

**ETUDE DES EFFETS
MELANOTROPE (MELATONINE)
ET CORTICOTROPE SUR LE
SYSTEME IMMUNITAIRE ET SUR
LE METABOLISME GLUCIDIQUE**

**GUELATTI. Med.
Abdessamed*
FRIH. Hacene*
OUALI. KHEIREDDINE
ABACI Samah***

RESUME

Le fonctionnement de la glande pinéale, organe transducteur d'informations environnementales vers le système neuro-endocrinien est soumis à un rythme circadien.

La mélatonine, est la principale neuro-hormone qui exprime ce fonctionnement. Elle est synthétisée dans les pinéalocytes après conversion de la sérotonine par l'intermédiaire de la N-acétyl-transférase, elle même soumise à une modulation photopériodique (activation en obscurité et inhibition par la lumière).

Certains auteurs ont suggéré que la mélatonine pourrait avoir un effet diabétogène. A ce titre, l'étude de l'effet de cette hormone sur le métabolisme glucidique a été longtemps sujet à des controverses, s'accordant en effet à une action hypoglycémiant et hyperinsulinique.

Dans le but d'illustrer les niveaux d'interactions de cette hormone avec l'axe neuro-immuno-corticotrope, et son impact sur le métabolisme glucidique, nous avons étudié les répercussions homéostatiques (glycémie et système immunitaire) à travers la sollicitation de deux systèmes régulateurs de l'homéostasie (glande pinéale et axe corticotrope).

ABSTRACT

The function of the pineal gland, the transducing element of environmental information to the neuro-endocrin system is under to a circadian rhythm regulation. Melatonin is the main neuro-hormon of this gland. It's synthesized in the pinealocytes, following the conversion of serotonin by N-acetyl-transferase controled by photoperiodicalalterations (induced by darkness and suppressed by light).

It has been suggested that melatonin is implicated in some diabetic disorders, and nighth also have diabetic effects.

In this aspect, the effect of melatonin in carbohydrate metabolism has been controverted for quit a long, but tends to attribute an hypoglycemic and hyperinsulinemic effect to this hormon.

The present studdy has investigated the possible interactions between melatonin secretion and the neuro-immunocorticotrop system and their subsequent effect on carbohydrate metabolism.

INTRODUCTION

Le diabète insulino-dépendant résulte de la destruction auto-immune du potentiel insulinosécréteur chez des individus génétiquement prédisposés suite à la sollicitation (du système neuro-endocrinien et/ou immunitaire) par un stress neurotrope et /ou systémique (RATNER *et al.*, 1995). On peut admettre, dans ce cas, qu'une mauvaise riposte de l'organisme vis à vis des agressions (stress) s'est manifestée d'une part par un déséquilibre au niveau de la coopération/régulation du système immunitaire, et d'autre part, par un contrôle défectueux de la régulation insulinique (SCRIBNER *et al.*, 1993).

Il est connu depuis longtemps que l'essentiel de la régulation glycémique est assuré par l'insuline et le glucagon. Cependant de nombreuses influences neuro-endocriniennes (hormones du système énergétique : catécholamine, GH, somatostatine, thyroxine,...) viennent interférer avec ces deux types d'hormones pancréatiques, soit qu'elles en modifient les effets au niveau périphérique (hépatique, adipeux, musculaire,...), soit qu'elles modulent la réactivité même des cellules Langerhansiennes à leurs stimuli physiologiques (DAVIDSON.,1987). Ces influences sont conditionnées par un bon fonctionnement, voire une riposte fine de l'axe corticotrope (hypothalamo-hypophysio-surrénalien) vis à vis des agressions. L'axe corticotrope, par ses corticostéroïdes surrénaliennes, joue un rôle clé et amplificateur dans cette régulation complexe et cohérente du métabolisme glucidique (MAESTRONI *et al.*,1986).

D'autre part, la mise en évidence des boucles de régulation bidirectionnelles entre système immunitaire-axe corticotrope, système immunitaire-glande pinéale et glande pinéale-axe corticotrope, nous amène à penser que la régulation insulinique est beaucoup plus complexe et ne peut échapper au contrôle ou modulation photopériodique et/ou immunitaire.

A ce titre, des études épidémiologiques révèlent un fort taux de diabétiques dans les pays scandinaves soulignant une relation évidente entre photopériode et diabète. Le diabète diminue le pic nocturne de la mélatonine, tandis que l'insuline produit une légère augmentation (RÖJDMARK et WETTERRERG,1989). Le diabète apparaît lors des

altérations du rythme de sécrétion de l'axe corticotrope et mélanotrope (pinéale). En plus le système immunitaire paraît également être impliqué par la cytotoxicité de certaines cytokines (IL1) vis à vis des cellules de Langerhans (HOLSTAD, 1999). Il est à souligner, qu'une boucle de régulation entre IL1 et axe corticotrope a été mise en évidence par plusieurs chercheurs.

Nous avons tenter d'établir des combinaisons multiples afin de mettre en évidence la complicité des interactions entre l'axe corticotrope – glande pinéale et leur incidence sur le système immunitaire (SI) et le métabolisme glucidique.

Les régimes photopériodiques D0-L24, D24-L0 entraînent respectivement l'inhibition et la sollicitation de la pinéale. La Dexaméthasone et l'ACTH synthétique inhibent et sollicitent l'axe corticotrope.

MATERIEL ET METHODES

Notre matériel biologique de base est le poulet de chair de la souche *Isa Vedette* provenant de l'ORAVIE Annaba, âgés de 30 jour et pesant 800g chacun. L'élevage a été réalisé au niveau de l'animalerie de l'institut de biologie de Annaba, dans des conditions standardisées (température: 18 à 22°C, photopériode: L24:D0, ...).

Au moment de l'expérimentation, les animaux ont été repartis dans des cages vastes (61 cm/51cm), selon les régimes photopériodiques en trois groupes (D24:L0 ; D0:L24 ; D12 : L12). La lumière, fournie par des lampes de 60 Watts chacune, est répartie sur toute la surface de l'animalerie. Les lots mis en obscurité, leurs cages ont été recouvertes par des sachets de matière synthétique de couleur noire empêchant la pénétration de la lumière.

Le traitement à la Dexaméthasone (sigma) a été réalisé par une injection en sous cutanée à raison de 0,5ml/animal (à partir d'une solution mère de 7mg/10ml) tout les jour à la même heure pendant 5 jours (LUNDWICK, 1991) ; alors que l'ACTH synthétique (sigma) a été administrée en intramusculaire à 9h du matin en raison de 0,25 ml/animal (à partir d'une solution mère de 0,25ml/2ml).

Le prélèvement se fait 60 min après injection par ponction au niveau de la veine brachiale à l'aide d'une seringue et une aiguille 4/10 (GUELLATI, 1990). Le sang est recueilli dans des tubes héparinés pour le dosage du glucose (par méthode glucose oxydase, Kit Boringer) et des δ globuline (par électrophorèse sur acétate de cellulose) et sur des lames pour la confection des frottis sanguins (par méthode de May Grünwald et Giemsa).

Après sacrifice et dissection des animaux, les organes (La rate et le thymus) sont prélevés rigoureusement et pesés par une balance de précision SARTORIUS(1/10mg).

Après traitement des résultats par test de comparaison multiples des moyennes suivi du test de Newman et Keuls, les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm écart type.

RESULTATS

GLYCEMIE

En absence de mélatonine (L24)

Chez les témoins (L24) nous avons enregistré une augmentation très significative de la glycémie par rapport à la valeur basale (L24 1.796 : VS Tb.1.03 :).

L'inhibition de l'ACTH par injection de la Dxm fait diminuer nettement la glycémie chez ce groupe par rapport au témoin (L24-Dxm : 1.467VS L24 ,(1.796 : mais reste toujours supérieur à la valeur basale (Tb 1.03 : VS L24-Dxm.1.467 :).

L'injection de l'ACTH entraîne une augmentation très significative de la glycémie chez ce groupe par rapport au témoin (L24-ACTH 2.106 : VS L24.1.796 :).

La comparaison global de ce groupe traité ou non en absence de mélatonine par rapport le témoin basal nous montre que les corticoïdes endogènes (L24) ou de synthèse (L24-Dxm et L24-ACTH) sont inefficaces vis à vis la régulation glycémique et que toutes les valeurs enregistrées sont très nettement supérieures à la valeur basale (hyperglycémie chez tout les lots).

-En présence de mélatonine (D24)

Chez les témoins (D24), nous n'avons pas enregistré une différence significative par rapport à la valeur basale (D24 1.14: VS Tb.1.03 :).

Le traitement à la Dxm (par comparaison avec L24-Dxm) a, au contraire, engendré une augmentation de la glycémie due à l'action même de la Dxm au niveau périphérique (et non pas pour son effet inhibiteur sur l'ACTH).

Rappelons que la Dxm a fait diminuer nettement la glycémie chez le groupe L24-Dxm par rapport au témoin L24 en inhibant l'ACTH et le traitement à l'ACTH antagonise l'effet de la Dxm. Ce qui confirme la contribution de l'ACTH dans l'augmentation de la glycémie.

Un autre résultat permet de corroborer l'observation précédente : l'injection de l'ACTH chez les D24-ACTH entraîne une augmentation significative de la glycémie par rapport au témoin (D24-ACTH 1.664 : VS D24.1.14 : En outre, la comparaison global entre les lots (L24) traités ou non par rapport aux lots (D24) nous permet de souligner l'effet hypoglycémiant de la mélatonine (L24 1.796: VS D24 : 1.14 : L24-ACTH 2.106 : VS D24-ACTH.1.664 :).

Réponse immunitaire

-En absence de mélatonine (L24)

Sur le système immunitaire l'effet des corticoïdes s'avère inefficace. Cette inefficacité est expliquée par une augmentation pondérale splénique (L24-Dxm 0.865 : VS Tb : 0.48 : L24-ACTH 1.205 : VS Tb (0.48 : et thymique (L24-Dxm 0.215 : VS Tb : 0.11 : L24-ACTH : 0.32VS Tb (0.11 : ainsi qu'une augmentation du taux de lymphocytes (L24-Dxm 49.5 : VS Tb : 30.25 : L24-ACTH 46.5 : VS Tb .30.25 :).

Au niveau de la réponse humorale (δ globulines), nous n'avons pas noté une immunodépression chez les traités par les corticoïdes de synthèse, ce qui confirme, une autre fois qu'ils sont inefficaces sur le système immunitaire.

En présence de mélatonine (D24)

Le traitement par les corticoïdes s'avère plus efficace en présence de mélatonine.

Aucune différence significative au niveau du poids des organes lymphoïdes.

Le taux de lymphocytes diminue chez ce groupe (D24) par rapport à son équivalent (L24)(D24-Dxm 32.5: VS L24-Dxm : 49.5: D24-ACTH:36.75 VS L24-ACTH (46.5: mais reste supérieur à la valeur basale.

Au niveau de la réponse humorale (δ globulines), nous avons signalé une diminution du taux chez les traités par les corticoïdes (D24-Dxm, D24-ACTH).

En outre, nous avons noté une augmentation du taux de lymphocyte et du taux de δ globulines chez les D24 par rapport à leurs équivalents (L24).

DISCUSSION

L'appréciation de nos résultats, à savoir l'effet de la mélatonine sur le métabolisme glucidique, ne trouve de signification que lorsque les tendances des variations des paramètres choisis dans notre étude (secteur cibles de l'immunité et glycémie) sont corrélés :

En l'absence de mélatonine, le traitement par les corticoïdes de synthèse (Dxm et ACTH) s'est avéré inefficace sur les variations de la réponse immunitaire ainsi que sur la glycémie. L'augmentation pondérale splénique et thymique est seulement tributaire de l'augmentation au niveau du métabolisme basal enregistré chez tous les lots du groupe (L24) et non pas à l'action directe des corticoïdes.

Cette inefficacité est moindre après sollicitation de la pinéale (mélatonine) par la mise en obscurité totale, soulignant une immuno-dépression des corticoïdes expliquée par une diminution du taux de δ globuline. Au contraire, le traitement à la mélatonine seule (D24) a engendré une augmentation de la réponse immunitaire. Ceci suggère, d'une part, que la mélatonine antagonise l'effet immuno-dépressif induit par les corticoïdes et d'autre part que l'immunodépression des corticoïdes est conditionnée par les niveaux de la mélatonine (elle est indispensables au bon fonctionnement de l'axe corticotrope).

Dans ce contexte, des études menés sur les interactions entre système opioïde endogène-mélatonine et opioïde endogène -axe corticotrope, nous ont permis d'élaborer un modèle de régulation. La relation mélatonine-Opiacés est bidirectionnelle.

Le traitement par le naloxone (inhibiteur des opiacés) diminue le pic nocturne de la mélatonine ; de même, la pinéalectomie entraîne une diminution de la réponse analgésique (SCKRIBNER *et al.*, 1993). Chez le rat, l'injection en sous-cutanée des dérivés des opiacés implique une augmentation des niveaux de la mélatonine (MARIE.J, 1985 ; GIBSON *et al.* ; 1981 ; ZAKARIAN et SMITH, 1989). L'immunoréactivité a décelé la présence des endorphines au niveau pinéale (GIBSON *et al.*, 1981). Le traitement par le naloxone entraîne la diminution du taux de GH induit par l'administration de la mélatonine. Tout ces arguments suggèrent l'existence d'une balance correcte entre le système opioïde endogène et la mélatonine expliquée par la neuro-modulation bidirectionnelle.

En outre, une altération du feed-back corticostérone-CRH-ACTH associé à une hypertrophie surrénalienne et exagération de la riposte de l'axe corticotrope au stress a été mise en évidence (SCRIBNER *et al.*, 1993) ; cette altération est retrouvée chez les diabétiques après inhibition de leurs système opioïde endogène par la morphine ou le naloxone (YOGEV *et al.*, 1994). Le traitement à l'insuline répare la rythmicité de l'axe corticotrope et l'immunoréactivité détecte de la beta-

endorphine au niveau du tissu pancréatique. Ceci suggère l'implication des opiacés dans la régulation insulinaire. (GREEN *et al.*, 1983 ; RYDER *et al.* (1982). *In vitro*, l'injection de la beta-endorphine altère le feed-back insulinaire (MARIE *et al.*, 1985). D'autres études sur les interactions mélatonine -insuline soulignent que la mélatonine produit un effet hypoglycémiant et hyperinsulinaire, cet effet est indirecte sur les cellules de Langerhans, probablement médié par le système opioïde endogène.

Nos résultats admettent que:

La mélatonine module les réponses de l'axe corticotrope (CRH, ACTH) et immunitaire par l'intermédiaire du système opioïde endogène avec un effet inhibiteur prédominant .

La mélatonine exerce un effet hypoglycémique et hyperinsulinaire indirecte, probablement médié par le même système.

Lot	Témoin	Dexaméthasone	ACTH
Lumière	1.796 ± 0.167	1.467 ± 0.549*	2.106 ± 0.285*
Obscurité	1.140 ± 0.262	1.386 ± 0.342*	1.664 ± 0.08*
Témoin basal	1.03 ± 0.01	-	-

Tableau 1 : Variation de la glycémie (g/l)

*: $p < 0.05$ (Dx, ACTH vs T: n=6)

Lot	Témoin	Dexaméthasone	ACTH
Lumière	3.05 ± 0.96	6.85 ± 1.80*	6.4 ± 0.31*
Obscurité	9.45 ± 1.16**	3.3 ± 0.50	3.1 ± 1.86
Témoin basal	5.70 ± 0.96	-	-

Tableau 2 : Variation du taux des gamma globulines(%)

*: $p < 0.05$ (Dx, ACTH vs T: n=6)

** : $p < 0.01$ (D24 vs T: n=6)

Lot	Témoin	Dexaméthasone	ACTH
Lumière	35.75 ± 2.58	49.50 ± 1.82*	46.50 ± 2.50*
Obscurité	37.50 ± 1.29*	32.50 ± 2.80	36.75 ± 1.70
Témoin basal	30.25 ± 1.25	-	-

Tableau 3 : Variation du taux de lymphocytes(%)

*: $p < 0.05$ (Dx, ACTH, D24 vs T: n=6)

Lot	Témoin	Dexaméthasone	ACTH
Lumière	0.565 ± 0.015	0.865 ± 0.025*	1.205 ± 0.265*
Obscurité	0.500 ± 0.05	0.650 ± 0.02	0.555 ± 0.005
Témoin basal	0.480 ± 0.028	-	-

Tableau 4 : Variation du poids de la rate (g)

*: $p < 0.05$ (Dx, ACTH vs T: n=6)

Lot	Témoin	Dexaméthasone	ACTH
Lumière	0.13 ± 0.042	0.215 ± 0.05*	0.32 ± 0.05*
Obscurité	0.165 ± 0.05*	0.11 ± 0.06	0.13 ± 0.04
Témoin basal	0.110 ± 0.07	-	-

Tableau 5 : Variation du poids du thymus (g)

*: $p < 0.05$ (D24, Dx, ACTH vs T: n=6)

BIBLIOGRAPHIE

- RATNER, A. ; PASTERNAK, L.B ; WEISS, G.K.** (1995). Effect of restraint stress on prolactin and corticosteron levels in streptozotocin induced diabetic rats. *Life Sci.* 54 (4) 6-161
- DAVIDSON, R.** (1987). Effect of growth hormon on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr.Rev.* 8: 115-131.
- MAESTRONI, GJM; CONTI, A; PIERPAOLI, W.** (1986). Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone. *J, Neuroimmunol* 13:19-30.
- RÖJDMARK, S; L, WETTERBERG.** (1989). Short-term fasting inhibits the nocturnal melatonin secretion in healthy man. *Clin Endocrinol.* 30:457-451.
- GUELATTI, MA** (1990). Les relations immuno-corticotropes : effets de la burséctomie embryonnaire et du traitement substitutif par la bursine .these doctorat d'état. univ Montpellier.
- LUNDWICK, K; MALENDOWICZ; GASTONE, G; NUSSDORFER; BEATALESLEWSKA; MAGDELNANOWAK** (1991). Departement of histology and embryology, Poznan. Academy of medecine, POLAND and departement of anatomy. University of Padova. Italy.
- YOGEV, L, YARETZ, H., GOHREICH, A., OPPENHEIMD.** (1994). Serum prolactin response to ether stress in diabetic rats : opiate system contribution *Life Sci* ;48(9)91-887.
- ZAKARIAN, S. ; SMYTH, D.G.** (1982). Beta-endorphin is processed differently in specific regions of rat pituitary and brain. *Nature* 296:252-250 .
- GIBSON, M.J.; LIOTTA, AS; KRIEGER, D.T.** (1981). Absent circadian corticosterone periodicity and elevated beta-endorphin concentrations in brain and neuromediate pituitary. *Neuropeptides*:1362-349.
- SCRIBNER, K.A ; WALKER, C.D ; CASCIO, C.S ; DALLMAN, M.F.** (1993). Streptozotocin-diabetic rats exhibit facilitated adrenocorticotropin responses to acute stress, but normal sensitivity to feed back by corticosteroid .*Endocrinology* 9-2531 : (6) 133 ;
- GREEN, I.C. ; RAY, K ; MONTOYA, E ; JOLIN, T.** (1983) . Opioid peptide effects on insulin release and cAMP is islets of Langerhans. *Hormone metabol. Res* 15: 124-128.

RYDER, S. ; GOLLAPUDI, G.M ; RYDER, D.(1980). Morphine sulfate inhibits insulin release from isolated, superfused rat pancreatic islets. *Hormone metabol.Res.12* : 413-412 .

MARIE, J. ; GIBSON, A ; ALJANDRO, F .(1985) .Streptozotocin-induced diabetes is associated with reduced immunoreactive beta-endorphin concentrations in neurointermediate pituitary lobe and with disrupted circadian periodicity of plasma corticosterone levels. *Neuroendocrinology* :41 71-64

***Département De Biologie. Université de Annaba**