

Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : perspectives thérapeutiques

par Béatrice Guardiola-Lemaitre

Servier Monde, 22, rue Garnier, 92578 Neuilly-sur-Seine Cedex. Tél. : 01 55 72 68 09. Fax : 01 55 72 31 01.
E-mail : beatrice.guardiola@fr.netgrs.com

Reçu le 16 janvier 2007

RÉSUMÉ

La mélatonine, neurohormone chronobiotique sécrétée par la glande pinéale pendant la nuit, régule les rythmes biologiques circadiens et saisonniers. Physiologiquement, la mélatonine module l'alternance veille/sommeil, le cycle de la température corporelle et de la sécrétion du cortisol ainsi que de nombreuses fonctions immunitaires, endocriniennes et métaboliques.

Une dysrégulation de la sécrétion endogène de la mélatonine est observée au cours des états dépressifs, en parallèle à une altération du sommeil et du cycle nyctéméral de la température et de la sécrétion de cortisol, ces troubles étant corrigés par les médicaments antidépresseurs et par l'administration exogène de mélatonine. Une dysrégulation de la sécrétion de la mélatonine est également observée chez les sujets obèses.

L'implication de la mélatonine dans ces états pathologiques a motivé la recherche d'analogues exprimant de manière élective ses propriétés antidépressives et de régulation du poids.

L'agoniste S 20098, ou agomélatine, a fait la preuve d'une activité antidépressive et anxiolytique puissante dans les études précliniques, et qui a été confirmée dans les études cliniques portant sur des patients atteints de dépression sévère.

L'antagoniste S 20928 a limité la prise de poids saisonnière dans un modèle de rongeur hibernant.

En conclusion, les agonistes et les antagonistes mélatoninergiques apparaissent comme une voie intéressante pour la recherche de médicaments innovants pour le traitement de la dépression et de l'obésité, problèmes majeurs de santé publique.

SUMMARY Melatoninergic receptor agonists and antagonists: therapeutic perspectives

The chronobiotic neurohormone melatonin, synthesized in the pineal gland during darkness periods governs the circadian and seasonal biological rhythms. Physiologically, melatonin regulates the sleep/activity alternance, together with the circadian cycle of body temperature and cortisol secretion, and influences various immune, endocrine and metabolic functions.

Dysfunction of the endogenous melatonin secretion is associated with mood and behavioral disorders including body weight. Patients with severe depression exhibit desynchronized and reduced melatonin secretion, in parallel with marked sleep disturbances whereas exogenous melatonin administration and antidepressive drugs restore melatonin secretion. A dysregulated melatonin secretion is also observed in

obese subjects. Implication of melatonin in these disorders stimulated the search for melatonin analogues with enhanced antidepressive and body weight control effects.

The melatoninergic agonist S 20098, or agomelatin, disclosed a potent antidepressive and anxiolytic activity in preclinical studies, which was confirmed in clinical trials in patients with major depression.

The antagonist S 20928 was shown to limit seasonal weight gain in an hibernating rodent model.

Thus, development of melatoninergic agonists and antagonists appear as an innovative approach in the treatment of depression and obesity, two major public health problems.

INTRODUCTION

La mélatonine, ou 5-méthoxy-N-acétyltryptamine, a été isolée à partir de la glande pinéale (Lerner *et al.*, 1958). Elle est synthétisée à partir de la sérotonine dans la glande

pinéale, située chez l'Homme dans la partie haute du mésencéphale. La sérotonine est d'abord acétylée par l'arylalkylamine N-acétyltransférase (NAT) donnant la N-acétylsérotonine (NAS), elle-même méthylée par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) en 5-

méthylxy-N-acétyltryptamine ou mélatonine (Klein & Weller, 1970). Ces deux enzymes, toutes deux clonées chez l'Homme, sont spécifiques de cette voie de synthèse. Chez les espèces diurnes (Homme) ou nocturnes (Rat), la mélatonine est toujours sécrétée durant la période d'obscurité. La noradrénaline stimule les récepteurs β -1 adrénergiques présents sur les pinéaloctes, produisant une stimulation de l'activité de la NAT, *via* une augmentation d'AMP cyclique (AMPC), suivie rapidement d'une libération de mélatonine dans la circulation systémique.

La lumière a un effet inhibiteur sur la synthèse de la mélatonine. Les informations lumineuses perçues au niveau de la rétine sont transmises directement aux noyaux suprachiasmatiques (NSC), l'horloge biologique située au niveau de l'hypothalamus, puis par une voie multisynaptique (impliquant la moelle épinière et les ganglions sympathiques) à l'épiphyse. La noradrénaline n'est alors plus libérée et la synthèse de mélatonine s'arrête rapidement. De nombreuses autres sources de synthèse existent également en périphérie, telles que la rétine, la glande de Harder (chez le Rat), le tractus digestif, les plaquettes sanguines (Launay *et al.*, 1980), etc. Chez l'Homme, durant une période donnée, le profil plasmatique circadien de la mélatonine est stable pour un même individu mais les différences inter-individuelles sont importantes.

Les concentrations plasmatiques nocturnes, mesurées par radioimmunologie (Lemaître & Hartmann, 1980) ou chromatographie couplée à la spectrométrie de masse, varient entre 30 et 200 pg/ml avec un pic nocturne vers 2 heures du matin. La mélatonine présente une demi-vie d'environ 20 minutes. Son métabolite majeur est la 6-sulfatoxy-mélatonine, qui se retrouve dans les urines et peut être dosée. La mélatonine est transportée dans le plasma par l'albumine sérique. La synthèse de la mélatonine étant dépendante de l'exposition à la lumière ou à l'obscurité, la durée de sa synthèse nocturne varie en fonction de la longueur des jours et des nuits, qui elle-même varie avec les saisons. C'est ainsi que la durée de sécrétion est plus courte en été et plus longue en hiver. Chez l'Homme comme chez l'animal, ses concentrations diminuent avec l'âge (Lemaître *et al.*, 1981 ; Laitinen *et al.*, 1992 ; Touitou *et al.*, 1998).

L'action de la mélatonine s'exerce au niveau central, principalement par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les membranes cellulaires du noyau suprachiasmatique (NSC) qui contient l'horloge biologique de l'organisme (Perreau-Lenz *et al.*, 2003).

La mélatonine présente deux types d'activités :

- Une activité sur les rythmes saisonniers en particulier chez les animaux hibernants chez lesquels la durée d'exposition au pic de mélatonine entraîne des changements dans les fonctions physiologiques (sexualité, reproduction, hibernation) (Masson-Pévet *et al.*, 1994).

- Une activité sur les rythmes circadiens en particulier le rythme d'activité veille/sommeil. Cette activité s'effectue par un rétro-contôle au niveau des récepteurs mélatoninergiques situés sur le NSC (Buijs & Kalsbeek, 2001) (Fig. 1).

De nombreuses fonctions biologiques et comportementales présentent des oscillations circadiennes com-

mandées par l'horloge biologique centrale située dans le NSC, telles que la sécrétion du cortisol, de l'hormone lutéinisante et de la mélatonine et des rythmes circadiens de la température corporelle, de la prise alimentaire et de l'alternance veille/sommeil (Buijs & Kalsbeek, 2001).

La mélatonine administrée par voie exogène est également capable de ré-entraîner le rythme veille/sommeil par l'intermédiaire des récepteurs mélatoninergiques (Pitrosky *et al.*, 1999).

Il existe trois types de récepteurs à la mélatonine MT1, MT2 et MT3. Seuls les récepteurs MT1 et MT2 sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à l'AMP cyclique et au calcium. Le récepteur MT2 est également couplé au GMP cyclique (Dubocovich *et al.*, 1998 ; Reppert, 1997). Le récepteur non membranaire MT3 (Nosjean *et al.*, 2000) appartenant à la famille des quinones réductases a été plus récemment identifié et fait l'objet de l'exposé de J. Boutin (voir cet ouvrage, p. 97).

Plus de 130 structures portant des récepteurs à la mélatonine ont été identifiées chez les Mammifères. La plupart sont localisés dans le système nerveux central, ce qui témoigne de l'importance de la mélatonine sur son fonctionnement (Morgan *et al.*, 1994).

La mélatonine joue un rôle fondamental dans la régulation des rythmes activité/repos. Chez l'Homme, l'administration exogène de mélatonine le soir, à la transition lumière/obscurité (L:O), avance en particulier le pic de sécrétion du cortisol endogène (Rajaratnam *et al.*, 2003).

Chez l'animal, la mélatonine agit comme un « chronobiotique » ou un resynchronisateur. Chez le Rat initialement soumis à un rythme lumière/obscurité 12 h/12 h puis plongé dans l'obscurité totale pendant plusieurs jours, le rythme d'activité locomotrice et de repos passe en « libre cours », c'est-à-dire que le début de la phase d'activité se décale chaque jour de quelques minutes. L'administration exogène de mélatonine à heure fixe permet de resynchroniser le rythme d'activité, comme il l'était antérieurement dans un rythme L:O 12 :12.

L'implication de la mélatonine a été particulièrement mise en évidence dans la dépression et l'obésité, ce qui a motivé la recherche d'agonistes et d'antagonistes exprimant électivement une action antidépressive et de régulation pondérale.

RECHERCHE D'AGONISTES MÉLATONINERGIQUES PRÉSENTANT DES PROPRIÉTÉS ANTIDÉPRESSIVES

La dépression est la maladie psychiatrique la plus répandue dans le monde (Kessler, 2003). Elle constitue la première cause de suicide notamment chez les adolescents (Mc Keown, 2006).

Implication de la mélatonine dans la dépression

La dépression majeure est caractérisée par des troubles de l'humeur. Elle est associée à une altération des

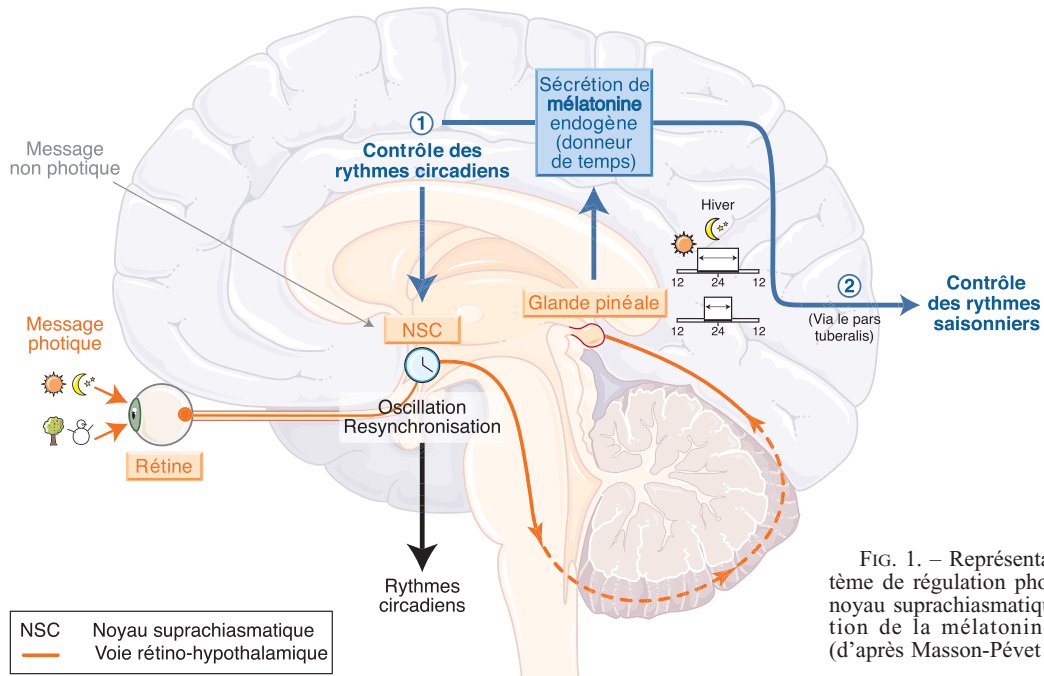


FIG. 1. – Représentation schématique du système de régulation photique et non photique du noyau suprachiasmatique (NSC) et de la régulation de la mélatonine chez les mammifères (d'après Masson-Pévet *et al.*, 1994).

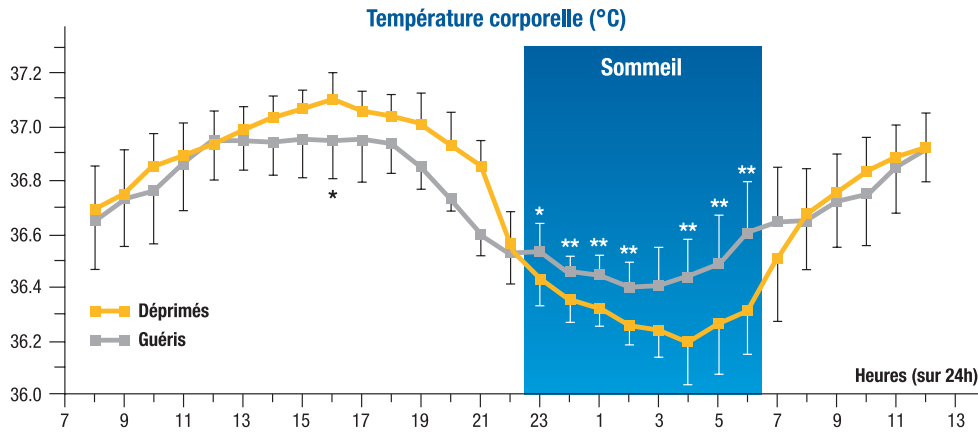


FIG. 2. – Variation circadienne de la température corporelle chez les patients déprimés et guéris (d'après Souëtre *et al.*, 1998).

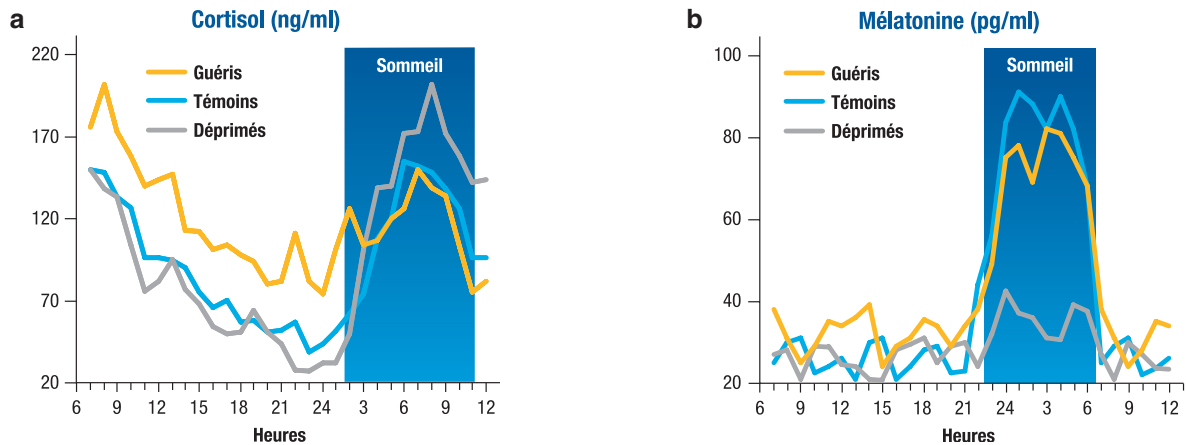


FIG. 3. – Variation circadienne des taux plasmatiques de cortisol (a) et de mélatonine (b) en fonction de l'état clinique du patient.

rythmes biologiques – principalement circadiens – et, tout particulièrement, du rythme veille/sommeil (Benca *et al.*, 1992), une insomnie étant rapportée par la quasi-totalité des patients (Thase, 2000).

L'humeur dépressive présente des variations au cours de la journée : on observe généralement une aggravation matinale des idées dépressives et de la douleur morale.

Chez les sujets déprimés, le rythme circadien de la sécrétion du cortisol et de la température corporelle est profondément altéré, avec des pics décalés et une baisse nocturne moins marquée que chez les sujets normaux, tandis que le pic de sécrétion nocturne de la mélatonine est considérablement plus faible que chez les témoins. L'amplitude et la phase de ces rythmes sont restaurées après guérison de la dépression et sous l'effet des antidépresseurs (Souëtre *et al.*, 1998) (Figs 2 et 3).

La sécrétion circadienne de la mélatonine est altérée chez les patients déprimés, chez qui l'on observe une avance de phase de son pic de sécrétion et une diminution de son amplitude. Plusieurs approches thérapeutiques permettent de restituer un rythme de sécrétion normal chez les patients déprimés :

- la photothérapie administrée durant des périodes appropriées dans la journée stimule la sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale via la stimulation de la rétine puis du nerf optique jusqu'au NSC (Wirz-Justice *et al.*, 2003) ;

- les antidépresseurs restaurent la sécrétion normale de la mélatonine (Souëtre *et al.*, 1998) (Fig. 2).

La mélatonine agit par l'intermédiaire des récepteurs MT1 et MT2 dont la densité au niveau du NSC est particulièrement élevée (voir cet ouvrage : Schuster-Klein C., p. 85). Il a été récemment montré que des souris mutantes déficientes en récepteurs MT1 présentaient un comportement de type dépressif suggérant que ce récepteur pourrait être impliqué dans les comportements (Weil *et al.*, 2006).

Ces raisons ont conduit à rechercher des agonistes des récepteurs mélatoninergiques exprimant une activité antidépressive et anxiolytique (Guardiola-Lemaître, 1994).

Stratégie pour la synthèse d'agonistes des récepteurs mélatoninergiques et sélection de l'agomélatine

Dans le processus d'innovation thérapeutique, le premier temps consiste à découvrir un composé « chef de file », c'est à dire un composé présentant l'intérêt pharmacologique recherché et une structure qualifiée de prototype à partir de laquelle il sera possible de développer d'autres ligands. L'étape suivante consiste à modifier de façon rationnelle les principales caractéristiques structurales de ce composé, de manière à identifier les relations structure-activité propres à la série chimique choisie, optimiser les propriétés du chef de file et définir le(s) pharmacophore(s) pour aboutir à un candidat qui puisse devenir un médicament (Lesieur *et al.*, 1998).

La mélatonine répond chimiquement aux critères requis pour un « chef de file » et elle peut constituer un prototype pertinent. Toutefois, son intérêt thérapeutique

se trouve limité par un certain nombre d'inconvénients : inactivation métabolique intense et rapide lui conférant une mauvaise biodisponibilité *per os*, grandes variations inter-individuelles et demi-vie très brève, absence de brevetabilité.

Ces raisons justifient la conception et la synthèse d'analogues optimisés et spécifiques des différents sous-types de récepteurs à la mélatonine pour élucider leur mécanisme d'action et leurs rôles (Yous *et al.*, 1992 ; Lesieur *et al.*, 1998). Le S20098, ou agomélatine, a été identifié comme chef de file de l'ensemble des composés synthétisés.

L'affinité de l'agomélatine pour les récepteurs MT1 et MT2 a été évaluée par la technique de liaison en quantifiant leur pouvoir de déplacer la 2-[¹²⁵I]iodomélatonine de ses sites de liaison dans des préparations membranaires de *pars tuberalis* de mouton puis sur des récepteurs humains clonés. Les résultats exprimés en IC₅₀ (M) ont montré une affinité de 1,3.10⁻¹⁰ M pour le récepteur MT1 et de 4,7.10⁻¹⁰ M pour le récepteur MT2. Par ailleurs, l'agomélatine a été testée sur plus de 80 autres sites de liaison : l'absence de liaison sur ces sites atteste de sa sélectivité et sa spécificité. Seule une activité sur le récepteur 5HT_{2C} a été notée (IC₅₀ = 2.7.10⁻⁷).

L'activité agoniste de l'agomélatine a été déterminée sur des cellules de *pars tuberalis* de mouton par la mesure de son effet inhibiteur sur la production d'AMPc induite par la forskoline (activatrice de l'adénylyl cyclase) (Morgan *et al.*, 1994). Sa fonctionnalité a été testée en mesurant l'activité de décharge de neurones du noyau suprachiasmatique. L'agomélatine à la concentration de 10⁻⁷ M a montré une activité supérieure à celle de la mélatonine (10⁻⁷ M) pour diminuer la décharge neuronale (Ying *et al.*, 1996).

Validation préclinique du concept

En terme d'innovation thérapeutique, la difficulté réside en la démonstration, dans un modèle animal pertinent, de l'activité d'une molécule candidate à un développement clinique.

Pour ce faire, l'agomélatine a été testée dans des modèles animaux (le plus souvent murins) chez lesquels une perturbation de la synthèse de mélatonine (obtenue par une situation de désynchronisation provoquée par des modifications de l'exposition à la lumière) induit des troubles du sommeil ou du comportement.

ACTIVITÉ CHRONOBIOTIQUE – RÉGULATION DES RYTHMES VEILLE/SOMMEIL

L'*American Psychiatric Association* a classé les troubles du sommeil liés à une perturbation des rythmes circadiens en quatre catégories qui incluent des syndromes bien spécifiques : les troubles du sommeil induits par des décalages de phase, par le « jet lag », par le travail posté et par les troubles veille/sommeil. Des modèles animaux, mis au point par Armstrong et Redman (Armstrong & Redman, 1993), ont permis de reproduire, au moins partiellement, les altérations du rythme circadien veille/som-

meil observées en pathologie humaine. Dans ces modèles, la mélatonine et l'agomélatine ont pu corriger les altérations et restaurer les rythmes circadiens.

Syndrome de retard de phase et modèle de libre cours

Le syndrome dit de retard de phase est caractérisé par un retard endogène du cycle sommeil/éveil, le plus souvent dû à des problèmes de « vie sociale ». Les patients ont un cycle sommeil/éveil normal mais leur endormissement est tardif (vers trois heures du matin) et leur réveil aux alentours de 11 heures du matin. Ils sont incapables d'avancer leur phase d'endormissement par eux-mêmes.

Un modèle animal de ce syndrome, dit de « libre cours », a été développé. Les rats sont d'abord habitués à un cycle 12:12 L/O (12 h lumière/12 h obscurité) jusqu'à ce qu'une stabilité dans les rythmes entraînés soit établie. L'activité locomotrice et la température corporelle sont enregistrées par transmetteurs implantés sous anesthésie. Les rats sont ensuite maintenus dans l'obscurité complète et permanente. Dès que le rythme de libre cours est bien établi, les rats reçoivent tous les jours et à la même heure l'agomélatine (100 µg/kg – IP) ou le solvant (DMSO). L'agomélatine ré-entraîne l'activité locomotrice ainsi que la température corporelle chez tous les rats traités lorsque l'injection coïncide avec le début de l'activité locomotrice. Le même effet est observé avec la mélatonine, tandis que le véhicule n'a aucun effet (Armstrong *et al.*, 1993). L'effet de ré-entraînement sur l'activité locomotrice est dose-dépendant (Martinet *et al.*, 1996).

Dans un autre modèle de retard de phase, les rats sont maintenus dans l'obscurité en continu et en condition de libre cours pendant plusieurs mois. Après être revenus au cycle 12 :12 LO, quelques animaux montrent des signes de retard du début d'activité après le début de la nuit, laissant apparaître un retard de phase. Les animaux présentant un retard de phase important sont sélectionnés pour participer aux expériences. La stabilité du retard de phase est suivie pendant au moins 23 jours. L'injection de mélatonine (1 mg/kg – SC), une demi-heure avant la tombée de la nuit pendant 9 jours est suivie d'une resynchronisation progressive de l'activité locomotrice qui coïncide avec l'apparition de l'obscurité (Redman & Guardiola-Lemaître, 1993).

Syndrome d'avance de phase

Le syndrome d'avance de phase du sommeil est caractérisé par une avance de l'heure d'endormissement ainsi que de l'éveil. Il est symétrique à celui décrit précédemment mais en sens inverse et beaucoup plus rare. Cette activité est testée sur le modèle d'avance de phase de 8 h. Les rats habitués à un cycle 12 :12 LD sont soumis à une avance de 8 h du cycle LD. La mélatonine ou l'agomélatine est injectée avant le début de la nuit durant plusieurs jours suivant l'avance. Les rats témoins recevant le solvant se ré-entraînent en retardant leur rythme d'activité, tandis que la mélatonine (1 mg/kg – IP) et l'agomélatine (1 mg/kg – IP) ré-entraînent en faisant avancer leur rythme. L'effet de l'ago-

mélatine est dose-dépendant avec 100 % de ré-entraînement à 100 µg/kg et exige 7 jours de traitement pour obtenir un ré-entraînement total (Redman & Guardiola-Lemaître, 1993).

ACTIVITÉ ANTIDÉPRESSIVE

L'activité antidépressive de l'agomélatine a été établie dans une batterie de tests comportementaux validés expérimentalement et reconnus comme étant représentatifs de la dépression.

Ces « dépressions » sont induites chez le rat ou la souris par : un stress administré chroniquement, un désespoir lors d'une nage forcée, une résignation acquise, un stimulus aversif lumineux, une bulbectomie olfactive.

Le stress chronique est considéré comme le plus significatif, car fondé sur la perte de l'hédonisme traduite par la perte d'appétence pour une solution de sucrose chez les animaux soumis de manière répétée à des changements de rythme de vie soudains et irréguliers.

Dans ces différents tests, l'agomélatine à la dose moyenne de 10 mg/kg s'est montrée aussi efficace que l'imipramine ou la fluoxétine (molécules antidépressives de référence) à la même dose (Overstreet *et al.*, 1998 ; Bertaina-Anglade *et al.*, 2002 ; Papp *et al.*, 2003 ; Bourin *et al.*, 2004). La capacité de l'agomélatine à restaurer l'appétence des rats pour le sucrose a été identique qu'elle soit administrée le matin ou le soir alors que la mélatonine, même à une dose plus élevée (50 mg/kg), n'avait qu'une action partielle et uniquement en administration vespérale. De plus, les effets observés après administration le soir étaient inhibés par le S22153 (antagoniste des récepteurs MT1/MT2) pour les deux molécules, ce qui indique que l'effet anti-dépresseur de l'agomélatine est lié dans ce cas à son action mélatonergique. En revanche, les effets observés après administration matinale de l'agomélatine n'étaient pas inhibés par le S22153, ce qui suggère que l'effet antidépresseur matinal dépendrait de son activité antagoniste des récepteurs 5HT2C (Bourin *et al.*, 2004), cette dernière action venant renforcer l'activité mélatonergique.

ACTIVITÉ BIOCHIMIQUE DE L'AGOMÉLATINE SUR LES NEUROTRANSMETTEURS

L'agomélatine augmente de manière dose-dépendante (2,5-80 mg/kg) la concentration de dopamine et la noradrénaline (mesurée par microdialyse) dans le cortex frontal du rat. En revanche, cette augmentation n'apparaît pas dans le noyau *accumbens* et le *striatum*. L'agomélatine n'affecte pas la libération de sérotonine, contrairement aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Millan *et al.*, 2003).

Au total, l'agomélatine apparaît comme un agoniste puissant des récepteurs mélatonergiques de type MT1 et MT2 avec des propriétés antagonistes 5HT2C.

L'agomélatine resynchronise les rythmes veille/sommeil altérés dans différents modèles animaux murins et présente une activité antidépressive dans des modèles animaux pertinents et prédictifs. Elle accroît la libération

de dopamine et de noradrénaline (mais non de sérotonine) dans le cortex frontal du rat, se distinguant ainsi des antidépresseurs de type inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine.

Validation clinique de l'effet antidépresseur et anxiolytique de l'agomélatine

Les études de phase I, conduites chez des volontaires sains, ont montré que la dose maximale tolérable par voie orale, tant en prise unique qu'à doses répétées, est de 800 mg/jour, soit plus de 15 fois supérieure à la plus forte dose utilisée en thérapeutique (50 mg/jour). Au terme de 4 mois à cette dose, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le taux plasmatique des hormones hypophyso-gonadiques par comparaison avec les sujets ayant reçu le placebo.

L'efficacité antidépressive a été établie par une étude de phase II multicentrique, randomisée, en double-insu, portant sur 711 patients atteints d'un épisode dépressif majeur (Loo *et al.*, 2002). L'efficacité antidépressive de l'agomélatine à la dose de 25 mg/jour, jugée par les scores de dépression de Hamilton (HAM-D) et de Montgomery-Asberg (MADRS), a été significativement supérieure à celle du placebo et égale à celle de la paroxétine à la dose de 20 mg/jour. Il en était de même pour l'effet anxiolytique. L'incidence des effets indésirables a été faible, analogue à celle observée avec le placebo et inférieure à celle observée avec la paroxétine.

Une étude randomisée portant sur 328 patients atteints de dépression majeure a montré que l'efficacité antidépressive et anxiolytique de l'agomélatine (25-50 mg/jour) était égale à celle de la venlafaxine (75-150 mg/jour), l'amélioration des troubles du sommeil étant plus précoce et plus complète avec l'agomélatine (Guilleminaut *et al.*, 2005).

Fait intéressant, l'agomélatine s'est révélée particulièrement efficace dans les états dépressifs les plus sévères, la diminution du score HAM-D étant d'autant plus forte que ce score était initialement plus élevé (Kennedy & Emsley, 2006; Montgomery *et al.*, 2006; Pjrek *et al.*, 2006). Il est à noter que l'effet antidépresseur de l'agomélatine est indépendant de ses effets sur le sommeil et sur l'anxiété.

Les études de phase II et de phase III (portant sur plus de 3 000 patients) ont montré des avantages propres de l'agomélatine chez les sujets déprimés (Mocaer *et al.*, 2005; Rouillon, 2006), notamment :

- un délai de réponse antidépressive très court, obtenu en 2 semaines ;
- un effet anxiolytique puissant sans psychostimulation associée ;
- une absence de syndrome de sevrage après arrêt brusque (Montgomery *et al.*, 2004) ;
- une amélioration précoce et marquée des troubles du sommeil (facilitation de l'endormissement et amélioration de la qualité du sommeil) sans somnolence diurne ;
- une tolérance particulièrement bonne avec, notamment, respect des fonctions sexuelles.

RECHERCHE D'ANTAGONISTES MÉLATONINÉRIQUES ACTIFS DANS UN MODÈLE D'OBÉSITÉ SAISONNIÈRE

L'obésité pose un problème de plus en plus préoccupant dans tous les pays occidentaux, en raison de sa prévalence croissante (Mokdad *et al.*, 1999; Hedley *et al.*, 2004) et de la surmortalité qu'elle entraîne (Flegal *et al.*, 2005).

Implication de la mélatonine dans l'obésité

Chez l'Homme, les études épidémiologiques menées à ce jour ont montré une association entre obésité et mélatonine circulante.

Une perturbation du rythme de sécrétion de la mélatonine caractérisée soit par une suppression de la rythmicité circadienne (liée notamment à l'augmentation du taux de mélatonine le jour), soit par un décalage de phase (pic de sécrétion nocturne plus tardif) est également observée dans tous les types d'obésité, les décalages de phase du rythme de mélatonine étant plus fréquemment rencontrés dans les obésités de type androïde que dans celles de type gynoïde où le rythme est supprimé. La perturbation du rythme de mélatonine s'accompagne chez les obèses d'une désynchronisation interne des rythmes hormonaux et neuroendocriniens (prolactine, ACTH, LH, oestradiol, cortisol, hormone de croissance) (Ostrowska *et al.*, 1996; Ferrari *et al.*, 1990; Ferrari *et al.*, 1997) et la photothérapie s'est avérée aussi avoir un effet favorable chez des femmes obèses (Bylesjo *et al.*, 1996).

Chez les animaux dits « non photopériodiques », aux fonctions physiologiques non régulées par les variations de durée d'exposition à la lumière, la mélatonine rétablit la balance énergétique lorsque celle-ci est perturbée. Chez le rat rendu obèse par un régime hypercalorique, la mélatonine réduit le gain de poids et la graisse viscérale, et diminue les taux circulants de glucose, de leptine et de triglycérides sans affecter la prise alimentaire (Prunet-Marcassus *et al.*, 2003). Chez l'animal, les études de pharmacologie ont donc montré le rôle des récepteurs mélatoninergiques de type MT₁/MT₂ comme cibles régulatrices des modifications de prise de poids.

Antagonistes

Le S20928 est un antagoniste spécifique des récepteurs MT₁ et MT₂. Son affinité (IC₅₀) a été mesurée par le déplacement de la 2-¹²⁵Iodo-mélatonine sur des cultures cellulaires (systèmes recombinants exprimant la protéine humaine du récepteur dans des cellules CHO). L'IC₅₀ est respectivement de 106 nM sur MT₁ et 103 nM sur MT₂.

Le S20304 est un agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂. Son affinité a été mesurée par la même technique, l'IC₅₀ est respectivement de 0,76 nM sur MT₁ et 0,57 nM sur MT₂ (Howell *et al.*, 1994; Masson-Pévet *et al.*, 1998, données non publiées).

Le S20928 et le S20304 ne présentent pas d'affinités sur 80 autres sites de liaison, montrant ainsi leur spécificité.

Validation préclinique du concept

Chez les animaux « photopériodiques » hibernants, tels que le Hamster sibérien (Bartness *et al.*, 2002) et le Lérot, le poids augmente naturellement à l'approche de l'hiver avec le raccourcissement des jours et l'allongement des nuits afin d'augmenter les réserves énergétiques permettant de survivre à la période d'hibernation. Ce modèle d'obésité saisonnière, également observée chez l'Homme a été choisi, pour étudier les effets d'un agoniste mélatoninergique, le S20304 et d'un antagoniste, le S20928, en administration chronique et dans des conditions de photopériode naturelle. Les études ont commencé au mois de juillet lorsque la durée de la nuit commence à s'allonger. Le but était d'augmenter pharmacologiquement la durée d'exposition des récepteurs mélatoninergiques à un ligand et de mimer ainsi des nuits longues en traitant les animaux deux heures avant la tombée de la nuit avec l'agoniste. L'antagoniste a été administré avec le même horaire mais cette fois dans le but de soustraire les récepteurs mélatoninergiques à l'exposition prolongée à la mélatonine endogène et de mimer ainsi en septembre des nuits de juillet. Deux groupes de lérots maintenus en conditions de lumière artificielle, l'un de type jours courts (L/O 6:18), l'autre de jours longs (L/O 16:8), ont été inclus dans le protocole.

Les lérots (dont le poids est voisin de 110 g au début de l'expérimentation) maintenus en conditions de photopériode naturelle ont présenté une augmentation de leurs poids corporel ($\Delta P = 36$ g) aux mois d'août/septembre. Une telle augmentation de poids corporel n'était plus observée chez les animaux traités par l'antagoniste S20928 à 5 mg/kg ($\Delta P = 19$ g) et 20 mg/kg ($\Delta P = 14$ g) et chez le groupe maintenu en jours longs ($\Delta P = 6,8$ g). Le traitement par l'agoniste S20304 à dose élevée (10 mg/kg) a avancé (de 3 semaines) et augmenté ($\Delta P = 55$ g) la prise de poids. Les effets ont aussi été observés chez les lérots maintenus en jours courts. Le traitement par l'agoniste S20304 à faible dose (1 mg/kg) n'a pas modifié la prise de poids, mais a augmenté la prise alimentaire et diminué le métabolisme basal. En revanche, l'antagoniste, S20928 (10 mg/kg voie IP) a stimulé significativement (+ 27 %) le métabolisme basal du lérot mesuré par consommation d'oxygène au repos tandis que la mélatonine et l'agoniste S20304 aux mêmes doses n'ont pas eu d'effet significatif (Le Gouic *et al.*, 1996).

CONCLUSION

La mélatonine exerce un rôle majeur dans la synchronisation des rythmes biologiques circadiens et saisonniers. Sa sécrétion endogène est altérée dans des maladies associées à une désynchronisation des rythmes biologiques telles que la dépression et l'obésité. L'implication de la mélatonine dans ces états pathologiques a suscité la recherche d'agonistes et d'antagonistes mélatoninergiques d'intérêt thérapeutique. L'agomélatine, agoniste mélatoninergique de haute affinité et doté d'une composante antagoniste 5HT_{2C}, a fait la preuve d'une

activité antidépressive et anxiolytique puissante qui a conduit à son développement en thérapeutique humaine. Les anomalies de la sécrétion endogène de la mélatonine apparaissent ainsi comme des cibles thérapeutiques potentielles pour l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes mélatoninergiques.

Remerciements. – L'auteur tient à remercier Mme Nathalie DEVALLAN pour son assistance dans la préparation de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- Armstrong S. M. & Redman J. R., Melatonin and circadian rhythmicity. In *Melatonin: biosynthesis, physiological effects and clinical applications*, Yu H.S. & Reiter R.J. (eds.), 1993, CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 187-224.
- Armstrong S. M., McNulty O. M., Redman J. R., & Guardiola-Lemaitre B., Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1993, 46, 45-49.
- Bartness T. J., Demas G. E. & Song C. K., Seasonal changes in adiposity: the roles of the photoperiod, melatonin and other hormones, and sympathetic nervous system. *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 2002, 227, 36-76.
- Benca R. M., Obermeyer W. H., Thisted R. A. & Gillin J. C., Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 651-668.
- Bertaina-Anglade V., Mocaer E. & Drieu La Rochelle C., Antidepressant-like action of S20098 (agomélatine) in the learned helplessness test. *J. Neuropsychopharmacol.*, 2002, 6, suppl. 1, S65.
- Bourin M., Mocaer E. & Porsolt R., Antidepressant-like activity of S20098 (agomélatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J. Psychiatry neurosci.*, 2004, 29, 126-133.
- Buijs R. M. & Kalsbeek A., Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2001, 2, 521-526.
- Bylesjo E. I., Boman K. & Wetterberg L., Obesity treated with phototherapy: four case studies. *Int. J. Eat Disord.*, 1996, 20, 443-446.
- Dubocovich M. L., Cardinali D. P., Guardiola-Lemaitre B., Hagan R. M., Krause D. N., Sugden D. *et al.*, Melatonin receptors 1998. In *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*, Girdlestone D. (ed.), IUPHAR Media, London, pp. 188-193.
- Ferrari E., Magri F., Pontiggia B., Rondanelli M., Fioravanti M., Solerte S. B. & Severgnini S., Circadian neuroendocrine functions in disorders of eating behavior. *Eat Weight Disord.*, 1997, 2, 196-202.
- Ferrari E., Fraschini F. & Brambilla F., Hormonal circadian rhythms in eating disorders. *Biol. Psychiatry*, 1990, 27, 1007-1020.
- Flegal K. M., Graubard B. I., Williamson D. F. & Gail M. H., Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 2005, 293, 1861-1867.
- Guardiola-Lemaitre B., Melatonin agonists/antagonist: from the receptor to the therapeutic application. *Adv. In Pineal Research*, 1994, 8. Morten Moller & Paul Pévet (eds). John Libbey & Company Ltd. pp. 333-348.
- Guardiola-Lemaitre B. J., Lenègre A. & Porsolt R., Combined effects of diazepam and melatonin in two tests for anxiolytic activity in the mouse. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1992, 41, 405-408.
- Guillemainault C., Efficacy of Agomélatine versus Venlafaxine on

- subjective sleep of patients with major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2005, 15, S419.
- Hedley A. A., Ogden C. L., Johnson C. L., Carroll M. D., Curtin L. R. & Flegal K. M., Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*, 2004, 291, 2847-2850.
- Howell H. E., Guardiola B., Renard P. & Morgan P. J., Naphtalenic ligands reveal melatonin binding site heterogeneity. *Endocrine*, 1994, 2, 979-988.
- Kennedy S. H. & Emsley R., Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2006, 16, 93-100.
- Kessler R. C., Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., Merikangas K. R., Rush A. J., Walters E. E. & Wang P. S., The epidemiology of major depressive disorder: results from the national Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003, 289, 3095-3105.
- Klein D. C. & Weller J. L., Indole metabolism in the pineal gland: a circadian rhythm in N-acetyltransferase. *Science*, 1970, 169, 1093-1095.
- Laitinen J. T., Viswanathan M., Vakkuri O. & Saavedra J. M., Differential regulation of the rat melatonin receptors: selective age-associated decline and lack of melatonin-induced changes. *Endocrinology*, 1992, 130, 2139-2144.
- Launay J. M., Lemaître B. J., Dreux C., Hartmann L. & Da Prada M., Melatonin synthesis by rabbit platelets. *Life Sci.*, 1982, 31, 1487-1494.
- Le Gouic S., Delagrangé P., Atgie C., Nibbelink M., Hanoun N., Casteilla L., Renard P., Lesieur D., Guardiola-Lemaître B. & Ambid L., Effects of both a melatonin agonist and antagonist on seasonal changes in body mass and energy intake in the Garden Dormouse. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996, 20, 661-667.
- Lemaître B. J. & Hartmann J., Preparation of anti-melatonin antibodies and antigenic properties of the molecule. *J. Immunol. Methods*, 32, 339-347.
- Lemaître B. J., Bouille J. & Hartmann J., Variations of urinary melatonin excretion in humans during the first 30 years of life. *Clin. Chim. Acta*, 1981, 110, 77-82.
- Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee T. H. & Mori W., Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2587.
- Lesieur D., Leclerc V., Chavatte P., Marot C., Renard P. & Guardiola-Lemaître B., La mélatonine, prototype pertinent pour l'innovation thérapeutique. *Thérapie*, 1998, 53, 429-437.
- Loo H., Hale A. & D'Haenen H., Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2002, 17, 239-247.
- Martinet L., Guardiola-Lemaître B. & Mocaer E., Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependant. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996, 54, 713-718.
- Masson-Pévet M., Recio J., Guerrero H.Y., Mocaer E., Delagrangé P., Guardiola-Lemaître B. *et al.*, Effects of two melatonin analogues, S20098 and S20928, on melatonin receptors in the pars tuberalis of the rat. *J. Pineal Res.*, 1998, 25, 172-176.
- Masson-Pévet M., Georges D., Kalsbeek A., Saboureau M., Lakhar-Ghazal N. & Pevet P., An attempt to correlate brain areas containing melatonin-binding sites with rhythmic functions: a study in five hibernator species. *Cell Tissue Res.*, 1994, 278, 97-106.
- McKeown R. E., Cuffe S. P. & Schulz R. M., US suicide rates by age group, 1970-2002: an examination of recent trends. *Am. J. Public Health*, 2006, 96, 1744-1751.
- Millan M. J., Gobert A., Lejeune F., Dekeyne A., Newman-Tancredi A., Pasteau V., Rivet J. M. & Cussac D., 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, 954-964.
- Mocaer E., Delalleau B., Bayer P. A. & de Bodinat C., Comment développer un antidépresseur au mécanisme d'action innovant : l'exemple de l'Agomelatine. *Médecine/Sciences*, 2005, 21, 888-893.
- Mokdad A. H., Serdula M. K., Dietz W. H., Bowman B. A., Marks J. S. & Koplan J. P., the spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*, 1999, 282, 1519-1522.
- Montgomery S. A., Kennedy S. H., Burrows G. D., Lejoyeux M. & Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2004, 19, 271-280.
- Morgan P. J., Barrett P., Howell E. & Helliwell R., Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem. Int.*, 1994, 24, 101-146.
- Nosjean O., Ferro M., Coge F., Beauverger M., Henlin J. M., Lefoulon F. *et al.*, Identification of melatonin-binding site MT₃ as the quinone reductase 2. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 31311-31317.
- Ostrowska Z., Buntner B., Zwirska-Korcza K., Marek B. & Nowak M., Circadian oscillation of melatonin, gonadotropins, sex hormones and SHBG in post-menopausal women showing android and gynoid type obesity. *Endocr. Regul.*, 1996, 30, 133-134.
- Overstreet D. H., Pucilowski O., Rettori M. C., Delagrangé P. & Guardiola-Lemaître B., Effects of melatonin receptor ligands on swim test immobility. *Neuroreport*, 1998, 26, 9, 249-253.
- Papp M., Gruca P., Boyer P. A. & Mocaer E., Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacol.*, 2003, 28, 694-703.
- Perreau-Lenz S., Kalsbeek A., Garidou M. L., Wortel J., Van Der Vliet J., Van Heijningen C., Simonneaux V., Pévet P. & Buijs R. M., Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *Eur. J. Neurosci.*, 2003, 17, 221-228.
- Pitrosky B., Kirsch R., Malan A., Mocaer E. & Pevet P., Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S 20098, a melatonin agonist. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, 812-828.
- Pjrek E., Winkler D., Konstantinidis A., Willeit M., Praschak-Rieder N. & Kasper S., Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology*, 2006, Dec. 15.
- Prunet-Marcassus B., Desbazeille M., Bros A., Louche K., Delagrangé P., Renard P., Casteilla L. & Penicaud L., Melatonin reduces body weight gain in Sprague-Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology*, 2003, 144, 5347-5352.
- Rajaratnam S. M., Dijk D. J., Middleton B., Stone B. M. & Arendt J., Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 4303-4309.
- Redman J. R. & Guardiola-Lemaître B., The melatonin agonist, S20098: effects on the rat circadian system. Melatonin and the pineal gland – from basic science to clinical application. Elsevier Publisher 1993. Touitou Y., Arendt J. & Pevet P., editors. pp. 127-130.
- Reppert S. M., Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J. Biol. Rhythms*, 1997, 12, 528-531.
- Rouillon F., Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2006, 21 (suppl. 1), 31-35.
- Souëtre E., Salvati E., Wehr T.A., Sack D.A., Krebs B. & Darcourt G., Twenty-four-hour profiles of body temperature

- and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, 1133-1137.
- Thase M. E., Treatment issues related to sleep and depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61, 48-50.
- Touitou Y., Bogdan A., Auzéby A. & Selmaoui B., Mélatonine et vieillissement. *Thérapie*, 1998, 53, 473-478.
- Weil Z. M., Hotchkiss A. K., Gatién M. L., Pieke-Dahl S. & Nelson R. J., Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating. *Brain Res. Bull.*, 2006, 15, 68, 425-429.
- Wirz-Justice A., Circadian disturbances in depression: therapeutic perspectives. *Medicographia*, 2003, 25, 29-36.
- Ying S. W., Rusak B., Delagrangé P., Mocaer E., Renard P. & Guardiola-Lemaître B., Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 296, 33-42.
- Yous S., Lesieur D., Andrieux J., Howell T., Morgan P., Guardiola-Lemaître B., Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *Am. J. Med. Chem.*, 1992, 35, 1484-1486.
- Agomélatine. *Drugs of the Future*, 2003, 28, 7-13.
-