

Conséquences des dérégulations de la synthèse de mélatonine sur notre métabolisme et le risque de maladies neuropsychiatriques

Olfa KHALFALLAH | khalfallah@ipmc.cnrs.fr

INSERM, IPMC CNRS UMR 7275, Valbonne

Mots clés : **Lumière, mélatonine, neurodéveloppement, schizophrénie, sommeil**

L'homme est soumis à des rythmes biologiques, allant de la fraction de secondes à plusieurs jours. En conditions normales, la lumière constitue un puissant synchronisateur d'un grand nombre de fonctions physiologiques et comportementales avec le cycle éveil/sommeil. Cet effet est grandement médié par la mélatonine, hormone dont la synthèse par le cerveau est activée la nuit et inhibée par la lumière (1,2). Des dérégulations de la production de mélatonine ont des conséquences sur la santé à plus ou moins long terme, en affectant la vigilance, l'apprentissage ou en participant au développement de maladies neurologiques, psychiatriques et certains cancers (3). A l'heure actuelle, l'utilisation croissante d'appareils électroniques avec écran nous expose, de jour comme de nuit, à la lumière artificielle, perturbant ainsi les rythmes liés à la luminosité naturelle (4). Les paramètres lumineux altérant les rythmes biologiques et les conséquences des dérégulations de la synthèse de mélatonine sur la formation du cerveau et l'étiologie des maladies neuropsychiatriques sont analysés dans les deux publications présentées.

L'exposition de nuit à la lumière des écrans d'ordinateur perturbe le sommeil, les rythmes biologiques et les facultés d'attention chez l'homme

GREEN A. et al. (2017). Evening light exposure to computer screens disrupts human sleep, biological rhythms, and attention abilities. *Chronobiol Int.*, 26 : p.1-11.

Résumé

Ces trente dernières années, l'exposition à la lumière artificielle n'a cessé d'augmenter, notamment par l'utilisation d'appareils électroniques à écran. Afin de déterminer les conséquences de cette exposition sur la santé, les auteurs analysent pour la première fois l'effet combiné de la longueur d'onde et de l'intensité lumineuse au moment du coucher sur le sommeil et les fonctions biologiques. Dix-neuf participants (11 femmes et 8 hommes), âgés de 20 à 29 ans, présentant des cycles éveil/sommeil normaux et réguliers, sans traitement ni antécédents médicaux, ni lésions oculaires ont été sélectionnés. Quatre combinaisons lumineuses ont été testées, avec deux intensités : faible (80 lux – 35 mw/cm²) ou forte (350 lux – 160 mw/cm²) et deux longueurs d'ondes : courtes (460 nm) ou longues (620 nm). Chaque participant a été exposé dans le noir de 21h00 à 23h00 aux 4 combinaisons suivant un ordre aléatoire non consécutif, sur deux semaines. Les effets ont été mesurés sur trois paramètres physiologiques : le sommeil (polysomnographie*), la synthèse de mélatonine (analyse d'urine) et la température corporelle ; ainsi que trois paramètres comportementaux : la somnolence (échelle ESS*), l'auto-évaluation des problèmes psychologiques (BSI*) et les capacités d'attention (CPT-III*).

Les résultats de cette étude montrent que l'exposition aux courtes longueurs d'ondes est la plus délétère, et affecte de façon significative la qualité et l'architecture du sommeil en augmentant le temps d'endormissement, le nombre de réveils nocturnes, le temps de périodes d'éveil pendant la nuit ainsi que le temps passé en sommeil léger au détriment du sommeil profond. Le temps total et l'efficacité de sommeil sont diminués. Au niveau physiologique, la baisse de température corporelle ainsi que la sécrétion de mélatonine sont abolies avant endormissement. Enfin, les capacités d'attention sont altérées, et la somnolence subjective augmentée le lendemain matin. L'exposition aux fortes intensités lumineuses rallonge le temps d'endormissement, réduit le temps de sommeil profond et ralentit le temps de réaction lors des tests d'attention. Aucun effet significatif sur l'humeur n'a été détecté pour les différentes combinaisons d'exposition lumineuse. Étonnamment, aucune interaction entre longueur d'ondes et intensité lumineuse n'a été observée, ce qui pourrait s'expliquer par l'utilisation de circuits neuronaux indépendants pour la détection et la transmission de la lumière de l'œil au cerveau. En conclusion, les résultats de cette étude montrent que l'exposition de nuit à la lumière artificielle et plus particulièrement aux courtes longueurs d'ondes perturbe les rythmes biologiques, à savoir la synthèse de mélatonine, la thermorégulation, et le sommeil. Ceci induit un phénomène de réactions en chaîne sur les capacités d'attention et la sensation de somnolence le lendemain. Ces données alertent sur l'utilisation grandissante des écrans au moment du coucher, particulièrement chez les enfants et les adolescents en période d'apprentissage. De plus, la réduction de l'intensité lumineuse le soir ne suffit pas à contrecarrer les effets nocifs des écrans à courtes longueurs d'ondes.

Commentaire

Cette étude montre les effets délétères de l'exposition prolongée à la lumière artificielle au moment du coucher et plus particulièrement des courtes longueurs d'ondes sur la qualité du sommeil et les rythmes biologiques. Ces effets peuvent avoir à terme des répercussions puisque la sensation de somnolence est augmentée dès le lendemain matin, altérant les capacités d'attention. De plus, les personnes exposées aux courtes longueurs d'ondes ou aux fortes intensités lumineuses ont tendance à être de plus mauvaise humeur dès le lendemain matin. Il serait pertinent de déterminer l'effet chronique de l'exposition de nuit et les liens avec des troubles de l'humeur tels que la dépression ou l'anxiété. Par ailleurs, les participants ont été sollicités pendant 2 heures pour des exercices de lecture et de réflexion jusqu'à 23h00, ce qui nécessite des capacités de concentration équivalentes à un travail de nuit, et donc supérieures à une activité de détente. Aucune information n'est fournie concernant leur exposition aux écrans durant la journée, et pouvant participer aux effets observés (5). Enfin, le nombre de participants est très faible et limité à un âge moyen de 25 ans, ce qui réduit la représentativité de la population générale et surtout des tranches d'âges plus jeunes très sollicitées par les écrans (6), dont le cerveau et les yeux continuent leur développement. Toutefois, ce travail confirme la nécessité d'être attentifs et d'évaluer l'effet d'expositions à différents moments de la journée d'autant plus qu'il n'existe pas de consensus sur les recommandations sur le temps et jusqu'à quel moment de la journée une personne peut rester devant un écran. Par ailleurs, il serait également intéressant d'évaluer l'effet des différents moyens disponibles pour limiter l'impact de l'exposition prolongée à la lumière bleue. Il s'agit des lunettes « anti-lumière bleue », des filtres applicables sur les écrans et des filtres dit numériques, qui sont des logiciels permettant de filtrer la lumière bleue émise par nos écrans.

Rôle de la mélatonine dans l'étiologie neurodéveloppementale de la schizophrénie : une étude sur les précurseurs neuronaux humain

GALVAN-ARRIETA T. et al. (2017). The role of melatonin in the neurodevelopmental etiology of schizophrenia: A study in human olfactory neuronal precursors. *J Pineal Res.*, 63 (3).

Résumé

Au cours du développement embryonnaire, la formation du cerveau, ou neurogenèse, se déroule selon un processus bien établi pour donner naissance à des neurones à partir de cellules immatures appelées précurseurs neuronaux* (PN). Ces neurones vont ensuite migrer, se spécialiser et communiquer entre eux par l'intermédiaire de connexions synaptiques*. Des perturbations dans n'importe quelle étape de la neurogenèse peuvent avoir des conséquences sur l'architecture et le fonctionnement du cerveau et être à l'origine de maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie*. Par ailleurs, une augmentation du risque de schizophrénie a été corrélée à une réduction de la photopériode et de la luminosité naturelle au cours de la

grossesse, qui se caractérise par une baisse de la synthèse de mélatonine. Ces données suggèrent un lien entre niveaux de mélatonine et schizophrénie. Cette étude analyse les effets de la mélatonine sur la formation des neurones à partir de PN provenant de la cavité nasale d'individus sains ou atteints de schizophrénie.

Ces travaux montrent que les PN d'individus sains donnent naissance à des neurones matures et que cette neurogenèse est augmentée en présence de mélatonine. En revanche, les PN provenant d'un individu schizophrène expriment des niveaux plus faibles de récepteurs à la mélatonine et ne se différencient pas spontanément en neurones. L'ajout de mélatonine induit la neurogenèse à partir de ces PN, mais de façon moins efficace que pour les cellules issues d'individus sains. Ainsi, les PN provenant de schizophrènes auraient une voie de signalisation de mélatonine moins efficace et par conséquent des défauts de neurogenèse, aboutissant à des altérations du développement cérébral. Ces défauts sont d'autant plus marqués que les patients atteints de schizophrénie, ou autre maladie neuropsychiatrique, ont des niveaux réduits de mélatonine nocturne circulante comparé aux sujets contrôles. Cette étude montre le rôle important que joue la mélatonine dans la formation du cerveau et par conséquent la nécessité de niveaux optimaux de cette molécule *in utero*. Cependant, au cours du développement, la mélatonine est essentiellement synthétisée par la mère. Ainsi, les altérations des cycles éveil/sommeil seraient à l'origine d'un déficit de mélatonine chez la mère et par conséquent chez le fœtus, aboutissant à des défauts de neurogenèse et le développement de maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie.

Commentaire

Les résultats de cette étude montrent l'importance de la mélatonine sur le développement *in utero* du cerveau et l'impact que pourraient avoir ses dérégulations sur l'étiologie des maladies neuropsychiatriques. Elle présente deux points forts. D'une part, les doses de mélatonine utilisées correspondent à celles détectées dans le sérum ou le liquide céphalorachidien la nuit (7), confortant les effets observés. D'autre part, les auteurs utilisent des PN humains pour étudier le rôle de la mélatonine à des stades précoces du neurodéveloppement, même si les cellules proviennent de sujets adultes, permettant de mieux modéliser la physiopathologie des maladies neuropsychiatriques, puisque le cerveau humain présente des caractéristiques uniques. Cependant, il serait nécessaire de confirmer ces résultats à partir de PN donnant naissance aux structures cérébrales affectées chez les schizophrènes (8). De plus, les neurones dérivés de PN olfactifs n'établissent pas de connexions entre eux, et ne permettent pas d'étudier la communication entre neurones, qui est également altérée dans les maladies neuropsychiatriques. Enfin, cette étude a été réalisée sur les cellules provenant d'un seul patient schizophrène, et nécessiterait d'être reproduite sur un plus grand effectif afin de confirmer le lien entre les faibles taux de mélatonine chez la mère et les défauts de neurogenèse chez l'enfant. et nécessiterait un plus grand effectif pour s'affranchir de variations inter-individuelles ou d'artéfacts expérimentaux.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les altérations des cycles éveil/sommeil ne se limitent pas à de simples troubles du sommeil, mais affectent la vigilance, l'apprentissage, l'attention et l'humeur. A l'heure où nos modes de vie ne respectent plus les rythmes biologiques régis par la lumière naturelle (exposition aux écrans pour le travail ou les loisirs, de jour comme de nuit), il devient important de déterminer quels paramètres constituent des facteurs de risque pour nos fonctions physiologiques et les conséquences sur notre santé. L'étude de Green et al. montre que l'exposition prolongée aux courtes longueurs d'ondes, avant le coucher, est la plus nocive, et altère le sommeil, la synthèse de mélatonine, la thermorégulation, et les capacités d'attention. L'article de Galvan-Arrieta et al. montre que les PN d'un volontaire schizophrène présentent une voie de signalisation de la mélatonine et une neurogenèse réduites. Or, au cours du développement, la mélatonine du fœtus vient de la mère, ce qui suggère l'importance de maintenir des taux optimaux de mélatonine au cours de la grossesse. Ainsi, ces deux articles amènent à s'interroger sur l'impact de l'exposition des femmes enceintes aux lumières de courtes longueurs d'ondes la nuit sur leur cycles éveil/sommeil et par conséquent la synthèse de mélatonine et le développement du cerveau in utero. Toutefois, ces résultats ouvrent aussi de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies neuropsychiatriques, par l'augmentation ou la supplémentation de mélatonine en périnatal (9). Cette approche permettrait en plus d'intervenir à des stades très précoces pour les maladies neurodéveloppementales, et d'endiguer l'apparition des symptômes, pour lesquels il n'existe pas ou peu de thérapie ciblée.

GENERAL CONCLUSION

Alterations in sleep/wake cycles are not limited to sleep disorders, but affect alertness, learning, attention and mood. As our lifestyles are no longer respecting the biological rhythms governed by bright light (exposure to screens for work or leisure, day and night), it is important to determine the risk factors and consequences for our health. The first study shows that prolonged exposure to short wavelengths before bedtime is the most harmful, altering sleep, melatonin synthesis, thermoregulation, and attention capacities. The second article shows that schizophrenic neuronal progenitors (NP) have an altered melatonin signalling and neurogenesis. However, during development, fetal melatonin is supplied by the mother, indicating the need to maintain optimal levels of melatonin during pregnancy. Thus, these two articles raise questions about the impact of exposure of pregnant women to short wavelengths at night on their sleep/awakening cycle and consequently the synthesis of melatonin and brain development in utero. However, these results pave the way for new therapies for neuropsychiatric diseases, such as bright light therapy or exogenous supply of melatonin during the perinatal period. This approach would also allow early intervention for neurodevelopmental diseases, and prevent the onset of symptoms for which there is little or no targeted therapy.

Lexique

BSI (Brief Symptom Inventory questionnaire) : questionnaire d'auto-évaluation de symptomatologie psychiatrique. Il comprend 53 énoncés évaluant neuf dimensions : somatisation, obsession-compulsion, sensibilité interpersonnelle, dépression, anxiété, aliénation sociale, anxiété phobique, idéation paranoïde et hostilité. Les répondants indiquent quel item a généré un inconfort au cours du dernier mois. Le « Global Severity Index » (GSI) calculé d'après ce questionnaire mesure la gravité des symptômes.

CPT-III (Conner's Continuous Performance Test-III) : test informatisé permettant d'évaluer l'inattention, l'impulsivité, l'attention prolongée et la vigilance.

Connexion synaptique : zone de contact fonctionnelle qui s'établit entre deux neurones, permettant la transmission de l'information d'un neurone à l'autre.

ESS (Epworth Sleepiness Scale) : questionnaire visant à auto-évaluer la somnolence diurne, via 8 questions.

Polysomnographie : Examen médical destiné à étudier le sommeil et sa pathologie via l'enregistrement simultané de plusieurs variables : cardiaques, musculaires, respiratoires et cérébrales.

Précurseur neuronal : cellule ayant le potentiel de s'auto-renouveler et de donner naissance à des cellules plus spécialisées : les neurones.

Schizophrénie : trouble psychique sévère et chronique appartenant à la classe des troubles psychotiques. Ce trouble apparaît généralement au début de l'âge adulte environ entre 15 et 30 ans et affecte environ 1 % de la population. Les symptômes les plus fréquents en sont une altération du processus sensoriel (hallucination) et du fonctionnement de la pensée (délire).

Publications de référence

1 Axelrod J. et al. (1965). Control of hydroxyindole o-methyltransferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting. *J Biol Chem.*, 240 : p.949-954.

2 Reiter RJ. (1993). The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia.*, 49 : p.654-664.

4 Chang A-M. et al. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci.*, 112 : p.1232-37.

5 Hébert M. et al. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res.*, 33 : p.198-203.

6 Gradisar M. et al. (2013). The sleep and technology use of Americans: Findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America poll. *J Clin Sleep Med*, 9 : p.1291-99.

7 Fanget F. et al. (1989). Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.*, 25 : p.499-501.

8 Kim GW. et al. (2017). Whole brain volume changes and its correlation with clinical symptom severity in patients with schizophrenia: A DARTEL-based VBM study. *PLoS One*, 12 (5)

Revue de la littérature

3 Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.*, 15 (173) : p.94-106.

9 Anderson G., Vaillancourt C, Maes M, Reiter RJ. (2017). Breastfeeding and the gut-brain axis: is there a role for melatonin? *Biomol Concepts.*, 8 (3-4): p.185-195.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt