir. Elle ne doit pas être prise avant des activités nécessitant une grande concentration. Des études montrent un impact négatif de la mélatonine sur les appareils reproducteurs chez l'Homme. Une forte dose de l'hormone, entre 7,5 mg et 300 mg chez des femmes sans problème de santé a entraîné une suppression de l'hormone lutéinisante et de l'ovulation. Le cycle de la prolactine est modifié

chez les hommes et les femmes après administration de 2 mg de mélatonine. Cette étude a été confirmée par une deuxième chez des hommes avec 2 à 4 mg de l'hormone. L'administration de 3 mg a diminué la concentration et la mobilité des spermatozoïdes ainsi que les œstrogènes. Ces changements sont observés sur une minorité de patients mais restent significatifs par rapport aux mesures de référence, avant traitement. Les études animales et les études in vitro montrent aussi une capacité d'interaction de la mélatonine avec les hormones reproductrices. Les études récentes sur l'administration de la mélatonine à des enfants dont la puberté n'est pas encore réalisée ou sur les femmes en âge de procréer sont rassurantes. La mélatonine a même été administrée pour évaluer son action dans l'infertilité. Le métabolisme du glucose est aussi modifié par la prise de mélatonine. <sup>141</sup>

L'ANSES a rendu un avis sur les risques des effets indésirables à la mélatonine dans les compléments alimentaires. Certains ont été analysés comme vraisemblablement liés à la mélatonine. L'hormone a pu entraîner un syndrome sérotoninergique avec agitation, hallucination et hypersudation, en association avec la venlafaxine. Le complément alimentaire contenant la mélatonine était associé à d'autres substances avec activité sérotoninergique. L'hormone a aussi pu être capable de donner des céphalées, des vertiges, des spasmes, des crampes, des tremblements, voire des palpitations ou encore des troubles digestifs comme des nausées, vomissements, douleurs abdominales. D'autres effets non connus ont été jugés avec une imputabilité vraisemblable de la mélatonine dont une stomatodynie, une rougeur de la gorge, des cauchemars. Les effets sur la sphère ORL ne sont pas confirmés par la littérature. Ces effets sont de sévérité faible sauf pour le syndrome sérotoninergique. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, une somnolence et des vertiges. Les céphalées sont souvent retrouvées dans les études évaluant la sécurité en plus de l'efficacité des hormones. La différence dans des méta-analyses ou des études n'est pas significatif. Dans une étude sur des enfants prépubères, la mélatonine a entraîné des céphalées régulières chez 38% des enfants traités. Les doses utilisées varient de 2 à 10 mg par jour dans certaines études, la mélatonine est susceptible d'emmener de la fatigue ou des troubles du sommeil. Des arrêts de traitement sont même arrivés à cause de ces événements. D'autres études ont parlé de ces problèmes sans trouver de différence significative. La somnolence subjective a été significativement plus élevée. L'altération de la vigilance est toujours possible avec la mélatonine et doit être prise en compte. Elle doit être citée par les pharmaciens pour appeler à la précaution. Les résultats objectifs ne vont pas forcément dans le même sens que le subjectif. Les douleurs abdominales et les vomissements sont souvent observés dans les études cliniques. La mélatonine a été administrée entre 0,1 mg et 10 mg par jour. Ces observations pourraient être liées à la présence des récepteurs à la mélatonine au niveau du tube digestif et de son action sur la motilité intestinale. La mélatonine a pu aussi faire apparaître ou favoriser l'apparition de palpitations, tachycardie et de bradycardie voire d'une hypotension. L'hormone semble abaisser la pression artérielle d'après certaines études. La présence de MT1 et MT2 dans les vaisseaux et le tissu cardiaque montre que la mélatonine peut intervenir sur le système cardiovasculaire. Les premières conclusions trouvent que MT1 active la vasoconstriction et MT2 la vasodilatation. L'AMM de Circadin n'a pas observé de modifications du rythme cardiaque ou de la pression artérielle chez des personnes présentant des problèmes cardiovasculaires. L'épilepsie a beaucoup été étudiée en lien avec la mélatonine. Les résultats sont encore contradictoires.

Certaines études trouvent une diminution des crises épileptiques alors que d'autres une augmentation. L'avis de l'ANSES conclut que la mélatonine n'a sûrement pas un effet marqué dans l'épilepsie. Le syndrome des jambes sans repos a été aggravé dans une étude sur huit personnes, possiblement à cause de son inhibition de la transmission de la dopamine. Les patients atteints de ces deux dernières pathologies doivent éviter la mélatonine tant que les études ne sont pas plus poussées. Les cauchemars sont aussi des événements souvent rapportés avec la mélatonine. Les troubles de l'humeur sont aussi observés notamment dans des populations particulières, qui possèdent déjà des troubles du comportement. L'exacerbation de la dépression est aussi possible avec cette molécule et nécessite un avis médical avant utilisation. Aucun cas d'allergie n'a été rapporté en pharmacovigilance. Les problèmes allergiques sont très peu observés avec la mélatonine sauf en nutrivigilance. La mélatonine est une hormone commune de notre organisme, il est normal que le risque allergique soit faible. Les excipients des gélules ou comprimés contenant l'hormone peuvent augmenter ce risque. Aucun test n'a été effectué pour vérifier la possibilité. Certains cas d'hépatite auto-immune sont possiblement dus à la mélatonine. Les maladies inflammatoires ont parfois été exacerbées avec la mélatonine. Son utilisation est donc déconseillée chez les personnes avec maladies inflammatoires ou auto-immunes. Les propriétés sur le système inflammatoire de l'organisme a fait étudier la mélatonine dans l'asthme. Une étude a montré que l'hormone était pro-inflammatoire à doses physiologiques et augmentait la production de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6. Les concentrations de mélatonine sont aussi plus importantes chez les asthmatiques. D'autres études prêtent un effet positif de l'hormone dans l'asthme. En attendant des informations complémentaires, la mélatonine ne doit pas être prise chez les asthmatiques sans avis médical.<sup>132</sup>

La mélatonine n'a pas encore été explorée à l'aide d'études cliniques chez la femme enceinte. La mélatonine est une hormone sécrétée naturellement chez la femme enceinte et pouvant passer la barrière foeto-placentaire. Elle permet au fœtus de recevoir les premières informations de l'environnement et notamment sur le rythme lumière-obscurité. Il ne sécrète pas encore de mélatonine par lui-même. Les niveaux sériques sont plus importants chez la femme enceinte et jusqu'à l'accouchement, notamment les concentrations nocturnes. Deux jours après l'accouchement, les niveaux diminuent pour rejoindre celui d'une femme non enceinte. La mélatonine maternelle permet de synchroniser les rythmes de la mère avec le fœtus. Elle permet de cadencer la fréquence cardiaque mais aussi les mouvements respiratoires fœtaux. Sur les études animales, l'hormone à forte dose n'expose pas le fœtus à des malformations. Les études sont même favorables à la mélatonine dans ce contexte. Sa propriété antioxydante pourrait être une aide précieuse dans les complications de la grossesse telle que la prééclampsie et l'avortement spontané. L'avortement spontané met un terme à la grossesse avant 20 semaines d'aménorrhée. Les anomalies chromosomiques ou de l'utérus sont les causes les plus communes de ce problème. Certaines études impliquent aussi le stress oxydatif. Or la mélatonine est un antioxydant puissant. Chez les rats, la pinéalectomie augmente la fréquence des avortements spontanés. Ses propriétés de favorisation de la sécrétion de progestérone et de diminution de la contractilité utérine pourraient être importantes dans l'évitement de l'avortement spontané. Les propriétés immunomodulatrices doivent être aussi prises en compte pour cette indication. L'hormone inhibe la synthèse des prostaglandines, qui peuvent

potentiellement entrainer des contractions de l'utérus. La prééclampsie est une hypertension induite par la grossesse avec protéinurie. Ce syndrome peut impliquer beaucoup de complications chez le fœtus comme un faible poids de naissance, une prématurité voire la mort et pour la mère, comme des problèmes rénaux, une défaillance du foie ou un œdème cérébral avec convulsions... La mélatonine joue aussi un rôle dans le système cardiovasculaire. La pinéalectomie de rats entraine une augmentation de la tension artérielle et ce phénomène est bloqué par l'administration exogène de la mélatonine. Les niveaux sériques d'hormone sont élevés chez les patients hypertendus. Cette observation est considérée comme un essai de compensation de l'organisme de la pression artérielle. L'administration de mélatonine à des jeunes femmes en bonne santé a aussi montré une diminution des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne. Chez les femmes ayant une prééclampsie, les concentrations de mélatonine sont significativement plus faibles que chez les femmes enceintes sans problème de tension. Les niveaux de mélatonine dans le liquide amniotique ou dans les urines sont augmentés chez la femme enceinte pendant la période autour de l'accouchement. Sa concentration pourrait être importante pour que grossesse sans problème. Pour l'instant, la littérature ne suffit pas à prouver l'inoffensivité de l'hormone chez la femme enceinte. Les études permettant l'AMM à la spécialité Circadin a présenté un effet toxique sur le développement embryonnaire du lapin et sur le développement du bébé rat. L'agence européenne du médicament déconseille l'utilisation de la mélatonine chez la femme enceinte. La mélatonine passe dans le lait maternel et peut donc entrainer une sédation ou une somnolence chez le nourrisson allaité. La mélatonine possède une plus longue demi-vie chez les enfants par rapport aux adultes. Elle peut rester plus longtemps dans le sang et entrainer des effets indésirables. Elle ne doit donc pas être utilisée chez les femmes allaitantes.<sup>132,137,140</sup>

Les personnes âgées ont aussi un métabolisme altéré avec des niveaux plasmatiques au-dessus de la normale pouvant durer plus longtemps que chez un adulte jeune. La concentration peut être supraphysiologique pendant plus de 10 heures avec des doses supérieures à 4 mg. La somnolence peut être plus importante dans la journée et potentialise le risque de chute.<sup>140</sup>

La mélatonine ne possède pas un des défauts communs des hormones. Contrairement aux corticoïdes, son administration au long terme n'entraine pas de baisse de la production endogène. L'administration exogène n'altère pas la sécrétion endogène après son arrêt. Le jour suivant l'arrêt, la courbe et l'amplitude de mélatonine est revenu à la normale, avant traitement chez des volontaires sains. Cette même observation est retrouvée chez des patients adultes insomniaques sur une période de 6 mois après l'arrêt de Circadin. La mélatonine ne possède pas d'effet rebond sur l'insomnie. Elle n'entraine pas de syndrome de sevrage. Elle est considérée comme très peu dépendante, physiquement et psychologiquement, contrairement aux autres médicaments hypnotiques.<sup>142,143</sup>

La mélatonine peut potentiellement réagir avec d'autres médicaments. Dans une revue de 36 articles, 17 études ont étudié l'hormone sur des patients prenant divers médicaments. Aucune d'entre elle n'a trouvé d'interactions médicamenteuses. Les médicaments avaient des fonctions diverses et étaient coadministrés avec la mélatonine dans un protocole ou étaient déjà prescrit à la personne avant l'étude. Les seules interactions ont été remarquées chez les patients avec

comorbidité cardio-vasculaire. La mélatonine a augmenté la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez des patients bien contrôlés par la nifédipine, un inhibiteur calcique. Ces mêmes effets sont observés dans une autre étude chez des patients qui sont traités pour maladie des artères coronaires. Cette action de la mélatonine n'a pour l'instant pas pu être reliée pour l'instant à une interaction avec les médicaments ou à un effet direct de la mélatonine sur les artères. D'autres études n'ont pas montré d'incidence augmentée de pression artérielle avec l'administration de l'hormone. La mélatonine a des propriétés connus par la publication de plusieurs études sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque mais plutôt dans le sens inverse. Elle peut interagir sur l'activité des canaux calciques. Une interaction avec des antihypertenseurs, notamment les inhibiteurs des canaux calciques est donc plausible. Cet effet secondaire peut être compensé par l'activité de la mélatonine sur les artères sauf chez certaines personnes atteintes de certaines pathologies cardiovasculaires. L'autre interaction qui se distingue de la mélatonine se trouve avec le zolpidem. L'association des deux médicaments entraîne une potentialisation des effets du zolpidem, avec altération de la fonction psychomotrice, de la mémoire et des compétences de conduite. L'hormone seule n'entraîne pas ces actions. La prudence est de mise lors de l'association de la mélatonine avec les médicaments pouvant entraîner de la somnolence. <sup>141</sup>

La mélatonine peut aussi voir ses concentrations modifiées avec les autres médicaments, notamment ceux métabolisés par le cytochrome CYP1A2. Par exemple, la fluvoxamine, la caféine, les contraceptifs hormonaux et les quinolones augmentent les niveaux plasmatiques de mélatonine. La carbamazépine et la rifampicine élèvent les concentrations plasmatiques que l'hormone. Cet effet est aussi observé chez les fumeurs. L'impact de la modification de ces niveaux plasmatiques n'a pas encore été relié à des effets indésirables potentiels. L'association de la mélatonine avec les hypnotiques induit une synergie des effets indésirables avec augmentation des troubles psychomoteurs et de la mémoire. La mélatonine se lie fortement à l'albumine et d'autres protéines plasmatiques. Les interactions par déplacement des médicaments des protéines plasmatiques sont donc possibles, comme les AVK. Les effets des anti-inflammatoires comme les corticoïdes peuvent être altérés par la consommation de mélatonine, grâce à sa modification du système immunitaire. <sup>132,140</sup>

## Conclusion

La mélatonine est utilisée de manière importante dans les compléments alimentaires, notamment pour les indications de favorisation du sommeil. Sa facilité de synthèse, son coût de production faible et l'absence de brevet sont des atouts pour les industriels. Elle commence même à être utilisée dans d'autres compléments alimentaires ayant des buts différents comme le stress. Dans cette indication, la mélatonine est utilisée pour diminuer la sécrétion de cortisol. Cette forme peut être prise à n'importe quel moment de la journée. L'intérêt de la mélatonine pour diminuer la production de cortisol, élevé dans les phases de stress, n'est pas reconnu complètement dans la littérature scientifique. L'utilisation de l'hormone en journée n'est pas recommandée. Elle peut augmenter la somnolence et diminuer l'attention.<sup>144</sup>

Dans les troubles du sommeil, la mélatonine peut être utilisée à partir de dose de 1 mg. Les formes à libération prolongée semblent les plus adaptées afin de suivre un schéma naturel de l'hormone. La prise de mélatonine doit être accompagnée de mesures hygiéno-diététiques afin de se donner les meilleures conditions pour dormir. Le sommeil doit être adapté à chaque personne et doit suivre ses besoins. Il ne doit pas être plus court ou plus long. Les siestes ne doivent pas durer plus d'une heure. La chambre doit être réservée au sommeil. La télévision doit être évitée. Les repas dans le lit et l'utilisation du téléphone avant le coucher doit être à proscrire. La température de la chambre ne doit pas être trop élevée. Elle doit être d'environ 18°C. La lumière et le bruit doivent être limités au maximum. Le dîner ne doit pas être trop copieux ni trop léger. Il ne doit pas être accompagné de substances excitantes, tel que la caféine, présente dans le café, le thé, le chocolat, ou la vitamine C. Le dîner ne doit pas être pris trop tard. La digestion peut altérer le sommeil. Le confinement a aussi altéré notre vie et notre sommeil. La mélatonine semble une bonne alternative pour favoriser le sommeil. En effet, le télétravail et les confinements ont modifié nos habitudes de vie et donc nos rythmes circadiens. Son utilisation est un moyen de limiter l'utilisation d'hypnotiques. Elle pourrait contribuer à diminuer l'utilisation des benzodiazépines et limiter leurs effets indésirables avec leurs conséquences parfois désastreuses chez la personne âgée. La mélatonine possède une action sur le sommeil reconnue, notamment sur l'endormissement mais aussi sur la qualité du sommeil. Deux médicaments dont un remboursé par la sécurité sociale sont employés dans les indications de troubles du sommeil. L'utilisation de ces médicaments respectent les bonnes pratiques de fabrication et ont fait l'objet d'études randomisées, contrôlées par placebo. Les compléments alimentaires l'utilisent afin de favoriser l'endormissement. Un minimum de 1 mg est préconisé dans les troubles mineurs de sommeil. Très peu de compléments alimentaires l'utilisent pour le jet lag. Un dosage minimum de 0,5 mg doit être respecté pour cette indication en commençant trois jours avant le départ et à continuer, avant le coucher à l'arrivée dans le pays jusqu'à l'adaptation au nouveau cycle horaire. Le dosage des compléments alimentaires est moins précis par rapport aux médicaments à base de mélatonine. La qualité des compléments alimentaires est aussi inférieure.<sup>5,6</sup>

Les doses doivent être augmentées progressivement dans n'importe quelle indication dans laquelle la mélatonine est utilisée. La dose minimale efficace doit être appliquée afin de limiter les effets indésirables. Ces phénomènes restent très limités. Il s'agit surtout d'une faible

somnolence, de vertiges et de céphalées. La mélatonine doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques pour favoriser le sommeil.

De nouvelles actions de la mélatonine ont été développées ces dernières années. Elle a été employée dans de nombreux troubles neurologiques grâce à ses propriétés antioxydantes. Elle a aussi été impliquée dans les maladies auto-immunes ainsi que dans le cancer. Les données sur les expériences animales sont très concluantes sur un côté positif de la mélatonine dans de nombreuses pathologies. Les études humaines sont moins prononcées. L'administration de l'hormone entraîne des effets statistiquement significatifs mais dont le poids clinique n'est pas très important. Les résultats sur les Hommes ne sont pas suffisants et nécessitent d'autres études.

La mélatonine pourrait apporter un bénéfice en tant qu'adjuvant dans le traitement des cancers, notamment si les personnes souffrent de troubles du sommeil. Les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson peuvent se servir de l'hormone comme alternative des benzodiazépines.

Certaines personnes ne doivent pas utiliser de mélatonine : les personnes souffrant de maladies auto-immunes, les femmes enceintes et allaitantes, les épileptiques, les patients sous anticoagulants, notamment sous antivitamines K. Les patients présentant des troubles de l'humeur ou du comportement doivent tenir compte d'un avis médical avant utilisation. Les enfants doivent être traités en fonction de la balance bénéfices/risques en tenant compte d'un possible retard de puberté. La galénique est aussi importante. La libération prolongée est plus efficace dans certaines indications que la libération immédiate. Elle doit être prise en compte pour les diabétiques. Une libération prolongée peut entraîner une augmentation de la concentration de mélatonine en début de matinée. Ce phénomène peut entraîner une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline. Les personnes qui ont besoin d'une vigilance accrue doivent connaître le risque de somnolence. La première prise devrait se faire en dehors d'une conséquence importante d'un risque de manque d'attention. L'utilisation d'hypnotiques en association doit faire l'objet d'une attention toute particulière. Le risque de somnolence est plus élevé.<sup>132</sup>

La mélatonine est une hormone avec des rôles vastes dans notre organisme. Elle est bien tolérée quand elle est apportée de façon exogène. Elle possède de multiples actions qui font d'elle un traitement pour de nombreuses maladies à explorer. La mélatonine a même été étudiée dans l'infection au SARS-Cov2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ou COVID-19 (coronavirus disease 2019). Elle a d'abord été étudiée dans de nombreuses infections pulmonaires virales. La réponse au vaccin contre la grippe est régulée par les rythmes circadiens de notre organisme, notamment chez les personnes âgées. Le gène *Bmal1*, sur lequel la mélatonine et les rythmes circadiens de l'organisme agissent, est impliqué dans l'inhibition de la réplication des virus influenza, responsables de la grippe, et le HSV-1 (herpes simplex virus 1), responsable des boutons de fièvres. L'altération de notre horloge biologique peut être responsable d'une sensibilité à des infections à certains virus. Ses propriétés antioxydantes, immunomodulatrices peuvent aider notre organisme à combattre la maladie. L'hormone élimine les radicaux libres provoqués par l'attaque du virus sur les cellules. Elle bloque la protéine NF- $\kappa$ B pour favoriser des effets anti-inflammatoires. Elle possède une action indirecte

sur des cibles présentes sur les cellules infectées par ce nouveau virus. Par exemple, la mélatonine agit indirectement sur la protéine ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine II). Cette dernière permet au virus de pénétrer dans les cellules du tissu pulmonaire. Elle est considérée comme un facteur de risque de forme grave lorsqu'elle est présente en trop grande quantité. Sur des modèles in vitro et sur les souris, la mélatonine empêche en partie la fibrose pulmonaire, déclenchée de différentes façons. Elle semble être un anti-oxydant qui peut apporter des effets positifs sur les malades du COVID-19, en traitement adjuvant ou en association avec d'autres molécules, notamment des anti-oxydants. Des études sont en cours chez l'Homme afin de déterminer si la mélatonine est efficace pour le traitement des patients atteints du COVID-19. Une étude randomisée, en double aveugle de phase II se déroule sur des patients en unité de soins intensifs pour vérifier son efficacité et sa sécurité. Une autre étude randomisée, en double aveugle, contrôlé par placebo l'évalue sur des patients non hospitalisés. Les doses, la voie d'administration seront aussi à déterminer. La mélatonine devra être utilisée à de fortes doses, beaucoup plus élevée que celle nécessaire pour favoriser le sommeil. Son association à d'autres thérapies contre le SARS-Cov2 est aussi à examiner. L'hormone pourrait même stimuler notre système immunitaire en l'utilisant en concomitance avec le vaccin. Les rôles de la mélatonine ne sont pas encore tous connus. La nécessité de recherches est encore importante afin de la comprendre. <sup>145-149</sup>

## Bibliographie

- (1) Mélatonine - Complément alimentaire <https://www.vidal.fr/> (accessed 2021 -03 -09).
- (2) Stickley, A.; Leinsalu, M.; DeVyllder, J. E.; Inoue, Y.; Koyanagi, A. Sleep Problems and Depression among 237 023 Community-Dwelling Adults in 46 Low- and Middle-Income Countries. *Sci Rep* **2019**, *9* (1), 12011. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48334-7>.
- (3) van de Straat, V.; Bracke, P. How Well Does Europe Sleep? A Cross-National Study of Sleep Problems in European Older Adults. *Int J Public Health* **2015**, *60* (6), 643–650. <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0682-y>.
- (4) Léger, D.; Zeghnoun, A.; Richard, J.-B. Le Temps de Sommeil, La Dette de Sommeil, La Restriction de Sommeil et l'insomnie Chroniques Des 18-75 Ans : Résultats Du Baromètre de Santé Publique France 2017. *bulletin épidémiologique hebdomadaire* **2019**, No. 8–9, 149–160.
- (5) Hartley, S.; Colas des Francs, C.; Aussert, F.; Martinot, C.; Dagneaux, S.; Londe, V.; Waldron, L.; Royant-Parola, S. Les Effets de Confinement SARS-CoV-2 Sur Le Sommeil : Enquête En Ligne Au Cours de La Quatrième Semaine de Confinement. *Encephale* **2020**, *46* (3), S53–S59. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.05.003>.
- (6) Clere, N. Troubles du sommeil, conseils à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques* **2019**, *58* (588, Supplement), 8–10. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.05.008>.
- (7) Claustrat, B.; Leston, J. Melatonin: Physiological Effects in Humans. *Neurochirurgie* **2015**, *61* (2–3), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>.
- (8) Cipolla-Neto, J.; Amaral, F. G. do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr. Rev.* **2018**, *39* (6), 990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
- (9) PubChem. Melatonin <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896> (accessed 2021 -04 -06).
- (10) Quera-Salva, M.-A.; Claustrat, B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin® ) dans l'insomnie. */data/revues/00137006/v44i6/S0013700618300940/* **2018**.
- (11) Tordjman, S.; Chokron, S.; Delorme, R.; Charrier, A.; Bellissant, E.; Jaafari, N.; Fougere, C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol* **2017**, *15* (3), 434–443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>.
- (12) Hawley, D. P.; Walker, D. A. A Symptomatic Journey to the Centre of the Brain. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* **2010**, *95* (2), 59–64. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.174045>.
- (13) Macchi, M. M.; Bruce, J. N. Human Pineal Physiology and Functional Significance of Melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* **2004**, *25* (3), 177–195. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001>.
- (14) Gunata, M.; Parlakpınar, H.; Acet, H. A. Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Neurological Diseases. *Revue Neurologique* **2020**, *176* (3), 148–165. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.025>.
- (15) Mozaffari, S.; Rahimi, R.; Abdollahi, M. Implications of Melatonin Therapy in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Curr Pharm Des* **2010**, *16* (33), 3646–3655. <https://doi.org/10.2174/138161210794079254>.
- (16) Pandi-Perumal, S. R.; Zisapel, N.; Srinivasan, V.; Cardinali, D. P. Melatonin and Sleep in Aging Population. *Exp. Gerontol.* **2005**, *40* (12), 911–925. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.08.009>.
- (17) Zee, P. C.; Attarian, H.; Videnovic, A. Circadian Rhythm Abnormalities. *Continuum (Minneapolis)* **2013**, *19* (1 Sleep Disorders), 132–147. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000427209.21177.aa>.
- (18) Hardeland, R. Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction. *ScientificWorldJournal* **2012**, *2012*, 640389. <https://doi.org/10.1100/2012/640389>.

- (19) Touitou, Y.; Reinberg, A.; Touitou, D. Association between Light at Night, Melatonin Secretion, Sleep Deprivation, and the Internal Clock: Health Impacts and Mechanisms of Circadian Disruption. *Life Sci.* **2017**, *173*, 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>.
- (20) Duffy, J. F.; Dijk, D.-J.; Klerman, E. B.; Czeisler, C. A. Later Endogenous Circadian Temperature Nadir Relative to an Earlier Wake Time in Older People. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **1998**, *275* (5), R1478–R1487. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.5.R1478>.
- (21) Zhdanova, I. V. Melatonin as a Hypnotic: Pro. *Sleep Medicine Reviews* **2005**, *9* (1), 51–65. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.04.003>.
- (22) Tarcin, G.; Aksu Uzunhan, T.; Kacar, A.; Kucur, M.; Saltik, S. The Relationship between Epileptic Seizure and Melatonin in Children. *Epilepsy & Behavior* **2020**, *112*, 107345. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107345>.
- (23) Pandi-Perumal, S. R.; Trakht, I.; Srinivasan, V.; Spence, D. W.; Maestroni, G. J. M.; Zisapel, N.; Cardinali, D. P. Physiological Effects of Melatonin: Role of Melatonin Receptors and Signal Transduction Pathways. *Progress in Neurobiology* **2008**, *85* (3), 335–353. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.04.001>.
- (24) Pfeiffer, M.; Korf, H.-W.; Wicht, H. Synchronizing Effects of Melatonin on Diurnal and Circadian Rhythms. *Gen. Comp. Endocrinol.* **2018**, *258*, 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.05.013>.
- (25) Amaral, F. G. do; Cipolla-Neto, J. A Brief Review about Melatonin, a Pineal Hormone. *Arch Endocrinol Metab* **2018**, *62* (4), 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>.
- (26) Jaworek, J.; Leja-Szpak, A.; Nawrot-Porąbka, K.; Szklarczyk, J.; Kot, M.; Pierzchalski, P.; Górska, M.; Ceranowicz, P.; Warzecha, Z.; Dembinski, A.; Bonior, J. Effects of Melatonin and Its Analogues on Pancreatic Inflammation, Enzyme Secretion, and Tumorigenesis. *Int J Mol Sci* **2017**, *18* (5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051014>.
- (27) Konturek, S. J.; Konturek, P. C.; Brzozowska, I.; Pawlik, M.; Sliwowski, Z.; Cześnikiewicz-Guzik, M.; Kwiecień, S.; Brzozowski, T.; Bubenik, G. A.; Pawlik, W. W. Localization and Biological Activities of Melatonin in Intact and Diseased Gastrointestinal Tract (GIT). *J Physiol Pharmacol* **2007**, *58* (3), 381–405.
- (28) Luboshizsky, R.; Lavie, P. Sleep-Inducing Effects of Exogenous Melatonin Administration. *Sleep Med Rev* **1998**, *2* (3), 191–202. [https://doi.org/10.1016/s1087-0792\(98\)90021-1](https://doi.org/10.1016/s1087-0792(98)90021-1).
- (29) Larousse, É. Définitions : actographe - Dictionnaire de français Larousse <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/actographe/949> (accessed 2020 -10 -20).
- (30) van den Heuvel, C. J.; Ferguson, S. A.; Mila Macchi, M.; Dawson, D. Melatonin as a Hypnotic: Con. *Sleep Medicine Reviews* **2005**, *9* (1), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.07.001>.
- (31) Gorfine, T.; Assaf, Y.; Goshen-Gottstein, Y.; Yeshurun, Y.; Zisapel, N. Sleep-Anticipating Effects of Melatonin in the Human Brain. *Neuroimage* **2006**, *31* (1), 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.024>.
- (32) Ferracioli-Oda, E.; Qawasmi, A.; Bloch, M. H. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS One* **2013**, *8* (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
- (33) McGrane, I. R.; Leung, J. G.; St Louis, E. K.; Boeve, B. F. Melatonin Therapy for REM Sleep Behavior Disorder: A Critical Review of Evidence. *Sleep Med.* **2015**, *16* (1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.09.011>.
- (34) Geoffroy, P. A.; Micoulaud Franchi, J.-A.; Lopez, R.; Schroder, C. M. The Use of Melatonin in Adult Psychiatric Disorders: Expert Recommendations by the French Institute of Medical Research on Sleep (SFRMS). *L'Encéphale* **2019**, *45* (5), 413–423. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.04.068>.
- (35) Wade, A. G.; Ford, I.; Crawford, G.; McConnachie, A.; Nir, T.; Laudon, M.; Zisapel, N. Nightly Treatment of Primary Insomnia with Prolonged Release Melatonin for 6 Months: A Randomized Placebo Controlled Trial on Age and Endogenous Melatonin as Predictors of Efficacy and Safety. *BMC Med* **2010**, *8*, 51. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-51>.

- (36) Buscemi, N.; Vandermeer, B.; Hooton, N.; Pandya, R.; Tjosvold, L.; Hartling, L.; Baker, G.; Klassen, T. P.; Vohra, S. The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders. A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* **2005**, *20* (12), 1151–1158. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0243.x>.
- (37) Auld, F.; Maschauer, E. L.; Morrison, I.; Skene, D. J.; Riha, R. L. Evidence for the Efficacy of Melatonin in the Treatment of Primary Adult Sleep Disorders. *Sleep Med Rev* **2017**, *34*, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.005>.
- (38) Parry, B. L.; Meliska, C. J.; Martínez, L. F.; López, A. M.; Sorenson, D. L.; Hauger, R. L.; Elliott, J. A. Late, but Not Early, Wake Therapy Reduces Morning Plasma Melatonin: Relationship to Mood in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychiatry Res* **2008**, *161* (1), 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.017>.
- (39) Kostoglou-Athanassiou, I.; Athanassiou, P.; Treacher, D. F.; Wheeler, M. J.; Forsling, M. L. Neurohypophysial Hormone and Melatonin Secretion over the Natural and Suppressed Menstrual Cycle in Premenopausal Women. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1998**, *49* (2), 209–216. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00504.x>.
- (40) Jehan, S.; Auguste, E.; Hussain, M.; Pandi-Perumal, S. R.; Brzezinski, A.; Gupta, R.; Attarian, H.; Jean-Louis, G.; McFarlane, S. I. Sleep and Premenstrual Syndrome. *J Sleep Med Disord* **2016**, *3* (5).
- (41) Li, T.; Jiang, S.; Han, M.; Yang, Z.; Lv, J.; Deng, C.; Reiter, R. J.; Yang, Y. Exogenous Melatonin as a Treatment for Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neuroendocrinol* **2019**, *52*, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.06.004>.
- (42) Buscemi, N.; Vandermeer, B.; Hooton, N.; Pandya, R.; Tjosvold, L.; Hartling, L.; Vohra, S.; Klassen, T. P.; Baker, G. Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Secondary Sleep Disorders and Sleep Disorders Accompanying Sleep Restriction: Meta-Analysis. *BMJ* **2006**, *332* (7538), 385–393. <https://doi.org/10.1136/bmj.38731.532766.F6>.
- (43) Wassmer, E.; Whitehouse, W. P. Melatonin and Sleep in Children with Neurodevelopmental Disabilities and Sleep Disorders. *Current Paediatrics* **2006**, *16* (2), 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.cupe.2006.01.001>.
- (44) DECISION N° 2015.0196/DC/SEM du 2 septembre 2015 du collège de la Haute Autorité de Santé adoptant la recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de CIRCADIN (melatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2058360/fr/decision-n-2015-0196/dc/sem-du-2-septembre-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-la-recommandation-relative-a-la-prise-en-charge-a-titre-derogatoire-de-circadin-melatonine-dans-le-cadre-d-une-recommandation-temporaire-d-utilisation](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2058360/fr/decision-n-2015-0196/dc/sem-du-2-septembre-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-la-recommandation-relative-a-la-prise-en-charge-a-titre-derogatoire-de-circadin-melatonine-dans-le-cadre-d-une-recommandation-temporaire-d-utilisation) (accessed 2021 -03 -07).
- (45) Wei, S.; Smits, M. G.; Tang, X.; Kuang, L.; Meng, H.; Ni, S.; Xiao, M.; Zhou, X. Efficacy and Safety of Melatonin for Sleep Onset Insomnia in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sleep Medicine* **2020**, *68*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.017>.
- (46) Gringras, P.; Nir, T.; Breddy, J.; Frydman-Marom, A.; Findling, R. L. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2017**, *56* (11), 948–957.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414>.
- (47) Maras, A.; Schroder, C. M.; Malow, B. A.; Findling, R. L.; Breddy, J.; Nir, T.; Shahmoon, S.; Zisapel, N.; Gringras, P. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2018**, *28* (10), 699–710. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0020>.
- (48) SLENYTO [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3080473/fr/slenyto](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080473/fr/slenyto) (accessed 2021 -02 -23).
- (49) Chugh, C. Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian J Crit Care Med* **2019**, *23* (Suppl 2), S140–S146. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>.

- (50) Ramos, E.; Farré-Alins, V.; Egea, J.; López-Muñoz, F.; Reiter, R. J.; Romero, A. Melatonin's Efficacy in Stroke Patients; a Matter of Dose? A Systematic Review. *Toxicology and Applied Pharmacology* **2020**, *392*, 114933. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114933>.
- (51) Sadanandan, N.; Cozene, B.; Cho, J.; Park, Y. J.; Saft, M.; Gonzales-Portillo, B.; Borlongan, C. V. Melatonin—A Potent Therapeutic for Stroke and Stroke-Related Dementia. *Antioxidants (Basel)* **2020**, *9* (8). <https://doi.org/10.3390/antiox9080672>.
- (52) Chirurgie de la carotide chez les personnes présentant des symptômes de rétrécissement de la carotide /fr/CD001081/STROKE\_chirurgie-de-la-carotide-chez-les-personnes-presentant-des-symptomes-de-retrecissement-de-la (accessed 2021 -02 -23). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001081.pub4>.
- (53) Tamtaji, O. R.; Reiter, R. J.; Alipoor, R.; Dadgostar, E.; Kouchaki, E.; Asemi, Z. Melatonin and Parkinson Disease: Current Status and Future Perspectives for Molecular Mechanisms. *Cell Mol Neurobiol* **2020**, *40* (1), 15–23. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00720-5>.
- (54) Videnovic, A.; Noble, C.; Reid, K. J.; Peng, J.; Turek, F. W.; Marconi, A.; Rademaker, A. W.; Simuni, T.; Zadikoff, C.; Zee, P. C. Circadian Melatonin Rhythm and Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. *JAMA Neurol* **2014**, *71* (4), 463–469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6239>.
- (55) Bolitho, S. J.; Naismith, S. L.; Rajaratnam, S. M. W.; Grunstein, R. R.; Hodges, J. R.; Terpening, Z.; Rogers, N.; Lewis, S. J. G. Disturbances in Melatonin Secretion and Circadian Sleep–Wake Regulation in Parkinson Disease. *Sleep Medicine* **2014**, *15* (3), 342–347. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.10.016>.
- (56) Dowling, G. A.; Mastick, J.; Colling, E.; Carter, J. H.; Singer, C. M.; Aminoff, M. J. Melatonin for Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *Sleep Medicine* **2005**, *6* (5), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.04.004>.
- (57) Breen, D. P.; Vuono, R.; Nawarathna, U.; Fisher, K.; Shneerson, J. M.; Reddy, A. B.; Barker, R. A. Sleep and Circadian Rhythm Regulation in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurol* **2014**, *71* (5), 589–595. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.65>.
- (58) Daneshvar Kakhaki, R.; Ostadmohammadi, V.; Kouchaki, E.; Aghadavod, E.; Bahmani, F.; Tamtaji, O. R.; J Reiter, R.; Mansournia, M. A.; Asemi, Z. Melatonin Supplementation and the Effects on Clinical and Metabolic Status in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Neurol Neurosurg* **2020**, *195*, 105878. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105878>.
- (59) Adi, N.; Mash, D. C.; Ali, Y.; Singer, C.; Shehadeh, L.; Papapetropoulos, S. Melatonin MT1 and MT2 Receptor Expression in Parkinson's Disease. *Med. Sci. Monit.* **2010**, *16* (2), BR61–67.
- (60) Atsmon-Raz, Y.; Miller, Y. Non-Amyloid- $\beta$  Component of Human  $\alpha$ -Synuclein Oligomers Induces Formation of New A $\beta$  Oligomers: Insight into the Mechanisms That Link Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *ACS Chem Neurosci* **2016**, *7* (1), 46–55. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.5b00204>.
- (61) Ahn, J. H.; Kim, M.; Park, S.; Jang, W.; Park, J.; Oh, E.; Cho, J. W.; Kim, J. S.; Youn, J. Prolonged-Release Melatonin in Parkinson's Disease Patients with a Poor Sleep Quality: A Randomized Trial. *Parkinsonism Relat Disord* **2020**, *75*, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.03.029>.
- (62) Spinedi, E.; Cardinali, D. P. Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin. *Neuroendocrinology* **2019**, *108* (4), 354–364. <https://doi.org/10.1159/000494889>.
- (63) Shukla, M.; Govitrapong, P.; Boontem, P.; Reiter, R. J.; Satayavivad, J. Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* **2017**, *15* (7), 1010–1031. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313123454>.
- (64) Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-)

insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale (accessed 2021 -02 -19).

- (65) Wade, A. G.; Farmer, M.; Harari, G.; Fund, N.; Laudon, M.; Nir, T.; Frydman-Marom, A.; Zisapel, N. Add-on Prolonged-Release Melatonin for Cognitive Function and Sleep in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A 6-Month, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Clin Interv Aging* **2014**, *9*, 947–961. <https://doi.org/10.2147/CIA.S65625>.
- (66) Lin, G.-J.; Huang, S.-H.; Chen, S.-J.; Wang, C.-H.; Chang, D.-M.; Sytwu, H.-K. Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* **2013**, *14* (6), 11742–11766. <https://doi.org/10.3390/ijms140611742>.
- (67) Potential Role of Melatonin in Autoimmune Diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews* **2019**, *48*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.07.002>.
- (68) Vogler, B.; Rapoport, A. M.; Tepper, S. J.; Sheftell, F.; Bigal, M. E. Role of Melatonin in the Pathophysiology of Migraine: Implications for Treatment. *CNS Drugs* **2006**, *20* (5), 343–350. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00001>.
- (69) Liampas, I.; Siokas, V.; Brotis, A.; Vikelis, M.; Dardiotis, E. Endogenous Melatonin Levels and Therapeutic Use of Exogenous Melatonin in Migraine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* **2020**, *60* (7), 1273–1299. <https://doi.org/10.1111/head.13828>.
- (70) Gelfand, A. A.; Goadsby, P. J. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. *Headache* **2016**, *56* (8), 1257–1266. <https://doi.org/10.1111/head.12862>.
- (71) Danilov, A.; Kurganova, J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain Ther* **2016**, *5* (1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s40122-016-0049-y>.
- (72) Gonçalves, A. L.; Martini Ferreira, A.; Ribeiro, R. T.; Zukerman, E.; Cipolla-Neto, J.; Peres, M. F. P. Randomised Clinical Trial Comparing Melatonin 3 Mg, Amitriptyline 25 Mg and Placebo for Migraine Prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2016**, *87* (10), 1127–1132. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313458>.
- (73) Kandel, S. A.; Mandiga, P. Cluster Headache. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2020.
- (74) de Zanette, S. A.; Vercelino, R.; Laste, G.; Rozisky, J. R.; Schwertner, A.; Machado, C. B.; Xavier, F.; de Souza, I. C. C.; Deitos, A.; Torres, I. L. S.; Caumo, W. Melatonin Analgesia Is Associated with Improvement of the Descending Endogenous Pain-Modulating System in Fibromyalgia: A Phase II, Randomized, Double-Dummy, Controlled Trial. *BMC Pharmacol Toxicol* **2014**, *15*, 40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>.
- (75) Kurganova, Yu. M.; Danilov, A. B. The Role of Melatonin in the Treatment of Chronic Back Pain. *Neurosci Behav Physiol* **2016**, *46* (7), 737–742. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0303-0>.
- (76) Yoshida, K.; Hashimoto, T.; Sakai, Y.; Hashiramoto, A. Involvement of the Circadian Rhythm and Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* **2014**, *2014*, 282495. <https://doi.org/10.1155/2014/282495>.
- (77) Netgen. Les troubles somatoformes : diagnostics et prises en charge <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-62/30917> (accessed 2021 -03 -09).
- (78) Sheldon, S. H. Pro-Convulsant Effects of Oral Melatonin in Neurologically Disabled Children. *The Lancet* **1998**, *351* (9111), 1254. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79321-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79321-1).
- (79) Jain, S. V.; Horn, P. S.; Simakajornboon, N.; Beebe, D. W.; Holland, K.; Byars, A. W.; Glauser, T. A. Melatonin Improves Sleep in Children with Epilepsy: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Sleep Med* **2015**, *16* (5), 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.01.005>.
- (80) Praninskiene, R.; Dumalakiene, I.; Kemezys, R.; Mauricas, M.; Jucaite, A. Melatonin Secretion in Children with Epilepsy. *Epilepsy Behav* **2012**, *25* (3), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.08.012>.
- (81) Paprocka, J.; Dec, R.; Jamroz, E.; Marszał, E. Melatonin and Childhood Refractory Epilepsy--a Pilot Study. *Med Sci Monit* **2010**, *16* (9), CR389-396.
- (82) Brigo, F.; Igwe, S. C.; Del Felice, A. Melatonin as Add-on Treatment for Epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**, No. 8, CD006967. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006967.pub4>.

- (83) Obayashi, K.; Saeki, K.; Iwamoto, J.; Tone, N.; Tanaka, K.; Kataoka, H.; Morikawa, M.; Kurumatani, N. Physiological Levels of Melatonin Relate to Cognitive Function and Depressive Symptoms: The HEIJO-KYO Cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100* (8), 3090–3096. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1859>.
- (84) Ogłodek, E. A.; Just, M. J.; Szromek, A. R.; Araszkievicz, A. Melatonin and Neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in Patients with Varying Levels of Depression Severity. *Pharmacol Rep* **2016**, *68* (5), 945–951. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.04.003>.
- (85) Akpınar, Z.; Tokgöz, S.; Gökbel, H.; Okudan, N.; Uğuz, F.; Yılmaz, G. The Association of Nocturnal Serum Melatonin Levels with Major Depression in Patients with Acute Multiple Sclerosis. *Psychiatry Res* **2008**, *161* (2), 253–257. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.022>.
- (86) Parry, B. L.; Meliska, C. J.; Sorenson, D. L.; Lopez, A. M.; Martinez, L. F.; Nowakowski, S.; Elliott, J. A.; Hauger, R. L.; Kripke, D. F. Plasma Melatonin Circadian Rhythms: Low in Pregnant, Elevated in Postpartum, Depressed Women, and Phase-Advanced in Pregnant Women with Personal or Family Histories of Depression. *Am J Psychiatry* **2008**, *165* (12), 1551–1558. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050709>.
- (87) Hansen, M. V.; Andersen, L. T.; Madsen, M. T.; Hageman, I.; Rasmussen, L. S.; Bokmand, S.; Rosenberg, J.; Gögenur, I. Effect of Melatonin on Depressive Symptoms and Anxiety in Patients Undergoing Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Breast Cancer Res. Treat.* **2014**, *145* (3), 683–695. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2962-2>.
- (88) Anderson, G. Linking the Biological Underpinnings of Depression: Role of Mitochondria Interactions with Melatonin, Inflammation, Sirtuins, Tryptophan Catabolites, DNA Repair and Oxidative and Nitrosative Stress, with Consequences for Classification and Cognition. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2018**, *80* (Pt C), 255–266. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.022>.
- (89) Bouwmans, M. E. J.; Beltz, A. M.; Bos, E. H.; Oldehinkel, A. J.; de Jonge, P.; Molenaar, P. C. M. The Person-Specific Interplay of Melatonin, Affect, and Fatigue in the Context of Sleep and Depression. *Personality and Individual Differences* **2018**, *123*, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.11.022>.
- (90) Hansen, M. V.; Danielsen, A. K.; Hageman, I.; Rosenberg, J.; Gögenur, I. The Therapeutic or Prophylactic Effect of Exogenous Melatonin against Depression and Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* **2014**, *24* (11), 1719–1728. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.008>.
- (91) Madsen, M. T.; Isbrand, A.; Andersen, U. O.; Andersen, L. J.; Taskiran, M.; Simonsen, E.; Gögenur, I. The Effect of MELatonin on Depressive Symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep Disturbances in Patients after Acute Coronary Syndrome (MEDACIS): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials* **2017**, *18* (1), 81. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1806-x>.
- (92) Madsen, M. T.; Zahid, J. A.; Hansen, C. H.; Grummedal, O.; Hansen, J. R.; Isbrand, A.; Andersen, U. O.; Andersen, L. J.; Taskiran, M.; Simonsen, E.; Gögenur, I. The Effect of Melatonin on Depressive Symptoms and Anxiety in Patients after Acute Coronary Syndrome: The MEDACIS Randomized Clinical Trial. *Journal of Psychiatric Research* **2019**, *119*, 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.09.014>.
- (93) Patel, T.; Kurdi, M. S. A Comparative Study between Oral Melatonin and Oral Midazolam on Preoperative Anxiety, Cognitive, and Psychomotor Functions. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* **2015**, *31* (1), 37–43. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.150534>.
- (94) Impellizzeri, P.; Vinci, E.; Gugliandolo, M. C.; Cuzzocrea, F.; Larcán, R.; Russo, T.; Gravina, M. R.; Arena, S.; D'Angelo, G.; Gitto, E.; Montalto, A. S.; Alibrandi, A.; Marseglia, L.; Romeo, C. Premedication with Melatonin vs Midazolam: Efficacy on Anxiety and Compliance in Paediatric Surgical Patients. *Eur J Pediatr* **2017**, *176* (7), 947–953. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2933-9>.

- (95) Srinivasan, V.; Spence, D. W.; Pandi-Perumal, S. R.; Trakht, I.; Cardinali, D. P. Jet Lag: Therapeutic Use of Melatonin and Possible Application of Melatonin Analogs. *Travel Med Infect Dis* **2008**, *6* (1–2), 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2007.12.002>.
- (96) Kilic Huck, Ü.; Hugueny, L.; Choteau Robin, L.; Roy de Belleplaine, V.; Forfert, P.; Ruppert, E.; Comtet, H.; Bourgin, P. Début de l'ascension de la sécrétion de mélatonine en lumière faible (DLMO). Modalités de recours à un outil d'analyse de la phase circadienne chez l'homme. *Médecine du Sommeil* **2019**, *16* (3), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2019.07.003>.
- (97) Rahman, S. A.; Kayumov, L.; Shapiro, C. M. Antidepressant Action of Melatonin in the Treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med.* **2010**, *11* (2), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.013>.
- (98) Sletten, T. L.; Magee, M.; Murray, J. M.; Gordon, C. J.; Lovato, N.; Kennaway, D. J.; Gwini, S. M.; Bartlett, D. J.; Lockley, S. W.; Lack, L. C.; Grunstein, R. R.; Rajaratnam, S. M. W. Efficacy of Melatonin with Behavioural Sleep-Wake Scheduling for Delayed Sleep-Wake Phase Disorder: A Double-Blind, Randomised Clinical Trial. *PLoS Med* **2018**, *15* (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002587>.
- (99) James, M.; Tremea, M. O.; Jones, J. S.; Krohmer, J. R. Can Melatonin Improve Adaptation to Night Shift? *Am J Emerg Med* **1998**, *16* (4), 367–370. [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(98\)90129-2](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(98)90129-2).
- (100) FMPMC-PS - Digestion - Détoxification - Niveau DCEM1 <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/DGbioch/POLY.Chp.11.5.html> (accessed 2021 -01 -15).
- (101) Amaral, F. G. D.; Andrade-Silva, J.; Kuwabara, W. M. T.; Cipolla-Neto, J. New Insights into the Function of Melatonin and Its Role in Metabolic Disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab* **2019**, *14* (4), 293–300. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631158>.
- (102) Chen, C.-Q.; Fichna, J.; Bashashati, M.; Li, Y.-Y.; Storr, M. Distribution, Function and Physiological Role of Melatonin in the Lower Gut. *World J Gastroenterol* **2011**, *17* (34), 3888–3898. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i34.3888>.
- (103) Majka, J.; Wierdak, M.; Brzozowska, I.; Magierowski, M.; Szlachcic, A.; Wojcik, D.; Kwiecien, S.; Magierowska, K.; Zagajewski, J.; Brzozowski, T. Melatonin in Prevention of the Sequence from Reflux Esophagitis to Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Experimental and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci* **2018**, *19* (7). <https://doi.org/10.3390/ijms19072033>.
- (104) Song, G. H.; Leng, P. H.; Gwee, K. A.; Moolhala, S. M.; Ho, K. Y. Melatonin Improves Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome Patients Who Have Sleep Disturbances: A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Gut* **2005**, *54* (10), 1402–1407. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.062034>.
- (105) Siah, K. T. H.; Wong, R. K. M.; Ho, K. Y. Melatonin for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol* **2014**, *20* (10), 2492–2498. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2492>.
- (106) Söderquist, F.; Sundberg, I.; Ramklint, M.; Widerström, R.; Hellström, P. M.; Cunningham, J. L. The Relationship Between Daytime Salivary Melatonin and Gastrointestinal Symptoms in Young Adults Seeking Psychiatric Care. *Psychosom Med* **2019**, *81* (1), 51–56. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000644>.
- (107) Park, Y. S.; Kim, S. H.; Park, J. W.; Kho, Y.; Seok, P. R.; Shin, J.-H.; Choi, Y. J.; Jun, J.-H.; Jung, H. C.; Kim, E. K. Melatonin in the Colon Modulates Intestinal Microbiota in Response to Stress and Sleep Deprivation. *Intest Res* **2020**, *18* (3), 325–336. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00093>.
- (108) Seksik, P. Microbiote intestinale et MICI. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* **2010**, *34* (4, Supplement 1), 48–55. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70007-5](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70007-5).
- (109) Zhu, D.; Ma, Y.; Ding, S.; Jiang, H.; Fang, J. Effects of Melatonin on Intestinal Microbiota and Oxidative Stress in Colitis Mice. *Biomed Res Int* **2018**, *2018*, 2607679. <https://doi.org/10.1155/2018/2607679>.
- (110) Yildirim, A.; Arabacı Tamer, S.; Sahin, D.; Bagriacik, F.; Kahraman, M. M.; Onur, N. D.; Cayirli, Y. B.; Cilingir Kaya, Ö. T.; Aksu, B.; Akdeniz, E.; Yuksel, M.; Çetinel, Ş.; Yeğen, B. Ç. The Effects of

- Antibiotics and Melatonin on Hepato-Intestinal Inflammation and Gut Microbial Dysbiosis Induced by a Short-Term High-Fat Diet Consumption in Rats. *Br J Nutr* **2019**, *122* (8), 841–855. <https://doi.org/10.1017/S0007114519001466>.
- (111) Carrillo-Vico, A.; Lardone, P. J.; Alvarez-Sánchez, N.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Guerrero, J. M. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int J Mol Sci* **2013**, *14* (4), 8638–8683. <https://doi.org/10.3390/ijms14048638>.
- (112) Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis? - PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15589043/> (accessed 2020 -12 -06).
- (113) Night Hormones Melatonin/Cortisol Modulate the Immune/Inflammatory Response in Rheumatoid Arthritis Patients. *Autoimmunity Reviews* **2004**, *3* (7–8), 606–607. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.08.022>.
- (114) Polyarthrite rhumatoïde <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoïde> (accessed 2020 -12 -15).
- (115) Guo, Q.; Wang, Y.; Xu, D.; Nossent, J.; Pavlos, N. J.; Xu, J. Rheumatoid Arthritis: Pathological Mechanisms and Modern Pharmacologic Therapies. *Bone Res* **2018**, *6*. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>.
- (116) MacDonald, I. J.; Huang, C.-C.; Liu, S.-C.; Tang, C.-H. Reconsidering the Role of Melatonin in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci* **2020**, *21* (8). <https://doi.org/10.3390/ijms21082877>.
- (117) Wang, Y.; Jin, B.; Ai, F.; Duan, C.; Lu, Y.; Dong, T.; Fu, Q. The Efficacy and Safety of Melatonin in Concurrent Chemotherapy or Radiotherapy for Solid Tumors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Chemother Pharmacol* **2012**, *69* (5), 1213–1220. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1828-8>.
- (118) Kubatka, P.; Zubor, P.; Busselberg, D.; Kwon, T. K.; Adamek, M.; Petrovic, D.; Opatrilova, R.; Gazdikova, K.; Caprnda, M.; Rodrigo, L.; Danko, J.; Kruzliak, P. Melatonin and Breast Cancer: Evidences from Preclinical and Human Studies. *Crit Rev Oncol Hematol* **2018**, *122*, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.018>.
- (119) Hunter, C. M.; Figueiro, M. G. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs* **2017**, *19* (4), 365–374. <https://doi.org/10.1177/1099800417714069>.
- (120) Seely, D.; Wu, P.; Fritz, H.; Kennedy, D. A.; Tsui, T.; Seely, A. J. E.; Mills, E. Melatonin as Adjuvant Cancer Care with and without Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Integr Cancer Ther* **2012**, *11* (4), 293–303. <https://doi.org/10.1177/1534735411425484>.
- (121) Ketteler, J.; Klein, D. Caveolin-1, Cancer and Therapy Resistance. *International Journal of Cancer* **2018**, *143* (9), 2092–2104. <https://doi.org/10.1002/ijc.31369>.
- (122) Nooshinfar, E.; Safaroghli-Azar, A.; Bashash, D.; Akbari, M. E. Melatonin, an Inhibitory Agent in Breast Cancer. *Breast Cancer* **2017**, *24* (1), 42–51. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0690-7>.
- (123) Elmore, S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol* **2007**, *35* (4), 495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
- (124) Cheng, Y.; Zhou, Y.; Jiang, W.; Yang, X.; Zhu, J.; Feng, D.; Wei, Y.; Li, M.; Yao, F.; Hu, W.; Xiao, W.; Ling, B. Significance of E-Cadherin,  $\beta$ -Catenin, and Vimentin Expression as Postoperative Prognosis Indicators in Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Human Pathology* **2012**, *43* (8), 1213–1220. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.08.025>.
- (125) Les dommages à l'ADN et leur réparation <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/les-dommages-a-l-adn-et-leur-reparation> (accessed 2021 -01 -29).
- (126) Castanier, C.; Arnoult, D. La dynamique mitochondriale au cours de l'apoptose. *Med Sci (Paris)* **2010**, *26* (10), 830–835. <https://doi.org/10.1051/medsci/20102610830>.
- (127) Melatonin as a Radio-Sensitizer in Cancer <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460067/> (accessed 2021 -01 -29).

- (128) Najafi, M.; Salehi, E.; Farhood, B.; Nashtaei, M. S.; Hashemi Goradel, N.; Khanlarkhani, N.; Namjoo, Z.; Mortezaee, K. Adjuvant Chemotherapy with Melatonin for Targeting Human Cancers: A Review. *J Cell Physiol* **2019**, *234* (3), 2356–2372. <https://doi.org/10.1002/jcp.27259>.
- (129) Lissoni, P. Is There a Role for Melatonin in Supportive Care? *Support Care Cancer* **2002**, *10* (2), 110–116. <https://doi.org/10.1007/s005200100281>.
- (130) Lissoni, P.; Barni, S.; Tancini, G.; Ardizzoia, A.; Ricci, G.; Aldeghi, R.; Brivio, F.; Tisi, E.; Rovelli, F.; Rescaldani, R. A Randomised Study with Subcutaneous Low-Dose Interleukin 2 Alone vs Interleukin 2 plus the Pineal Neurohormone Melatonin in Advanced Solid Neoplasms Other than Renal Cancer and Melanoma. *Br J Cancer* **1994**, *69* (1), 196–199. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.34>.
- (131) Lissoni, P.; Barni, S.; Meregalli, S.; Fossati, V.; Cazzaniga, M.; Esposti, D.; Tancini, G. Modulation of Cancer Endocrine Therapy by Melatonin: A Phase II Study of Tamoxifen plus Melatonin in Metastatic Breast Cancer Patients Progressing under Tamoxifen Alone. *Br J Cancer* **1995**, *71* (4), 854–856. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.164>.
- (132) GENET, R. AVIS de l'Agence Nationale Sanitaire de l'alimentation de l'environnement et Du Travail Relatif Aux Risques Liés à La Consommation de Compléments Alimentaires Contenant de La Mélatonine. February 23, 2018.
- (133) Orazi, G.; Cosson, M.; Robert, Y. Adénomyose. In *Pelvi-périnéologie*; Blanc, B., Siproudhis, L., Eds.; Springer: Paris, 2005; pp 457–463. [https://doi.org/10.1007/2-287-27807-9\\_50](https://doi.org/10.1007/2-287-27807-9_50).
- (134) Malow, B. A.; Findling, R. L.; Schroder, C. M.; Maras, A.; Breddy, J.; Nir, T.; Zisapel, N.; Gringras, P. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2021**, *60* (2), 252–261.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.007>.
- (135) Emmanuel, M.; Bokor, B. R. Tanner Stages. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2020.
- (136) Ebling, F. J.; Foster, D. L. Pineal Melatonin Rhythms and the Timing of Puberty in Mammals. *Experientia* **1989**, *45* (10), 946–954. <https://doi.org/10.1007/BF01953052>.
- (137) Tamura, H.; Nakamura, Y.; Terron, M. P.; Flores, L. J.; Manchester, L. C.; Tan, D.-X.; Sugino, N.; Reiter, R. J. Melatonin and Pregnancy in the Human. *Reprod Toxicol* **2008**, *25* (3), 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.03.005>.
- (138) Venugopal, S. P. Effect of Melatonin on the Onset of Puberty in Male Juvenile Rats. *Anat Cell Biol* **2019**, *52* (3), 286–295. <https://doi.org/10.5115/acb.18.122>.
- (139) Bofo, A.; Greenham, S.; Alenezi, S.; Robillard, R.; Pajer, K.; Tavakoli, P.; De Koninck, J. Could Long-Term Administration of Melatonin to Prepubertal Children Affect Timing of Puberty? A Clinician's Perspective. *Nat Sci Sleep* **2019**, *11*, 1–10. <https://doi.org/10.2147/NSS.S181365>.
- (140) Andersen, L. P. H.; Gögenur, I.; Rosenberg, J.; Reiter, R. J. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig* **2016**, *36* (3), 169–175. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5>.
- (141) Foley, H. M.; Steel, A. E. Adverse Events Associated with Oral Administration of Melatonin: A Critical Systematic Review of Clinical Evidence. *Complementary Therapies in Medicine* **2019**, *42*, 65–81. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.003>.
- (142) Lemoine, P.; Garfinkel, D.; Laudon, M.; Nir, T.; Zisapel, N. Prolonged-Release Melatonin for Insomnia – an Open-Label Long-Term Study of Efficacy, Safety, and Withdrawal. *Ther Clin Risk Manag* **2011**, *7*, 301–311. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S23036>.
- (143) Matsumoto, M.; Sack, R. L.; Blood, M. L.; Lewy, A. J. The Amplitude of Endogenous Melatonin Production Is Not Affected by Melatonin Treatment in Humans. *Journal of Pineal Research* **1997**, *22* (1), 42–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1997.tb00301.x>.
- (144) Claustrat, B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil* **2009**, *6* (1), 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2009.02.001>.
- (145) Bahrapour Juybari, K.; Pourhanifeh, M. H.; Hosseinzadeh, A.; Hemati, K.; Mehrzadi, S. Melatonin Potentials against Viral Infections Including COVID-19: Current Evidence and New Findings. *Virus Research* **2020**, *287*, 198108. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>.

- (146) Anderson, G.; Reiter, R. J. Melatonin: Roles in Influenza, Covid-19, and Other Viral Infections. *Rev Med Virol* **2020**, *30* (3). <https://doi.org/10.1002/rmv.2109>.
- (147) Martín Giménez, V. M.; Inserra, F.; Tajer, C. D.; Mariani, J.; Ferder, L.; Reiter, R. J.; Manucha, W. Lungs as Target of COVID-19 Infection: Protective Common Molecular Mechanisms of Vitamin D and Melatonin as a New Potential Synergistic Treatment. *Life Sci* **2020**, *254*, 117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>.
- (148) Romero, A.; Ramos, E.; López-Muñoz, F.; Gil-Martín, E.; Escames, G.; Reiter, R. J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Neuroinvasive Capacity: Is It Time for Melatonin? *Cell Mol Neurobiol* **2020**, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00938-8>.
- (149) Elsevier. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19> (accessed 2021 -03 -12).

Gaviot Doguillon Lidy

Mélatonine : effet de mode ou réel bienfait

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Vernes – 2021

Mots clés : mélatonine, troubles du sommeil, chronobiotique, pathologies neurodégénératives, troubles du spectre autistique

Résumé : La mélatonine s'impose de plus en plus dans les compléments alimentaires. Cette hormone est sécrétée naturellement par notre organisme lorsqu'il fait nuit et favorise l'endormissement. La mélatonine est en fait beaucoup plus complexe qu'un simple hypnotique. Son champ d'action est plus large que le sommeil. Elle influence tout l'organisme, notamment le cerveau, le tractus gastro-intestinal et le système immunitaire. Son utilisation pourrait être développée pour de nombreuses pathologies comme les maladies neurodégénératives, les troubles du spectre autistique et les syndromes douloureux ou même sur le cancer. Sa prise exogène possède peu d'effets secondaires. Deux points de vigilance sont à prendre en compte : les interactions médicamenteuses et le respect strict des précautions d'emploi chez certaines populations.

Key words : melatonin, sleep disorders, chronobiotic, neurodegenerative diseases, autism spectrum disorder

Summary : Melatonin is increasingly used in dietary complements. This hormone is secreted naturally by our organism the night and promote sleepiness. Melatonin is more than a common hypnotic. Its effects are more diversified than a modification of sleep. It affect all the organism, including the brain, the gastro-intestinal tractus and the immune system. The hormone can be useful for many diseases, for example, for neurodegenerative diseases, autism spectrum disorder, pain syndrome or cancer. Melatonin's intake lead to few adverse effect. Drug interaction and precaution for use must be taken in account.

Membres du jury :

Monsieur Michel BRAZIER, Président de thèse et Professeur des Universités, UFR de Pharmacie d'Amiens

Monsieur Romuald MENTAVERRI, Directeur de thèse et Professeur des Universités, UFR de Pharmacie d'Amiens

Madame Cécile LEFEUVRE, pharmacienne titulaire de la Pharmacie Lefevre à Crépy en Valois