



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 15 janvier 2002

La mélatonine au service de la protection des neurones

Les résultats publiés ce mois-ci par l'équipe de Pierre Gressens (Equipe Inserm 9935, Paris, dirigée par Philippe Evrard), montrent que la mélatonine* joue un rôle protecteur sur les neurones du cerveau à un stade prénatal. Les chercheurs de l'Inserm concluent en effet que cette hormone naturellement secrétée par l'organisme humain est capable, chez le souriceau nouveau né, d'empêcher la survenue d'une pathologie proche de la paralysie cérébrale humaine, une des maladies caractéristiques du grand prématuré. C'est la première fois que cette action neuroprotectrice de la mélatonine est mise en évidence. Si elle se confirme chez l'homme, cette propriété pourrait ouvrir la voie à un traitement, jusque-là inexistant, de la paralysie cérébrale qui affecte entre 4 et 15% des enfants prématurés nés avant 33 semaines.

La paralysie cérébrale est due à la formation de lésions (nécroses des neurones, anomalies des connexions entre les neurones) dans une partie du système nerveux central, appelée substance blanche. Cette affection néonatale, connue sous le nom de leucomalacie périventriculaire (LPV), survient durant la vie pré ou néonatale et provoque des séquelles motrices et neuropsychologiques majeures pour le cerveau du grand prématuré, avec de possibles retards mentaux.

La faible disponibilité de l'oxygène (hypoxie), au moment de la naissance de l'enfant prématuré, favorise le déclenchement d'un certain nombre de processus moléculaires impliqués dans l'apparition de la LPV, parmi lesquels figurent la libération excessive de glutamate** au sein de la substance blanche et la surproduction de radicaux libres.

Pour prévenir cette destruction progressive de la substance blanche, il est nécessaire de mieux en comprendre les différentes étapes. C'est dans cette perspective que le laboratoire de Philippe Evrard a développé au cours de ces dernières années des modèles de souris reproduisant les lésions caractéristiques de la paralysie cérébrale du prématuré humain. Les chercheurs se sont ensuite attachés à tester le pouvoir neuroprotecteur de diverses molécules. Leur choix s'est porté dernièrement sur la mélatonine, en raison de son rôle

*substance notamment impliquée dans la régulation des rythmes biologiques et susceptible d'atténuer les effets du décalage horaire, la mélatonine est une hormone principalement synthétisée dans une petite glande du cerveau, appelée glande pinéale.

**principal neurotransmetteur libéré dans le cerveau et médiateur de messages excitateurs entre les neurones.

neuroprotecteur déjà suggéré chez l'adulte d'une part, et de l'absence de toxicité et d'effets secondaires notoires enregistrés chez l'homme, d'autre part.

Le travail a consisté, dans un premier temps, à déclencher chez les souriceaux-modèles les lésions de la substance blanche propres à la maladie (« trous » dans la substance blanche), en leur inoculant un analogue du glutamate. Les chercheurs ont ensuite observé l'effet de l'injection intracérébrale de mélatonine à faible concentration sur ces souriceaux. Résultat : La taille des lésions a diminué de 82%, par rapport aux lésions observées chez les animaux qui n'ont pas reçu de mélatonine.

Des analyses plus fines confirment que la mélatonine, *via* la fixation à des récepteurs membranaires spécifiques, permet la réparation des lésions créées par l'excès de glutamate. Elle ne prévient pas leur apparition initiale. La mélatonine agit en bloquant un messenger chimique de la cellule, l'AMPc, à l'origine de très nombreux signaux moléculaires essentiels au fonctionnement normal de cette cellule. L'hormone induit *in fine* la repousse des axones endommagés et la reconstitution du réseau de neurones détruit à l'intérieur de la substance blanche.

De plus, les résultats des chercheurs de l'Inserm démontrent que les effets neuroprotecteurs de la mélatonine dépendent de la dose à laquelle elle est administrée. Les concentrations auxquelles les effets neuroprotecteurs sont observés sont bien inférieures à celles nécessaires pour obtenir un autre effet déjà connu de la mélatonine : son effet anti-oxydant. Il apparaît également que cette activité neuroprotectrice s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs propres à la mélatonine.

Enfin, la réparation des lésions apparues dans la substance blanche est spécifique de ce tissu puisque l'effet de la mélatonine n'est pas observé dans d'autres parties lésées du cerveau.

Bien que la structure de la matière blanche du cerveau de la souris, ainsi que sa maturation, diffèrent de celle de l'homme, les auteurs relèvent les nombreuses similitudes entre l'aspect de la substance blanche lésée expérimentalement dans le cerveau de la souris-modèle et celui du cerveau du prématuré humain atteint de LPV.

De nouvelles investigations sont maintenant nécessaires pour déterminer si la mélatonine est capable d'induire une protection des neurones identique chez le prématuré et chez le souriceau-modèle.

> Pour en savoir plus

- **Source**

« Melatonergic neuroprotection of the murine periventricular white matter against neonatal excitotoxic challenge »

Isabelle Husson¹, Bettina Mesples¹, Pierre Bac², Joseph Vamecq¹, Philippe Evrard¹, Pierre Gressens¹

¹ Equipe Inserm 9935, service de neuropédiatrie, Hôpital Robert-Debré, Paris, France

² Laboratoire de neuropharmacologie, UFR de Pharmacie, Chatenay-Malabry, France

Annals of Neurology, janvier 2002 ; 51, pp82-91

- **Contact chercheur**

Pierre Gressens

Equipe Inserm 9935 « développement du néocortex, environnement fœtal et conséquences fonctionnelles postnatales »

Tél : 01 40 03 47 83/01 40 03 19 33

Fax : 01 40 03 47 74

Mél : gressens@idf.inserm.fr

