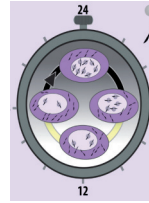


Mélatonine

Petit précis à l'usage des trop enthousiastes

Jean A. Boutin

► La mélatonine est une molécule naturelle dérivée du tryptophane. Son rôle est de servir de relai entre la rythmicité jour/nuit et notre corps. Elle sert donc de marqueur circadien : concentration haute pendant la nuit et basse pendant la journée. Elle sert aussi de marque saisonnière : plus les nuits sont longues et plus longuement elle est produite (et *vice-versa*), ce qui a un rôle primordial dans les cycles reproductifs des animaux. Mais elle est aussi affublée de multiples propriétés thérapeutiques concernant la plupart des maladies humaines, du cancer à la COVID-19 en passant par l'infection par le virus Ebola, ainsi que de capacités thérapeutiques vis-à-vis de multiples toxicités (métaux, venins, produits chimiques comme l'adriamycine [doxorubicine], le méthotrexate ou le paclitaxel). Alors que l'enthousiasme à propos de cette molécule est troublant, l'assise scientifique de ces descriptions est dans le meilleur des cas faible et dans la plupart des cas, inexistante. Dans ce commentaire, les données scientifiques bien établies liées à la mélatonine sont résumées et brièvement discutées, en tâchant de redessiner les limites entre ce qui est connu et bien établi et ce qui reste du domaine du fantasme. ◀



PHARMADEV,
Pharmacochimie et biologie
pour le développement,
UUM 152, Faculté de pharmacie,
Rue des Maraîchers,
31000 Toulouse, France.
ja.boutin.pro@gmail.com

expliquées dans la présente mise au point et d'autres qui appartiennent à l'historique de nos laboratoires. Le mien s'est intéressé à la mélatonine comme antidépresseur mais au prix de nombreuses surprises pendant les trente années qu'a duré cette quête. Certaines de ces surprises sont, par exemple, le fait que la mélatonine est décrite comme adjuvant thérapeutique dans une kyrielle de situations pathologiques ou de toxicité. On lui prête de trop (?) nombreuses qualités, parfois sans comprendre exactement comment cela fonctionne. Pour des scientifiques, c'est une situation difficile. Notre cartésianisme nous pousse à comprendre pour pouvoir expliquer, et parfois même pour reproduire. Ce n'est pas toujours facile. D'expliquer. Ou de reproduire. Il est aberrant qu'une molécule d'un poids moléculaire de 232 daltons puisse être active sur pratiquement toutes les maladies. J'y reviendrai. Il est encore plus surprenant que de très nombreux scientifiques adhèrent à cette idée d'universalité thérapeutique de la mélatonine, alors que le seul simple bon sens peine à comprendre. Il est finalement incroyable qu'un peu plus de 28 900 publications¹ existent sur le sujet et que nous ne sachions toujours pas ou peu « comme ça marche ».

Avant-propos

Très récemment, mon collègue Ralf Jockers et moi-même avons publié un essai dans une revue qui s'est spécialisée depuis plusieurs décennies dans tout ce qui concerne la mélatonine. Cet essai était intitulé : « Controverses à propos de la mélatonine, une mise à jour ». Pourquoi avoir commis un tel texte qui tâchait de faire le point sur la très abondante littérature sur ce sujet [1] ? Pour plusieurs raisons, dont certaines sont

La mélatonine, qu'est-ce que c'est ?

La mélatonine est un « petit » composé naturel de la famille chimique des indoles, comme la sérotonine ou le tryptophane dont elle est dérivée (Figure 1). Identifiée au milieu du xx^e siècle par Aaron B Lerner [2] et par

Vignette (Photo © Inserm/François-Bellan, Anne-Marie).

¹ 28 921 articles sont référencés dans PubMed lorsque le terme « melatonin » est utilisé pour la recherche de publications (1958-2022).



Julius Axelrod [3], elle est synthétisée par une petite glande située à l'arrière du cerveau, appelée glande pinéale² [4, 5].

Il semble que la fonction principale de cette glande soit de fournir aux êtres vivants - elle existe chez de nombreux animaux, au-delà des mammifères - la mélatonine, et ce, uniquement pendant la période obscure, généralement la nuit. La mélatonine est donc déversée directement dans la circulation générale (chez les rongeurs) ou à partir du 3^e ventricule cérébral (chez le mouton et chez l'homme) dans lequel la glande déverse le produit de la biosynthèse nocturne effectuée à partir du tryptophane, selon une cascade enzymatique bien connue (Figure 1).

Son activité principale, et faisant l'objet d'un consensus, est qu'elle sert de relai entre notre environnement - perçu par nos sens, essentiellement la vue - et notre corps. La mélatonine est le témoin transmissible des rythmes environnementaux : circadien (succession et longueur des jours et des nuits) [6] et saisonnier (succession des hivers et des étés) [7]. Cette succession de phases passe par la synthèse de la mélatonine par la glande pinéale [8], la quantité produite étant régulée par la longueur des nuits. La transmission du signal mélatoninergique passe ensuite par l'activation et la régulation de l'expression de petites protéines, comme *Per1* (*Period 1*) et *Cry* (*Cryptochrome*). Mais reconnaissons que le mécanisme intime de cette interrelation nous échappe encore en partie [9-11].

Une partie de cette activité principale semble due à la liaison de la mélatonine à l'un de ses deux récepteurs MT₁ et MT₂ (aussi appelés Mel1a et Mel1b), qui sont très bien décrits, et à la transmission du signal ainsi induit à de multiples réseaux fonctionnels intracellulaires. Les détails de ces mécanismes sont cependant encore mal connus car, étonnamment, ils ont été peu explorés, mais aussi parce que les caractéristiques de la cible nucléaire avec laquelle la mélatonine pourrait interagir, autre que les deux récepteurs MT₁ et MT₂, nous échappent encore ; il serait pourtant capital de comprendre avec quelle(s) protéine(s) la mélatonine s'associe pour induire de nombreux mécanismes de défense, en particulier antioxydants, de la cellule.

Deux revues capitales concernant ce sujet ont récemment été publiées : l'une fait le point sur les protéines associées aux récepteurs de la mélatonine ou en contact avec ceux-ci ; plusieurs centaines de telles protéines ont été identifiées par la technique du double hybride³ [12] ; l'autre fait le point sur les « autres » cibles de la molécule (en plus de ses récepteurs MT₁ et MT₂) [13]. Sans entrer dans des détails sans fin, il est clair que ces deux publications nous montrent essentiellement l'étendue de ce que nous ne savons pas...

À côté de son interaction clairement démontrée avec ses deux cibles principales (ses récepteurs MT₁ et MT₂) et peut-être de sa liaison, inhibitrice à fortes concentrations, à une oxydoréductase appelée NQO2 (*NAD(P)H dehydrogenase, quinone 2*), également décrite comme un troisième récepteur MT₃, la mélatonine présenterait la capacité proclamée d'être un antioxydant (Figure 2). Pourtant, il faudrait s'arrêter longuement sur cette notion. De quoi parle-t-on ? De la capacité de la mélatonine à

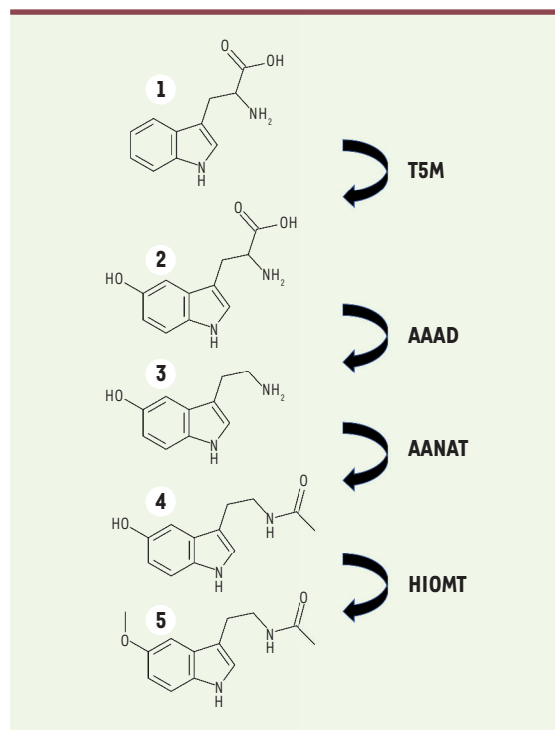


Figure 1. Biosynthèse de la mélatonine. Le tryptophane (1) est hydroxylé par la tryptophane 5-mono-oxygénase (T5M, EC 1.14.16.4) pour donner le 5-hydroxytryptophane (2) qui est décarboxylé par l'aromatique-L-aminoacide décarboxylase (AAAD, EC 4.1.1.28) pour donner la sérotonine (3). La sérotonine est alors acétylée par l'arylalkylamine N-acétyltransférase (AANAT, EC 2.3.1.87) et donne la N-acétyl-5-hydroxytryptamine (4). Celle-ci est méthylée sur l'oxygène en position 5 par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT, EC 2.1.1.4) pour donner la mélatonine (5). EC : *Enzyme Commission number*, identifiant dans la base de données ENZYME de Swissprot (<https://enzyme.expasy.org>).

être un antioxydant. Mais qu'est-ce qu'un antioxydant ? Comme cela est décrit par Salehi *et al.* [14], les molécules antioxydantes sont des molécules ayant la capacité d'empêcher les espèces radicalaires oxygénées (les ROS) de faire des dégâts dans un organisme vivant. Si ces ROS sont une arme nécessaire pour détruire les pathogènes, des bactéries par exemple, à ce titre, ils sont générés massivement par les macrophages ; leur production trop importante ou chronique est alors une source de toxicité cellulaire qui est souvent dramatique (dans le diabète, les infections chroniques, les bronchites, etc.). Ils sont en effet liés, par exemple, à certains types de cancers. Des molécules pouvant neutraliser ces ROS seraient donc une bénédiction pharmacologique pour nombre de maladies. Mais le principe n'est pas si aisé à appliquer. En effet, l'attaque des ROS est une réaction chimique assez simple, essentiellement liée à l'ouverture (la cassure) de certains

² De *pinus* (pin), sous-entendant *nux* (noix), à cause de sa forme, vaguement nuciforme.

³ La technique du double hybride chez la levure permet de détecter l'interaction physique entre deux protéines X et Y grâce à l'activation d'un gène rapporteur.

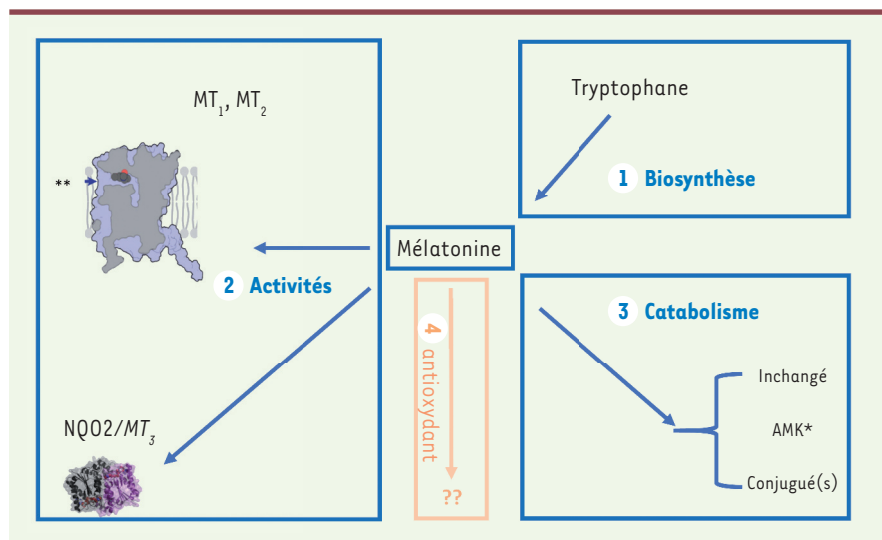


Figure 2. La mélatonine au cœur de la biochimie. À gauche, ses cibles reconnues et bien décrites. À droite, son origine (voir Figure 1) et son devenir métabolique : excrétion inchangée dans les urines (la mélatonine est éliminée sans modification métabolique), cassure de la molécule pour donner des kynurénines et conjugaison sous forme de glucuronides et, peut-être, de sulfoconjugués. En orange, l'action supposée de la mélatonine comme antioxydant, fondée sur des mécanismes inconnus. *AMK : N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynurénine [19]. ** Point d'entrée de la mélatonine dans le récepteur (d'après [20]).

types de doubles liaisons présentes dans des molécules naturelles (du type $RHC=CH-CH_2^*-CH=CHR$, comme dans l'acide arachidonique, ou $RHC=CH-CH_2^*-CR=O$ comme dans les quinones). Les radicaux se lient à l'atome de carbone marqué C^* dans ces formules. Mais ils se lient également à la guanine, dans laquelle certains de ses électrons sont très délocalisés, induisant des lésions de l'ADN.

Pour mieux comprendre la complexité de ces processus, la lecture de deux publications pourront être enrichissantes [15, 16]. En résumé, si une molécule peut être par elle-même un piègeur de radicaux (ou « récepteur poubelle », le terme français pour *scavenger*) dans un tube à essai où elle se trouve seule face aux radicaux, dans un milieu biologique, sa tâche est nettement plus complexe, puisque la concentration de cibles endogènes potentielles des ROS (protéines, acides nucléiques, endobiotés, etc.) est largement supérieure à une concentration atteignable pharmacologiquement par le candidat « *scavenger* » [17]⁴. Il n'en reste pas moins que la mélatonine pourrait présenter indirectement de telles activités antioxydantes, en induisant la néosynthèse de protéines de défense impliquées dans ces mécanismes [18]. La plupart des études d'induction de défenses antioxydantes par la mélatonine ont cependant été réalisées dans des modèles de plantes, difficiles à relier à ce qui pourrait se passer chez des animaux.

La mélatonine et la thérapeutique

Deux axes thérapeutiques majeurs ont intéressé l'industrie pharmaceutique dans le contexte des activités rythmiques de la mélatonine : le *jet lag* (ou arythmie circadienne suite à un décalage horaire), la facilitation du sommeil et, plus généralement, les changements de rythmes pour lesquels la mélatonine est le (re)synchronisateur naturel ; et « la » dépression pour laquelle la mélatonine – ou ses analogues – aurait un effet bénéfique, soit grâce à son réentrainement sommeil/veille, soit par une action encore mal connue qui serait liée

à certains récepteurs sérotoninergiques [21]. Certaines de ces molécules ont eu un succès mitigé mais indéniable [22].

La mélatonine, surprenante source de merveilles

Comme nous y avons fait allusion au début de notre propos, une compilation des publications à partir de la base PubMed portant sur la mélatonine et dont le titre comprend le mot « *inhibit* » donne le tournis : plus de 4 400 articles clament en effet que cette molécule est capable de ralentir ou de soigner une multitude (effarante) de maladies, y compris une non moins multitude d'intoxications (Tableau I).

Il ne s'agit pas ici de dénoncer une quelconque escroquerie, car cela n'est probablement pas le cas, mais plutôt de mettre en exergue des abus inspirés par des résultats que, sans doute, il nous est difficile de comprendre. Plusieurs explications possibles à de multiples effets de la mélatonine observés dans des modèles de laboratoire ou en clinique peuvent être apportées. Cela va de l'atmosphère des laboratoires en fait saturée par la molécule, qui est pulvérulente, que l'on peut même retrouver sur les murs, nonobstant toutes les précautions possibles, jusqu'à la difficulté de l'analyse des résultats expérimentaux. À l'examen de certaines données publiées, l'absence, présumée, de mélatonine dans les expériences contrôles reste donc sujette à vérification (cette quantification n'est généralement pas réalisée). Encore aujourd'hui, il est donc nécessaire de publier des mises au point sur les dosages de la mélatonine [33, 34]. En effet, l'une des caractéristiques les plus perturbantes de cette molécule est sa quantité circulant dans le sang : d'extrêmement faible pendant la journée (2 pg/mL, 10 pM), elle devient « haute » pendant la nuit (~100 pg/mL, ~450 pM).

⁴ Rappelons que la concentration de protéines dans une cellule est de l'ordre de 160 à 200 mg/mL [17].

A. Situations de toxicités

Apoptose induite par l'arsenic
Détérioration induite par les glucocorticoïdes
Disfonctionnement induit par le paclitaxel
Dommages induits par le fluorure de sodium
Dommages causés par l'angiotensine II
Dommages associés à la radiothérapie
Dommages induits par l'isoprotérénol
Dommages induits par l'ascorbate de cuivre
Dommages induits par la privation d'oxygène et de glucose
Dommages induits par le cisplatine
Dommages vasculaires induits par le tabagisme
Dommages induits par le peptide β -amyloïde
Échec méiotique dû au benzo(a)pyrène
Échec méiotique dû au mono(2-éthylhexyl)phthalate
Épilepsie induite par la pilocarpine
Fibrose induite par la thio-acétamide
Intoxication à l'adriamycine (doxorubicine)
Liaison tissulaire induite par la fluoxétine
Mastite induite par les lipopolysaccharides
Mort cellulaire induite par la roténone
Mort cellulaire induite par l'acide kainique
Mort cellulaire induite par l'eau oxygénée
Toxicité du venin de *Naja naja*
Toxicité induite par l'irradiation
Toxicité induite par le zonisamide

Neurotoxicité des anticorps
Peroxydation induite par le nitrobenzène
Sénescence due à une surcharge en fer
Stress induit par l'alcool
Stress induit par la 2-éthylpyridine
Stress induit par la 6-hydroxydopamine
Stress induit par le cumène
Stress lié à la cryopréservation du sperme
Stress oxydant induit par les acides biliaires
Toxicité de l'aluminium
Toxicité de l'arginine
Toxicité de l'oxaliplatine
Toxicité de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
Toxicité de la gentamicine
Toxicité de la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine)
Toxicité des glycosides du *Tripterygium*
Toxicité des méthamphétamines
Toxicité du bisphénol A
Toxicité du cadmium
Toxicité du chloranil (tétrachloro-1,4-benzoquinone)
Toxicité du cyclophosphamide
Toxicité du méthotrexate
Toxicité du nitroprussiate de sodium
Toxicité du paraquat (herbicide)
Toxicité du phosphore d'aluminium
Toxicité du tétrachlorométhane

B. Situations et modèles pathologiques

Anévrisme abdominal aortique
Apoptose cardiaque induite par le diabète
Apoptose des neurones olfactifs
Apoptose post-traumatique cérébrale
Dommage de la barrière hémato-encéphalique
Douleurs neuropathiques
Dysfonctionnement des mitochondries hépatiques
Encéphalopathie associée aux septicémies
Érythème induit par les rayons ultra-violetes
Fonction cardiaque post-traumatique
Hémorragie post-traumatique
Hémorragie sous-arachnoïdienne cérébrale
Inflammation de la rétine induite par le diabète

Lésions d'ischémie-reperfusion des cellules souches adipo-cytaires
Lésions d'ischémie-reperfusion des reins
Lésions induites par les fibromyalgies
Lésions neuronales induites par les colites
Maladie d'Alzheimer
Modèle de torsion / détorsion testiculaires
Néphrite lupique
Perte de rythme circadien dû au monoxyde d'azote (NO), induite par le vieillissement
Stéatose hépatique non alcoolique
Stéatose hépatique
Stress pancréatique du réticulum endoplasmique
Syndrome métabolique

C. Autres maladies

COVID-19 [23, 24]**
Infection par le virus Ebola [25, 26]
Infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [27]
Maladie de Parkinson [28]
Maladie de Crohn : efficace [29] ou peu ou pas efficace [30]

Tableau I. La mélatonine apporte des améliorations à des situations pathologiques in vivo ou à des situations de toxicité*. (*) Les données des parties A et B sont extraites de deux revues précédentes où le lecteur intéressé pourra trouver plus de 400 références correspondant à des travaux publiés entre 2014 et 2017 [31, 32]. En C, sont mentionnées quelques nouveautés. (**) 149 (PubMed search on melatonin and Covid-19) publications parues en 2020 et 2021 portent sur la mélatonine et la COVID-19.



Perturbante donc, cette molécule, parce que synonyme de grandes difficultés pour mesurer ces concentrations avec les techniques de mesure disponibles. Perturbante aussi, en raison des difficultés de mesurer l'activité de ces si faibles concentrations. Perturbante enfin, parce que renvoyant pour l'étudier à des systèmes biologiques qui doivent être extrêmement sensibles, afin qu'une information soit transmise à des cellules par de si faibles concentrations, et qui nécessitent des outils capables de détecter la nature des cibles de la molécule, dont la quantité pourrait, elle aussi, ne pas être très importante à l'échelle du vivant. Il est donc urgent d'identifier clairement par quel(s) mécanisme(s) la mélatonine produit son effet quand elle est ajoutée dans une expérience à des doses pharmacologiques, avant de pouvoir conclure quant à ces effets multiples (et de pouvoir répéter les résultats) [35].

La mélatonine : historique

Les relations entre la sphère reproductive et la mélatonine ont rapidement fait l'objet de très nombreuses études qui ont fini par établir les bases d'un consensus : suivant les saisons, les mammifères voient leur capacité à se reproduire changer. Cette capacité devient optimale en fonction du moment qui sera le plus adéquat pour la survie des progénitures. Cette activité de la mélatonine sur le cycle de reproduction est pour nous indéniable et ne fera l'objet d'aucune critique. En effet, à l'origine de ces modifications de la régulation des organes sexuels en fonction des saisons, sera la mélatonine. C'est elle qui relaye les rythmes des saisons, par le biais de changements quantitatifs (concentrations importantes pendant les nuits longues, moins importantes pendant les nuits courtes) [36, 37]. Ces processus mèneront à la régulation de la capacité reproductive des animaux. Il est ainsi probable que l'espèce humaine, même dans son contexte sociétal artificiel, en garde une trace physiologique.

Les outils d'analyse

Nous avons tenté, il y a quelques années, de faire le point sur les outils disponibles pour explorer la pharmacologie de la mélatonine [38]. Nous avons conclu que beaucoup restait à faire... C'est toujours le cas, malgré quelques avancées remarquables. Un état des lieux de ce domaine est mis à jour périodiquement [39].

Le clonage des cibles de la mélatonine

Si les gènes des deux récepteurs (MT_1 et MT_2)⁵ de la mélatonine ont été clonés très tôt et qu'un troisième récepteur (MT_3) a été identifié (comme étant l'oxydoréductase NQO2) puis exploré pendant près de 20 ans [35, 40], plusieurs questions restent toujours entières : existe-t-il un quatrième récepteur ? Un récepteur nucléaire, au travers duquel la mélatonine pourrait/devrait exercer ses fonctions inductrices existe-t-il ? En fait, très peu d'évidences expérimentales ont été publiées à ce sujet et cela reste à être démontré.

Les modèles murins

Un point positif des recherches sur les récepteurs de la mélatonine a été l'obtention de trois modèles de souris génétiquement modifiées, afin qu'elles n'expriment plus l'un ou l'autre des récepteurs connus de la mélatonine : MT_1 [41], MT_2 [42] ou les deux récepteurs [43]. Ces trois souches de souris semblent supporter cette absence de récepteurs sans développer un phénotype qui s'avère curieux ou, même, catastrophique. Ces modèles sont disponibles pour valider certains des effets rapportés pour la mélatonine, ou au moins pour éliminer des mécanismes d'actions qui ne seraient pas liés à ces récepteurs de la mélatonine. Des souris dépourvues d'expression du gène $MT_3/NQO2$ existent également, avec un phénotype bien décrit, caractérisé par une facilitation de l'apprentissage des animaux [44].

Les anticorps spécifiques utilisables en recherche

Bien que plusieurs dizaines d'essais de production d'anticorps spécifiques aient été tentés par des laboratoires universitaires au cours des trois dernières décades, il nous faut, toujours, déplorer l'absence d'anticorps commerciaux qui soient fiables. Certains de ces anticorps – polyclonaux pour la plupart – sont néanmoins disponibles mais, malheureusement, tous ceux qui ont été testés dans notre laboratoire se sont révélés décevants dans nos études, en termes de spécificité.

Les agonistes synthétiques, les antagonistes

La pharmacologie des récepteurs de la mélatonine reste mal connue. Le nombre de composés développés qui s'y lient, différant par leur structure, reste faible [45]. Comparés, quantitativement et qualitativement, aux molécules qui existent, par exemple pour les récepteurs de la sérotonine, l'arsenal de molécules mélatoninergiques disponibles reste faible, avec plusieurs dizaines de composés pour la voie de la sérotonine contre une poignée pour les molécules mélatoninergiques.

Structures cristallines des récepteurs

Il est possible que la pauvreté des pistes chimiques explorées puisse s'atténuer dans les années à venir. Grâce à l'obtention des structures cristallines des deux récepteurs de la mélatonine [47, 48], il pourrait en effet être possible de découvrir de nouveaux ligands agonistes ou antagonistes [49]. Plusieurs laboratoires ont lancé des programmes de *docking* moléculaire⁶

⁵ Abstraction faite du récepteur commun aux reptiles, aux oiseaux et aux batraciens, le Mel1c, qu'on ne trouve que chez un seul mammifère, l'ornithorynque [46].

⁶ Le *docking* moléculaire (ou amarrage, en français) est une prédiction informatique réalisée à partir de la structure d'une molécule. Il permet de définir le meilleur partenaire de liaison potentiel, selon des modèles préétablis.

virtuels sur ces structures dans l'espoir de trouver de nouvelles pistes chimiques et métaboliques [49, 50].

Les controverses

Nous avons récemment tenté de faire un point sur les tenants et les aboutissants de l'utilisation de la mélatonine et surtout de ses capacités thérapeutiques [1]. Deux des reproches les plus patents que l'on puisse faire aux expériences portant sur la mélatonine sont certainement les doses utilisées (monstrueusement élevées, au prétexte discutable que la mélatonine n'est pas toxique) et l'absence d'un « bon » contrôle. Il est fréquent qu'un effet soit rapporté après le traitement, par exemple, d'une culture de cellules avec 1 µM de mélatonine (ce qui est à comparer avec les doses retrouvées *in vivo*, de l'ordre de 10⁻⁶ fois plus faibles). Le traitement de ces mêmes cellules par une molécule de la même série chimique (un analogue comme par exemple la sérotonine, le tryptophane ou un dérivé indolique plus simple) n'est par ailleurs que rarement réalisé en parallèle, ce qui ne permet pas d'attribuer à la mélatonine un effet spécifique, puisque l'observation est unique et sans comparateur. Si d'autres molécules de la même classe chimique étaient actives dans ces modèles, cela élargirait les possibilités d'études.

L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié⁷, en 2018, une mise au point sur les risques toxicologiques de la mélatonine. Ce document montre que, bien qu'elle ne soit pas toxique, son innocuité complète n'est pas au rendez-vous, avec la déclaration de plusieurs effets indésirables en cas de surdosage. La notion trop souvent oubliée selon laquelle tout produit peut être toxique, et que ce n'est qu'une question de dose, s'applique donc à la mélatonine, comme aux médicaments.

La mélatonine pourrait reconnaître un grand nombre de cibles [13]. Il n'est donc pas impossible que certaines des observations réalisées et que nous présentons dans le *Tableau 1*, puissent être étayées dans le futur par des démonstrations reposant sur de la pharmacologie moléculaire. Mais aujourd'hui, nous n'en sommes pas là : près de 12 000 publications parlent de propriétés *extraordinaires* (au sens « au-delà de l'ordinaire ») de la mélatonine. Peut-être faudrait-il désormais anticiper et prédire les possibles effets de la mélatonine afin que des expériences soient imaginées et réalisées, et permettent de démontrer, ou d'infirmer, certaines des observations qui ont été rapportées (*Tableau 1*) et, ainsi, découvrir le(s) mécanisme(s) responsables de ces activités, si celles-ci sont établies.

En ce sens, j'avais émis l'hypothèse, en 2016, que de fortes concentrations de mélatonine pouvaient inhiber une de ses cibles mineures, l'oxydoréductase NQO2 ou MT₃. En effet, certains mécanismes initiés par l'action de cette enzyme surprenante [51] pourraient avoir un rapport avec la régulation de l'autophagie [52] (NQO2 est impliquée dans l'inhibition de l'autophagie des astrocytes dans la maladie de Parkinson [51]), et donc avec certains processus cellulaires universels. Cela expliquerait le mécanisme par lequel de fortes concentrations de

mélatonine peuvent avoir des effets si divers sur un si grand nombre de situations pathologiques [32].

La mélatonine dans le contexte scientifique d'aujourd'hui

Ne nous y trompons pas, comme pour tous les domaines scientifiques, la critique ne doit être perçue que comme constructive. Et la question reste : qu'essayent de nous dire ces milliers d'expériences réalisées avec la mélatonine ? Quel(s) mécanisme(s) touche-t-on alors ? À quelles expériences devrait-on penser pour asseoir cette littérature sur des bases solides et indiscutables, loin des polémiques et des attitudes qui empruntent parfois plus à la croyance qu'à la preuve ? Des pistes, des moyens et des outils existent pour pouvoir répondre à ces questions. En aura-t-on la volonté ? ♦

SUMMARY

Melatonin: A short clarification for the over-enthusiasts

Melatonin is a naturally occurring molecule derived from tryptophan. Melatonin is a key player in relaying the circadian rhythm between our environment and our body. It has also a key role in rhythming the seasons (more production during long nights and less during short ones) as well as in the reproduction cycles of the mammals. Melatonin is often and surprisingly presented as a molecule with multiple therapeutic properties that can fix (or help to fix) many health issues, such as diseases (cancer, ageing, virus-induced affections including COVID-19, etc...) or toxicological situations (metals, venoms, chemical such as adriamycin [doxorubicin], methotrexate or paclitaxel). The mechanistic behind those wonders is still missing and this is puzzling. In the present commentary, the main well-established biological properties are presented and briefly discussed with the aim of delineating the borders between facts and wishful thinking. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Boutin JA, Jockers R. Melatonin controversies, an update. *J Pineal Res* 2021 ; 70 : e12702.
2. Lerner AB, Case JD, Mori W, et al. Melatonin in peripheral nerve. *Nature* 1959 ; 183 : 1821.
3. Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science* 1960 ; 131 : 1312.
4. Lerner AB, Case JD, Takahishi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960 ; 235 : 1992-7.
5. Weissbach H, Redfield BG, Axelrod J. Biosynthesis of melatonin: enzymic conversion of serotonin to N-acetylserotonin. *Biochim Biophys Acta* 1960 ; 43 : 352-3.

⁷ <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>.

RÉFÉRENCES

6. Armstrong SM. Melatonin and circadian control in mammals. *Experientia* 1989 ; 45 : 932-8.
7. Revel FG, Masson-Pévet M, Pévet P, et al. Melatonin controls seasonal breeding by a network of hypothalamic targets. *Neuroendocrinology* 2009 ; 90 : 1-14.
8. Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: the Timezyme. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 4233-7.
9. Lincoln GA, Andersson H, Hazlerigg D. Clock genes and the long-term regulation of prolactin secretion: evidence for a photoperiod/circannual timer in the pars tuberalis. *J Neuroendocrinol* 2003 ; 15 : 390-7.
10. Oster H, Maronde E, Albrecht U. The circadian clock as a molecular calendar. *Chronobiol Int* 2002 ; 19 : 507-16.
11. Wan L, Shi XY, Ge WR, et al. The instigation of the associations between melatonin, circadian genes, and epileptic spasms in infant rats. *Front Neurol* 2020 ; 11 : 497225.
12. Benleumi-Chaachoua A, Chen L, Sokolina K, et al. Protein interactome mining defines melatonin MT1 receptors as integral component of presynaptic protein complexes of neurons. *J Pineal Res* 2016 ; 60 : 95-108.
13. Liu L, Labani N, Cecon E, et al. Melatonin target proteins: too many or not enough? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019 ; 10 : 791.
14. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, et al. Melatonin in medicinal and food plants: occurrence, bioavailability, and health potential for humans. *Cells* 2019 ; 8 : 681.
15. Forman HJ, Davies KJA, Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radic Biol Med* 2014 ; 66 : 24-35.
16. Forman HJ, Augusto O, Brigelius-Flohe R, et al. Even free radicals should follow some rules: a guide to free radical research terminology and methodology. *Free Radic Biol Med* 2015 ; 78 : 233-5.
17. Brown GC. Total cell protein concentration as an evolutionary constraint on the metabolic control distribution in cells. *J Theor Biol* 1991 ; 153 : 195-203.
18. Favero G, Rodella LF, Nardo L, et al. A comparison of melatonin and α -lipoic acid in the induction of antioxidant defences in L6 rat skeletal muscle cells. *Age (Dordr)* 2015 ; 37 : 9824.
19. Ferry G, Ubeaud C, Lambert P-H, et al. Molecular evidence that melatonin is enzymatically oxidized in a different manner than tryptophan: investigations with both indoleamine 2,3-dioxygenase and myeloperoxidase. *Biochem J* 2005 ; 388 : 205-15.
20. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J* 2020 ; 287 : 1496-510.
21. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; 306 : 954-64.
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018 ; 391 : 1357-66.
23. García IG, Rodríguez-Rubio M, Mariblanca AR, et al. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID trial): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020 ; 21 : 466.
24. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020 ; 250 : 117583.
25. Anderson G, Maes M, Markus RP, et al. Ebola virus: melatonin as a readily available treatment option. *J Med Virol* 2015 ; 87 : 537-43.
26. Tan D-X, Korkmaz A, Reiter RJ, et al. Ebola virus disease: potential use of melatonin as a treatment. *J Pineal Res* 2014 ; 57 : 381-4.
27. Lissoni P, Vigorè L, Rescaldani R, et al. Neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in AIDS patients with CD4 cell number below 200/mm³: a biological phase-II study. *J Biol Regul Homeost Agents* 1995 ; 9 : 155-8.
28. Chiueh CC, Andoh T, Lai AR, et al. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: protection against progressive nigral damage induced by free radicals. *Neurotox Res* 2000 ; 2 : 293-310.
29. Esteban-Zubero E, López-Pingarrón L, Alatorre-Jiménez MA, et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: a review. *Life Sci* 2017 ; 170 : 72-81.
30. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, et al. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem* 2010 ; 17 : 2070-95.
31. Boutin JA. How can molecular pharmacology help understand the multiple actions of melatonin: 20 years of research and trends. In : Manuela Drăgoi C, Crenguța Nicolae A, eds. *Melatonin - molecular biology, clinical and pharmaceutical approaches*. Londres : IntechOpen, 2018. <https://www.intechopen.com/books/melatonin-molecular-biology-clinical-and-pharmaceutical-approaches/how-can-molecular-pharmacology-help-understand-the-multiple-actions-of-melatonin-20-years-of-research>
32. Boutin JA. Quinone reductase 2 as a promising target of melatonin therapeutic actions. *Expert Opin Ther Targets* 2016 ; 20 : 303-17.
33. Kennaway DJ. A critical review of melatonin assays: past and present. *J Pineal Res* 2019 ; 67 : e12572.
34. Kennaway DJ. Measuring melatonin by immunoassay. *J Pineal Res* 2020 ; 69 : e12657.
35. Cecon E, Legros C, Boutin JA, et al. Journal of pineal research guideline for authors: defining and characterizing melatonin targets. *J Pineal Res* 2020 : e12712.
36. Hazlerigg D, Blix AS, Stokkan KA. Waiting for the Sun: the circannual programme of reindeer is delayed by the recurrence of rhythmical melatonin secretion after the arctic night. *J Exp Biol* 2017 ; 220 : 3869-72.
37. Sáenz de Miera C, Monecke S, Bartzten-Sprauer J, et al. A circannual clock drives expression of genes central for seasonal reproduction. *Curr Biol* 2014 ; 24 : 1500-6.
38. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, et al. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 412-9.
39. Jockers R, Delagrèze P, Dubocovich ML, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR review 20. *Br J Pharmacol* 2016 ; 173 : 2702-25.
40. Boutin JA, Ferry G. Is there sufficient evidence that the melatonin binding site MT3 is quinone reductase 2? *J Pharmacol Exp Ther* 2019 ; 368 : 59-65.
41. Dubocovich ML, Hudson RL, Sumaya IC, et al. Effect of MT1 melatonin receptor deletion on melatonin-mediated phase shift of circadian rhythms in the C57BL/6 mouse. *J Pineal Res* 2005 ; 39 : 113-20.
42. Sumaya IC, Masana MI, Dubocovich ML. The antidepressant-like effect of the melatonin receptor ligand luzindole in mice during forced swimming requires expression of MT2 but not MT1 melatonin receptors. *J Pineal Res* 2005 ; 39 : 170-7.
43. Kleber A, Altmeyer S, Wolf B, et al. Impact of melatonin receptor deletion on intracellular signaling in spleen cells of mice after polymicrobial sepsis. *Inflamm Res* 2014 ; 63 : 1023-33.
44. Benoit C-E, Bastianetto S, Brouillette J, et al. Loss of quinone reductase 2 function selectively facilitates learning behaviors. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 12690-700.
45. Boutin JA, Witt-Enderby PA, Sotriffer C, et al. Melatonin receptor ligands: a pharmaco-chemical perspective. *J Pineal Res* 2020 ; 69 : e12672.
46. Gautier C, Guenin SP, Riest-Fery I, et al. Characterization of the Mel1c melatoninergic receptor in platypus (*Ornithorhynchus anatinus*). *PLoS One* 2018 ; 13 : e0191904.
47. Stauch B, Johansson LC, McCorvy JD, et al. Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor. *Nature* 2019 ; 569 : 284-8.
48. Johansson LC, Stauch B, McCorvy JD, et al. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature* 2019 ; 569 : 289-92.
49. Stein RM, Kang HJ, McCorvy JD, et al. Virtual discovery of melatonin receptor ligands to modulate circadian rhythms. *Nature* 2020 ; 579 : 609-14.
50. Chan KH, Tse LH, Huang X, et al. Molecular basis defining the selectivity of substituted isoquinolinones for the melatonin MT2 receptor. *Biochem Pharmacol* 2020 ; 177 : 114202.
51. Janda E, Nepveu F, Calamini B, et al. Molecular pharmacology of NRH:quinone oxidoreductase 2: a detoxifying enzyme acting as an undercover detoxifying enzyme. *Mol Pharmacol* 2020 ; 98 : 620-33.
52. Janda E, Lascala A, Carresi C, et al. Parkinsonian toxin-induced oxidative stress inhibits basal autophagy in astrocytes via NQO2/quinone oxidoreductase 2: Implications for neuroprotection. *Autophagy* 2015 ; 11 : 1063-80.

TIRÉS À PART

J.A. Boutin

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

**Bulletin d'abonnement page 106
dans ce numéro de m/s**

