

**ENDOCRINOLOGIE
ET
COMMUNICATIONS
CELLULAIRES**

Simon IDELMAN et Jean VERDETTI

**EDP Sciences
2000**

Grenoble Sciences

Grenoble Sciences poursuit un triple objectif :

- réaliser des ouvrages correspondant à un projet clairement défini, sans contrainte de mode ou de programme,
- garantir les qualités scientifique et pédagogique des ouvrages retenus,
- proposer des ouvrages à un prix accessible au public le plus large possible.

Chaque projet est sélectionné au niveau de Grenoble Sciences avec le concours de referees anonymes. Ensuite, les auteurs travaillent pendant une année (en moyenne) avec les membres d'un comité de lecture interactif dont les noms apparaissent au début de l'ouvrage.

Directeur scientifique de Grenoble Sciences

Jean BORNAREL, Professeur à l'Université Joseph Fourier - Grenoble 1

Comité de lecture pour “ Endocrinologie et communications cellulaires”

- ◆ **J. ANDRÉ**, Professeur à l'Université Claude Bernard de Lyon
- ◆ **E.E. BAULIEU**, Professeur au Collège de France, INSERM U 488
- ◆ **E. CHAMBAZ**, Professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble
- ◆ **J.E. DUMONT**, Professeur à l'Université Libre de Bruxelles

Grenoble Sciences reçoit le soutien :

du **Ministère de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie**
de la **Région Rhône-Alpes**
du **Conseil général de l'Isère**
de la **Ville de Grenoble**

Réalisation et mise en pages, Centre technique Grenoble Sciences

ISBN 2-86883-484-1

Copyright : EDP Sciences

EXTRAITS

4.2. MÉTABOLISME

Deux voies métaboliques conduisent à la synthèse du PAF (fig. 3.27). L'une, la synthèse vicariante, utilise une molécule préexistante proche structurellement du PAF, molécule qui est remodelée, l'autre, la synthèse *de novo*, met en jeu le simple transfert d'une phosphorylcholine.

La biosynthèse de PAF a été mise en évidence au niveau des cellules endothéliales après stimulation par la bradykinine, la thrombine, l'angiotensine II (ensemble de messagers qui provoquent une augmentation du calcium libre intracellulaire). De même, le A 23187 (un calcium ionophore) induit la synthèse de PAF par les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les monocytes, les lymphocytes, les macrophages, les plaquettes, les cellules de Küpffer, les cellules rénales.

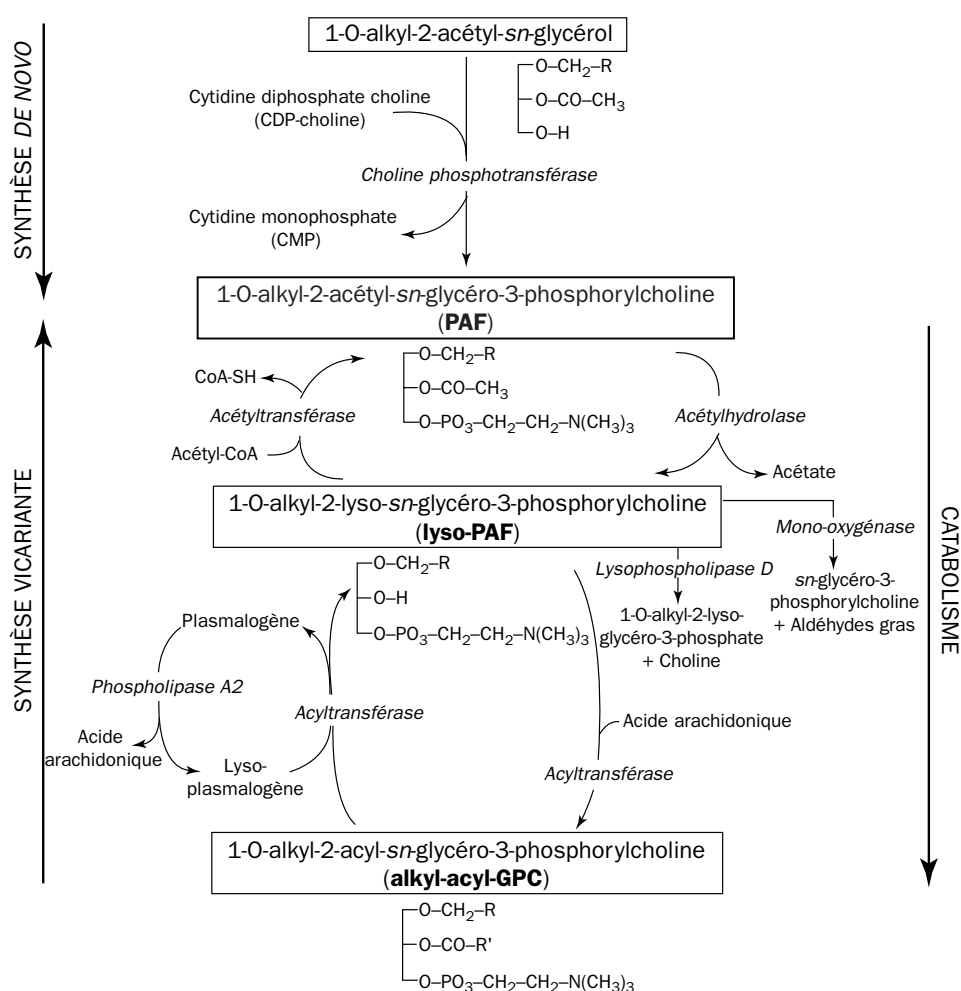


Figure 3.27 - Métabolisme du PAF

Biosynthèses et catabolisme du PAF (1-O-alkyl-2-acétyl-sn-glycéro-3-phosphorylcholine).

CHAPITRE 3

MESSAGERS CHIMIQUES PARTICULIERS : SIGNAUX MITOGÉNIQUES, KININES, NO, PAF, ENDOTHÉLINE, ECDYSONE

1. MÉCANISMES DE RÉCEPTION ET DE TRANSMISSION DES SIGNAUX MITOGÉNIQUES

Le développement harmonieux d'un organisme pluricellulaire nécessite une coordination rigoureuse, dans l'espace et dans le temps, de deux processus caractéristiques de la vie, la prolifération et la différenciation cellulaires. Chez un organisme adulte, certaines cellules différenciées ne se divisent plus, comme les neurones ou les cellules musculaires striées ; d'autres, au contraire, continuent à se diviser et / ou à se différencier pendant toute la vie, comme les cellules souches des spermatozoïdes et des cellules du sang ; d'autres enfin ne se divisent que pour réparer une lésion ou compenser la mort d'autres cellules.

C'est au début du XX^e siècle que l'établissement de communications intercellulaires fut impliqué dans la balance entre prolifération et différenciation cellulaires. Dès lors, l'enjeu fut de trouver des conditions adéquates pour la culture *in vitro* de tissus ou de cellules, puis de définir la nature des substances nécessaires à la croissance. Ces recherches ont conduit à l'identification, à côté des vitamines et autres nutriments, du premier facteur soluble défini comme un facteur de croissance cellulaire, le facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor ou EGF) (Cohen, 1962). Cette découverte capitale a été à l'origine de la caractérisation de très nombreux facteurs de croissance. Ces facteurs représentent des molécules "signal", clés du réseau de communication entre les cellules d'un organisme.

Les facteurs de croissance sont des polypeptides ayant des caractéristiques particulières qui les distinguent des hormones : d'une part les facteurs de croissance sont synthétisés par des types cellulaires nombreux et variés, alors que les hormones sont synthétisées par des glandes spécialisées, d'autre part ils agissent localement sur leur lieu de synthèse, alors que les hormones sont excrétées et véhiculées par le sang jusqu'au tissu cible.

De cette “endocrinologie locale” exercée par les facteurs de croissance, sont nés les concepts de paracrinie et d’autocrinie (voir chap. 2, § 1). Contrairement à l’endocrinie qui suggère que la cellule sécrétant l’hormone soit distincte et à distance de la cellule cible, la paracrinie implique que la cellule sécrétant le facteur de croissance et les cellules cibles soient dans un environnement immédiat, et l’autocrinie implique que la cellule sécrétrice soit sa propre cible.

1.1. RECONNAISSANCE ET TRANSMISSION DES SIGNAUX MITOGÉNIQUES

Afin d’adapter son comportement à son environnement immédiat, la cellule doit être capable de reconnaître un stimulus externe spécifique et de transmettre l’information qu’il porte à l’intérieur de la cellule. Pour cela, les facteurs de croissance se lient à des récepteurs protéiques spécifiques situés au niveau de la membrane plasmique (Van der Geer et coll., 1994).

1.1.1. Fixation du facteur de croissance et activation du récepteur

Les récepteurs des facteurs de croissance sont des protéines constituées d’un domaine extracellulaire porteur d’un site de liaison spécifique pour le ligand, d’un domaine transmembranaire et d’un domaine cytoplasmique possédant une activité protéine tyrosine kinase intrinsèque chargée du relais avec la machinerie intracellulaire.

Enfin, une région carboxy-terminale de longueur variable et possédant plusieurs résidus tyrosine prolonge le domaine catalytique. Les récepteurs existent normalement sous la forme de monomères diffusibles dans le plan de la membrane plasmique (fig. 3.1).

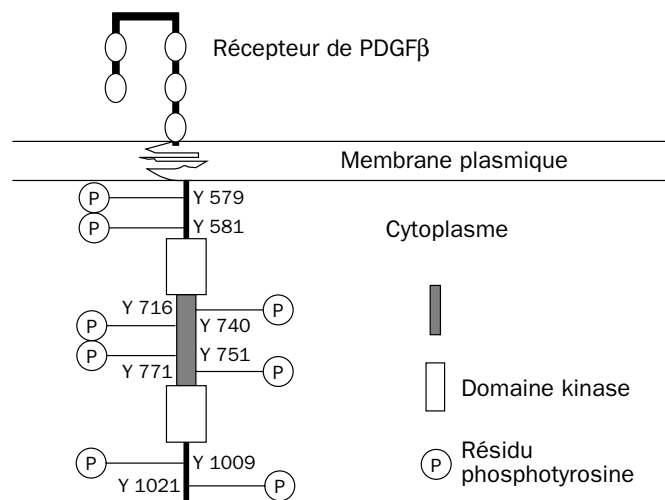


Figure 3.1 - Schéma représentant les résidus phosphotyrosine impliqués dans la liaison du récepteur humain de PDGFβ aux protéines de signalisation
 PDGF : platelet derived growth factor.

La régulation exercée par la médullo-surrénale revêt trois caractères ; elle peut être : nerveuse, humorale ou intercentrale.

3.5.2. La régulation nerveuse réflexe

Un exemple de cette régulation nerveuse est la régulation de la pression artérielle (PA). La réponse de la médullo-surrénale aux variations de la PA n'est pas une réponse directe. Ces variations agissent au niveau de baro-récepteurs aortiques et sinu-carotidiens. La réponse humorale, tardive, suit la réponse nerveuse.

3.5.3. La régulation humorale

Elle se manifeste à propos de deux facteurs :

- l'adréalinémie. L'adrénaline en excès (en injection I.V. par exemple) freine sa propre sécrétion par deux mécanismes :
 - indirect : l'hypertension provoquée par la vaso-constriction agit sur les récepteurs baro-sensibles (inhibiteurs) aortiques et sinu-carotidiens ;
 - direct, par action chimique sur les récepteurs chémo-sensibles.
- la glycémie. Une diminution de la glycémie est perçue par les neurones hypothalamiques, qui sont très sensibles à ce stimulus. L'insuline (qui est la seule hormone hypoglycémisante) provoque une décharge médullo-surrénalienne de catécholamines. Elle est utilisée comme test de réactivité de l'axe hypothalamique.

4. RÉGULATION DE LA NATRÉMIE

Pour maintenir constant le taux du sodium plasmatique, l'organisme fait appel à des mécanismes régulateurs extrêmement précis. Ainsi, lorsque le taux de sodium de l'organisme est insuffisant, le rein, sous l'effet de l'angiotensine II et de l'aldostérone, retient le sel, et l'empêche de passer dans les urines. L'aldostérone constitue un mécanisme protecteur, protégeant le capital sodé. Au contraire, lorsque le taux du sodium plasmatique augmente, le rein, soumis à l'action de l'ADH, empêche l'eau de s'échapper dans les urines, ce qui permet le maintien d'une concentration saline convenable dans le milieu intérieur. Mais, lors d'une expansion sodée aiguë ou chronique, tout le cœur sécrète l'ANF (voir chap. 9, § 4) qui détermine une natriurèse massive et immédiate.

5. LE STRESS

Le syndrome général d'adaptation, au sens de H. Selye (1936), est l'ensemble des réactions de l'organisme à des stimulus très divers, non-spécifiques, mais dont le caractère nociceptif (au sens large) conduit à une perturbation de l'homéostasie.

Le stress est l'ensemble complexe de ces stimulus et des réactions en principe **non-spécifiques** auxquels ils donnent naissance.

5.1. LES AGENTS STRESSANTS

Cortex cérébral et système limbique sont stimulés lors des émotions. Ils sont reliés par des faisceaux nerveux à l'hypothalamus qui constitue l'interface entre le système nerveux, les systèmes endocrinien et immunitaire. L'hypothalamus possède aussi des récepteurs multiples, à la température (chaud, froid), à la glycémie, à l'insulinémie, à la natrémie... et déclenche, lorsqu'il "perçoit" un agent stressant, la chaîne de réactions qui va constituer le syndrome général d'adaptation.

Les agents susceptibles de créer un état de stress sont multiples. Ils peuvent être de nature thermique (chaleur ou froid), infectieuse (toxines bactériennes), toxique (venins), anaphylactique (allergie à une piqûre de guêpe), traumatique ("crush syndrome" ou syndrome d'écrasement, par exemple lors d'un éboulement), chirurgicale (anesthésie insuffisante ou excessive) ; l'agression peut être due aussi à une spoliation sanguine (hémorragie) ou à une brûlure. Elle peut enfin être psychique (deuil, émotion intense).

Certains types de stress permettent à l'organisme de mieux affronter l'agression, ce sont des stress positifs (eustress). D'autres le mettent dans une situation physiologique défavorable, ce sont des stress négatifs (distress).

En expérimentation animale, on peut utiliser : le stress de contrainte (l'animal est bloqué à l'intérieur d'un cylindre : "shuttle box"), l'isolement, la concentration, la nage forcée, les flashes lumineux, les chocs électriques sur la patte, le bruit intense... (voir sur ce sujet la monographie de Borysenko et Borysenko, 1982).

Contrairement à ce qu'avait exprimé Selye (1975) et à ce que laissent penser les échelles événementielles, un même agent stressant peut agir différemment suivant les individus, ou même suivant le moment chez le même individu. On voit apparaître la nécessité de la prise en compte de ce que Bonfils (1993), avec d'autres auteurs, appelle la "personnalité" de l'individu, dont l'importance est considérable dans le développement des maladies psychosomatiques.

La stimulation de l'hypothalamus par un agent stressant déclenche le syndrome général d'adaptation qui évolue suivant deux et éventuellement trois stades.

Le premier stade est à caractère plutôt nerveux, il traduit l'excitation du système nerveux sympathique (libération de noradrénaline, NA) et de la médullo-surrénale (NA + adrénaline, A). C'est la réaction d'alarme. Le second stade est à caractère plutôt hormonal, il correspond à la libération de facteurs de décharge hypothalamiques et d'hormones hypophysaires. C'est la phase de résistance, dont les effets sont plus ou moins durables.

5.2. LA RÉACTION D'ALARME (PHASE AIGUË)

Les réactions qui la caractérisent sont immédiates et de courte durée (réponse de type phasique).

- Il y a augmentation de la fréquence cardiaque (due aux catécholamines NA + A) et de l'intensité des contractions du muscle cardiaque (due à l'A), d'où une augmentation du débit cardiaque qui apporte rapidement et en plus grande quantité les substances nutritives (glucose...) dont l'organisme (et en particulier les muscles) a besoin pour répondre à l'agression.
- Grâce à l'A, la distribution de ce sang est favorisée au niveau des muscles et de l'encéphale (vaso-dilatation, effet β) au détriment de la peau et des viscères (vaso-constriction, effet α), sauf pour le cœur et les poumons.
- Le rythme respiratoire s'accélère (A) et les bronches se dilatent (effet β de l'A), favorisant l'apport d'oxygène au cœur et l'élimination du CO₂.
- La contraction de la rate (A) apporte à l'organisme une quantité supplémentaire de globules rouges, qui accroît l'apport d'oxygène au cœur et permet une restauration plus rapide après une hémorragie.
- La glycolyse hépatique et musculaire, la lipolyse sont stimulées (effet β de l'A), de même que l'utilisation du glucose par les tissus.
- Le système rénine-angiotensine est très rapidement stimulé, il contribue à accentuer la vaso-constriction, provoque une épargne sodée et une kaliurie.
- Enfin, sous l'effet de la sécrétion d'adrénaline, l'individu ressent une anxiété qui stimule l'attention. Au total, la réaction d'alarme, dans la plupart des cas, est une réponse physiologique favorable à l'adaptation de l'organisme au facteur stressant. Elle réduit les activités qui ne sont pas essentielles (digestive, urinaire, reproductive), mais stimule des processus qui concourent à faciliter l'éveil, la condition nerveuse, l'adaptation hémodynamique immédiate et la mobilisation de stocks énergétiques d'utilisation rapide pour le cœur, les muscles, l'encéphale.

Dans les conditions d'une vie naturelle, ces mécanismes permettront à un animal sauvage de répondre à un adversaire par le combat ou la fuite. Cette réaction d'alarme n'est pas toujours aussi opportune pour l'homme dans la vie courante. Si elle constitue une réponse favorable à une agression infectieuse, elle paraît moins adaptée lorsqu'elle survient à la suite d'une émotion, l'énergie ainsi brusquement libérée l'est généralement en pure perte, et si le stress est répété, elle peut instaurer un état d'élévation du tonus adrénérgique vasculaire (fig 6.16) générateur d'hypertension et d'athérosclérose.

D'autre part, le syndrome ainsi réalisé peut être remplacé, chez l'homme, suivant les circonstances et lors d'une agression psychique, par un syndrome d'exagération du tonus parasympathique avec une bradycardie qui peut conduire à une syncope (perte de conscience).

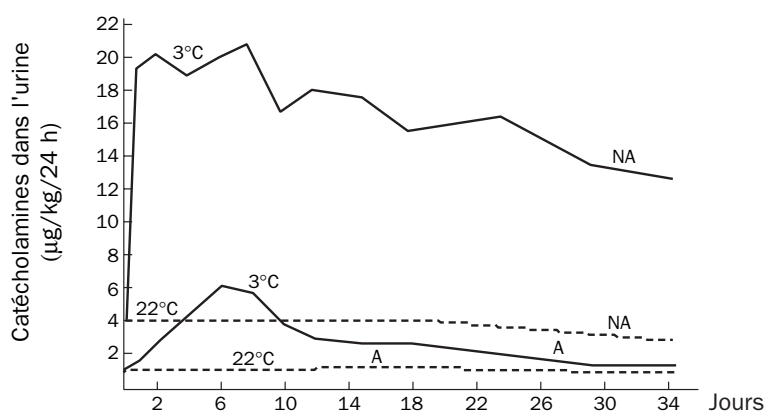


Figure 6.16 - Réponse au froid (d'après Leduc, 1961)

Excrétion urinaire d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA) chez des rats de 170-180 g, maintenus à 3°C (ligne continue) et à 22°C (ligne pointillée).

Dans d'autres circonstances et par un mécanisme qui fait probablement intervenir une libération d'histamine, on assiste à une augmentation brutale de la perméabilité capillaire, avec vaso-dilatation périphérique, séquestration de la masse sanguine à l'extrémité des capillaires et hémococoncentration.

Un stress intense peut dépasser les limites d'adaptation de l'organisme et entraîner la mort de l'individu. Si l'individu a pu franchir l'étape critique de l'alarme, il entre dans la deuxième phase qui est la phase de résistance. Cette réponse est de type tonique.

5.3. LA PHASE DE RÉSISTANCE (PHASE SUBAIGUË OU CHRONIQUE)

Elle met en jeu, sous l'effet de la stimulation de l'hypothalamus, la libération de nombreux peptides hypothalamiques CRH, GRH, TRH, ADH, ce qui entraîne aussi la sécrétion d'ACTH, de GH, de TSH, de prolactine et de nombreux opiacés.

En fait, le schéma de Selye, impliquant le seul complexe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, était d'une simplicité cadrant mal avec la complexité des phénomènes biologiques. Devant la variété de stratégies nécessaires pour répondre à l'extrême diversité de l'environnement, il eut été étonnant que l'organisme n'ait adopté qu'une seule modalité réactionnelle pour répondre au problème de la survie de l'individu et, à travers lui, de l'espèce.

Bien avant l'identification de la CRH, on distinguait déjà deux types de stress :

- le stress dit "systémique", qui se produit même si l'hypothalamus est complètement déconnecté du restant du cerveau. En fait, il met en jeu le système orthosympathique et regroupe certains des éléments de la réaction d'alarme ;
- le stress "neurotrope", comme celui qui suit une immobilisation forcée (contrainte) ou un choc électrique douloureux et dans lequel on observe la réaction d'alarme et la réponse hypothalamo-hypophysaire, caractéristique de la phase de résistance.

Actuellement, on utilise deux à trois injections par jour ; le plus souvent on associe une insuline rapide à une insuline semi-lente, de type NPH (neutral protamine hagedorn), matin et soir.

Détruite par les sucs digestifs, l'insuline ne peut être administrée que par voie injectable (à l'aide de seringues à usage unique) ; toutefois des tentatives de traitement par voie nasale ont donné des résultats encourageants mais pas suffisamment démonstratifs et fiables. Ces expérimentations sont réservées pour l'instant à la recherche ; tout récemment, il a été proposé des inhalations d'insuline, voie qui semble prometteuse, notamment pour réduire le nombre d'injections avant le repas.

D'autres modalités d'injection ont été introduites ces dix dernières années :

- les stylos avec cartouches d'insuline et, plus récemment, les stylos à usage unique ont apporté un confort appréciable aux patients.
- les pompes à insuline, externes ou implantables, délivrent de l'insuline rapide en continu : on les réserve notamment aux diabétiques déséquilibrés avec complications et aux cours des interventions chirurgicales.

Si l'immunothérapie par cyclosporine marque le pas, la greffe des îlots de pancréas semble prometteuse : la greffe totale de pancréas, associée ou non à la greffe rénale, demeure exceptionnelle.

8.6.2. Le diabète non-insulinodépendant

Rappelons que la diététique par régime hypocalorique hypoglycémique occupe une place prépondérante dans la thérapeutique des diabètes obèses.

Le traitement repose sur trois groupes de médicaments :

- les sulfamides,
- les biguanides,
- les inhibiteurs de l' α -glucosidase.

Des médicaments luttant contre l'insulinorésistance sont en expérimentation ; de même, une nouvelle classe thérapeutique de type insulinosécréteur : la répaglinide (et la nétaglinide) est déjà utilisée dans certains pays d'Europe et verra le jour très prochainement en France sous le nom de Novonorm®.

Les sulfamides

Proches des sulfamides utilisés en infectiologie, ils agissent par stimulation de l'insulinosécrétion de la cellule β . Une sécrétion résiduelle d'insuline est donc indispensable ; leurs effets extrapancréatiques sur l'insulinorésistance sont controversés et peu probables. Les sulfamides agiraient en se liant à un récepteur de la membrane de la cellule β , inhibant le canal K^+ ATP-dépendant et, par là, inhiberaient la sortie de potassium. Il s'ensuivrait une dépolarisation de la membrane et une activation des canaux calciques ; l'accumulation cytosolique de calcium ionisé déclencherait la libération de l'insuline par contraction de l'appareil tubulo-fibrillaire (fig. 7.23).

Seuls doivent être utilisés des sulfamides de deuxième génération, à demi-vie courte, d'efficacité importante et à concentration de produit relativement faible, de l'ordre de 5 mg. L'apparition de nouvelles formes galéniques, à effet osmotique, permet une prise unique du médicament qui se libère progressivement tout au long du nyctémère.

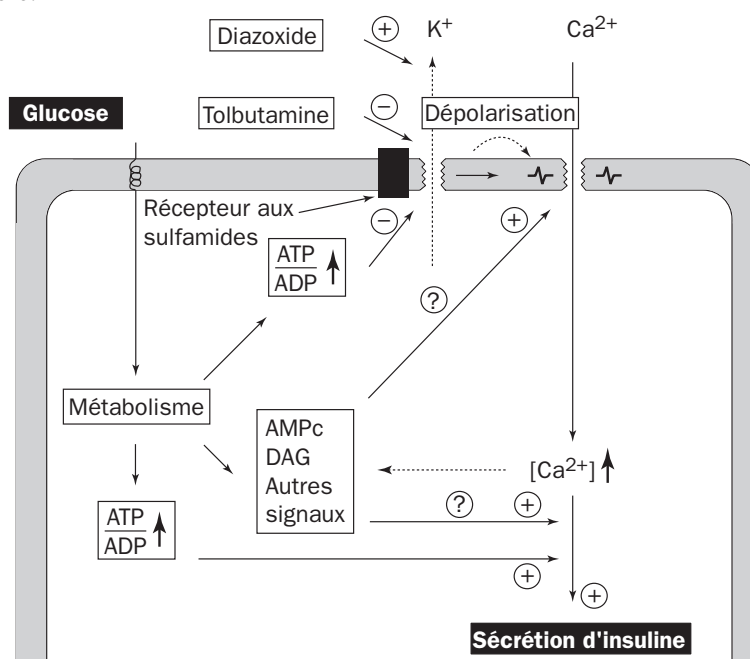


Figure 7.23 - Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémisants au niveau de la cellule β (d'après Henquin et Gilon, 1995)

Les biguanides

En France, il n'existe qu'une seule biguanide, la metformine. Les biguanides agissent au niveau périphérique ; elles sont actives sur l'animal pancréatectomisé et ne modifient pas la sécrétion d'insuline, elles diminuent la production hépatique de glucose à jeun en inhibant la néoglycogénèse, et améliorent l'utilisation périphérique du glucose (niveau musculaire) par activation de l'hexokinase et de la phosphofructokinase (fig. 7.24).

Elles auraient une action anti-athérogène et une action sur la fibrinolyse. Ainsi, leur action sur l'insulinorésistance en fait un traitement de choix chez l'obèse diabétique d'autant qu'elle a un effet anorexique.

Très efficaces, elles sont à proscrire en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique en raison de la production accrue d'acide lactique.

Les inhibiteurs des α -glucosidases

Connus de longue date, ils ont été récemment introduits en diabétologie. Leur point d'impact se situe au niveau de l'intestin grêle où ils entrent en compétition avec les

α -glucosidases nécessaires à l'absorption des hydrates de carbone ; par conséquent, ils agissent uniquement sur la glycémie post-prandiale. En France, le seul produit disponible est l'acarbose (Glucor®). Leur efficacité et leur tolérance (flatulences) les limitent à des diabètes modérés ou en association à d'autres antidiabétiques oraux.

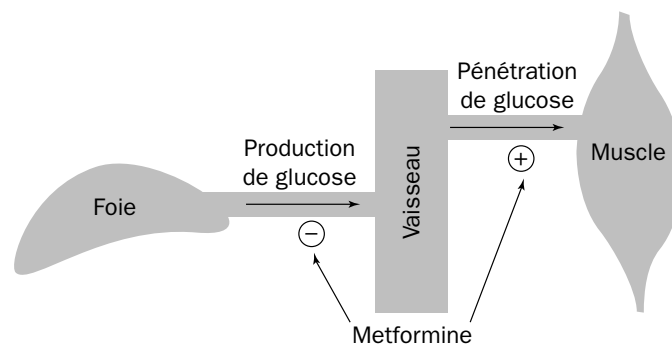


Figure 7.24 - Mécanisme d'action des biguanides

La troglitazone

La troglitazone agit directement sur l'insulinorésistance. Elle fait partie d'une nouvelle classe thérapeutique et vient tout juste d'être testée aux USA dans une étude du DPP (Diabetes Prevention Program, 1996) sur des sujets intolérants au glucose ; les résultats ne sont pas encore publiés ; toutefois la toxicité thérapeutique de ce produit risque d'entraîner son élimination des marchés français et européens. Des dérivés (reniglitazone et pioglitazone) n'auraient pas les mêmes effets délétères sur le foie ; ils pourraient être commercialisés prochainement.

Dans les DNID, généralement, deux ou trois médications sont prescrites conjointement ; l'insulinothérapie n'est pas indiquée, mais a sa place en cas de diabète insulinorequérant, seul ou en association aux biguanides et aux sulfamides.

8.7. CONCLUSION

Le diabète est un enjeu de santé publique en raison de :

- sa fréquence : 1 500 000 diabétiques en France et 100 millions dans le Monde,
- sa gravité due à ses complications responsables d'invalidité et de mortalité. Les relations entre ces complications et l'euglycémie doivent conduire à un équilibre diabétique satisfaisant en ne perdant pas de vue que d'autres facteurs, notamment génétiques et métaboliques, interviennent de façon concomitante.

Il faut de même se souvenir que, finalement, le traitement actuel est purement symptomatique avec pour objectif l'euglycémie ; l'idéal viserait un traitement étiologique ; mais les causes intimes pour l'instant nous échappent même si dans le DID la génétique et l'immunologie occupent une place importante, et si dans le DNID l'insulinorésistance et l'altération de l'insulinosécrétion apparaissent comme les mécanismes les plus plausibles.

2.3. LA MÉLATONINE ET LE VIEILLISSEMENT

Le chef d'orchestre du vieillissement, au niveau des glandes endocrines, paraît être l'épiphyse.

2.3.1. Sécrétion et rythme sécrétoire de la mélatonine

La sécrétion de mélatonine par la glande pinéale apparaît pratiquement vers 3 mois dans l'espèce humaine. Lorsqu'elle commence, elle devient circadienne et atteint son niveau nocturne le plus élevé vers l'âge de 1 à 3 ans (fig. 10.6). Durant toute l'enfance, le taux nocturne de la mélatonine s'abaisse progressivement jusqu'à 80% de cette valeur maximale pour atteindre (fig. 10.7) les niveaux de l'adulte (Waldhauser et coll., 1993). Le taux nocturne de la mélatonine chez l'adulte est de trois à dix fois plus élevé que le taux diurne (Klein, 1979).

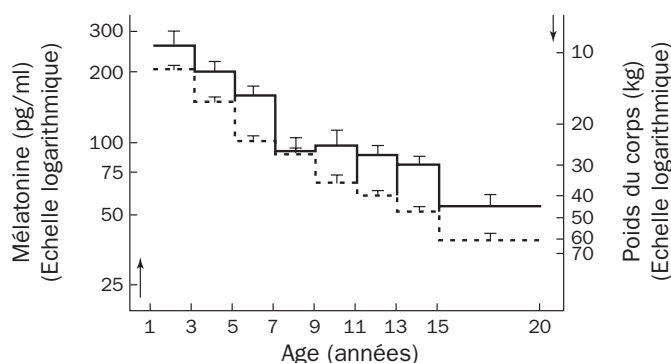


Figure 10.6 - Taux nocturnes de mélatonine sérique (moyenne \pm SEM) et poids du corps de 208 enfants et adolescents (1 à 20 ans), regroupés en fonction de leur âge (d'après Waldhauser et coll., 1993)

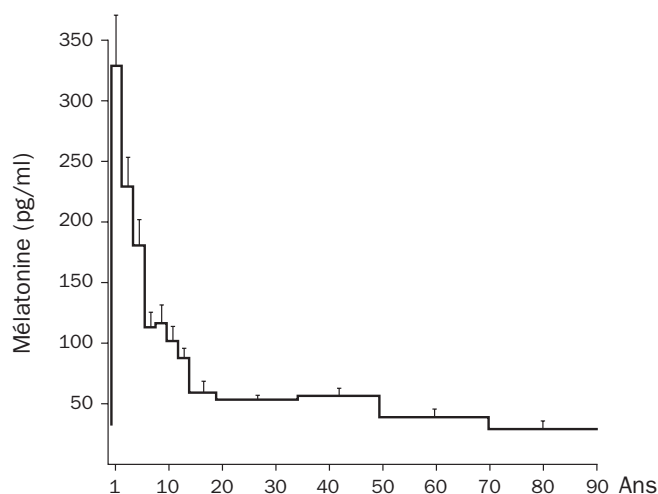


Figure 10.7 - Moyennes (\pm SEM) des concentrations nocturnes de mélatonine sérique de 367 sujets normaux âgés de 3 jours à 90 ans (d'après Waldhauser et coll., 1993)

Le taux de mélatonine continue de diminuer progressivement avec l'âge, aussi bien chez les animaux que chez l'homme (Reiter, 1995, fig. 10.8).

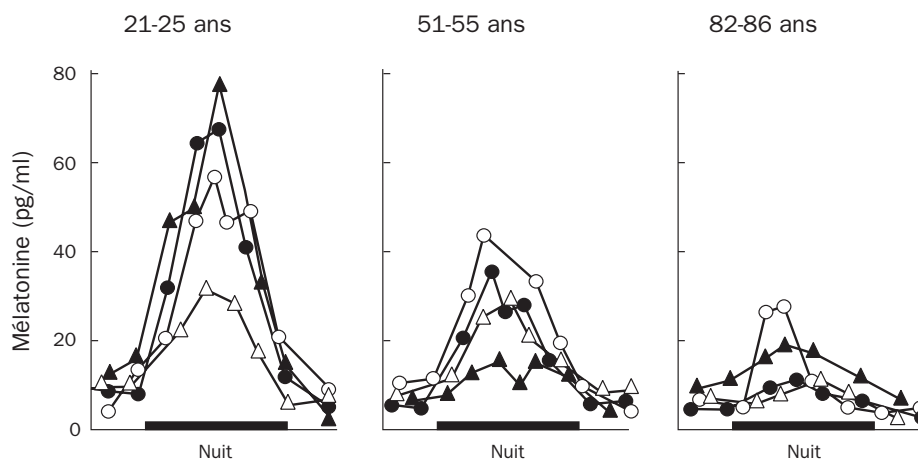


Figure 10.8 - Représentation des taux de mélatonine plasmatique durant le jour et la nuit chez trois groupes d'âges différents (d'après Reiter, 1995)
 Les ronds et les triangles représentent quatre individus différents dans chacun des trois groupes.

Pour Asplund et coll. (1995), le taux plasmatique de mélatonine mesuré chez un groupe de 69 volontaires (42 hommes et 27 femmes), âgés respectivement de $75,6 \pm 8,8$ ans (SD) et $73,5 \pm 9,5$ ans, est au plus bas en novembre, il s'élève en février et est le plus élevé en avril, chez les hommes comme chez les femmes. Touitou et coll. (1984) avaient obtenu des résultats similaires, sauf pour le pic sécrétoire qu'ils observaient en juin. Le taux de mélatonine est beaucoup plus bas chez les hommes ou femmes souffrant de la maladie d'Alzheimer (fig. 10.9).

Le rythme circadien de la mélatonine a été étudié chez seize femmes cliniquement en bonne santé, âgées de 66 à 90 ans (Ferrari et coll., 1995). Les auteurs ont observé une diminution sélective de la sécrétion nocturne de la mélatonine. Touitou et coll. (1984) avaient observé des résultats semblables, toutefois la diminution est plus marquée chez les femmes que chez les hommes, sauf pendant la période de juin, et elle est la plus basse pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

La périodicité circadienne de la sécrétion de mélatonine (de même que celle de la TSH) a été étudiée chez 22 sujets âgés comparativement à 13 adultes servant de contrôles. Cette périodicité, appréciée par la méthode du Cosinor, est nettement détériorée, et cette détérioration est corrélée avec la disparition des fonctions cognitives, et quantifiée par l'évaluation MMS (Mini Mental State). Ces altérations peuvent être considérées comme des marqueurs du processus de vieillissement (Murialdo et coll., 1993), sans qu'il soit possible de dire si elles sont une cause ou une conséquence de ce processus (Touitou et Haus, 1994).

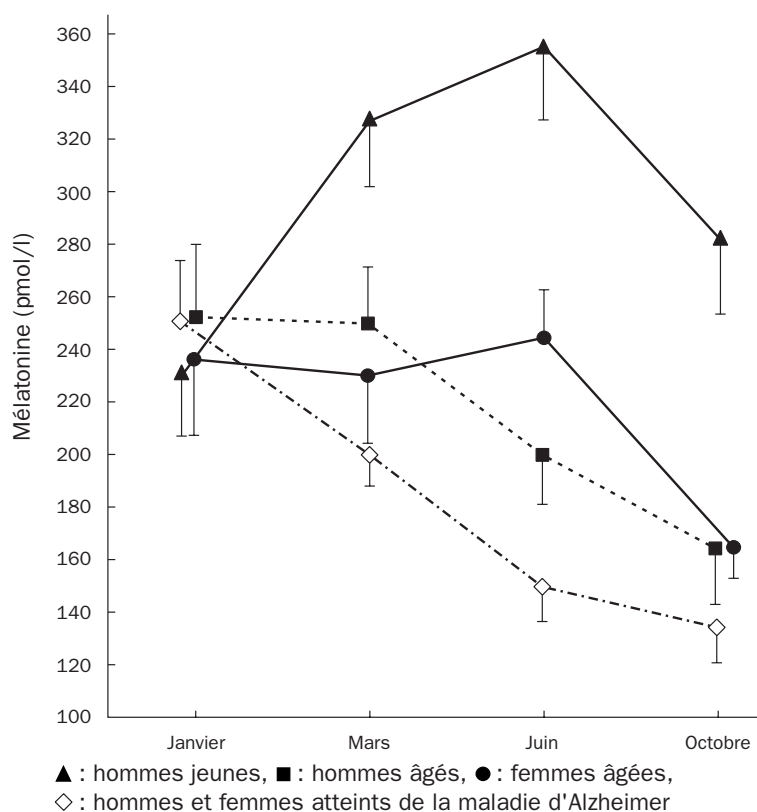


Figure 10.9 - Variations saisonnières de la mélatonine plasmatique
(d'après Touitou et coll., 1984)

On peut supposer que la modification du rythme de production de la mélatonine au cours du vieillissement entraîne un affaiblissement et une désynchronisation des autres rythmes circadiens, et que cette perturbation rend les animaux plus sujets aux maladies liées au vieillissement (Reiter, 1995).

Parmi les procédés qui permettent de prolonger la vie chez l'animal, la restriction alimentaire est un des plus efficaces chez le rat. Étudiée sur 344 rats, elle permet une prolongation de vie de près de 30% (Masoro, 1988). Or cette restriction préserve le rythme de la mélatonine (Stokkan et coll., 1991).

2.3.2. Actions de la mélatonine

Un argument plus direct en faveur du rôle de la mélatonine au cours du vieillissement est que la mélatonine est un piègeur puissant des radicaux libres (Reiter, 1994 (1) ; Pierrefiche et Laborit, 1995). En particulier, elle neutralise (Tan et coll., 1993) ce qui est généralement considéré comme le radical libre le plus toxique et le plus agressif produit dans l'organisme : le radical hydroxyle (OH^\bullet) (fig. 10.10). Elle est cinq fois plus efficace que le glutathion et protège ainsi les principales cibles des radicaux libres que sont les macromolécules et spécialement l'ADN.

On a pu retrouver des récepteurs intranucléaires de la mélatonine (Acuna-Castroviejo et coll., 1993, 1994) et il est probable que la liaison de la mélatonine, particulièrement abondante dans le noyau (Menendez-Pelaez et coll., 1993), s'effectue à proximité de l'ADN.

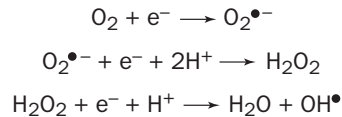


Figure 10.10 - Formation des radicaux libres OH[•] (d'après Reiter, 1995)

Si la dégénérescence anatomique et fonctionnelle que les organes subissent au cours du vieillissement est une conséquence des lésions produites par l'accumulation des radicaux libres, la mélatonine joue alors un rôle significatif dans le processus du vieillissement. Cette action de protection contre l'accumulation des radicaux libres s'explique par plusieurs mécanismes :

- La réduction de la mélatonine au cours du vieillissement entraîne une réduction de l'activité de la guanylate cyclase, donc une diminution du GMPc et une augmentation de l'AMPc (Vacas et coll., 1981 ; Vesely, 1981). En d'autres termes, la mélatonine diminue le rapport GMPc / AMPc.
- La mélatonine stimule l'activité de l'enzyme anti-oxydante qu'est le glutathion peroxidase, réduisant également par ce biais les lésions dues aux radicaux libres. Ces actions protègent tout spécialement le système nerveux central, dont on connaît la vulnérabilité à l'agression par les radicaux libres, l'incapacité à se régénérer et le rôle joué par sa dégradation dans le vieillissement.
- Mais la mélatonine agit également au niveau du compartiment membranaire puisqu'elle réduit *in vivo* la peroxydation des lipides (Pierrefiche et coll., 1993) qui serait, comme les lésions de l'ADN, un facteur important du vieillissement (Yu, 1993). L'activité anti-oxydante de la mélatonine au niveau des membranes est confirmée par son action stimulante de la pompe calcique dans les membranes cardiaques de rat traité par l'alloxane, composé générateur de radicaux libres (Chen et coll., 1994).

2.3.3. L'expérimentation animale

De nombreuses autres expériences faites chez l'animal corroborent ces données :

- L'addition de mélatonine à l'eau de boisson accroît la durée de vie de la souris qui s'allonge de 752 ± 80 à 931 ± 80 jours (Maestroni et coll., 1989). En reprenant l'administration nocturne de mélatonine ou en pratiquant la greffe de glande pinéale, Pierpaoli et Regelson (1994) confirment qu'elles prolongent la vie (fig. 10.11) et démontrent qu'elles préservent la fonction de l'immunité cellulaire.
- Chez le rat, l'induction de cataracte (qui serait due à l'attaque des macromolécules du cristallin par les radicaux libres) par une réduction de son taux de glutathion, est prévenue par l'injection quotidienne de mélatonine (Reiter et coll., 1995).