

C O N F I D E N T I E L

PROFESSEUR JEAN-BERNARD FOURTILLAN

**Annonce publique de la découverte
du système Veille-Sommeil à
l'Académie nationale de Pharmacie**
(mercredi 2 décembre 2015)

La glande pinéale et le système Veille-Sommeil

Applications thérapeutiques



PHOTO DE MARIANNE FOURTILLAN

Ingénieur chimiste
et Pharmacien, de formation,
Jean-Bernard FOURTILLAN
a enseigné la Chimie Thérapeutique,
en tant que Professeur à la Faculté
de Médecine et de Pharmacie
de l'Université de Poitiers,
de 1972 à 2008. En outre,
il a été Pharmacien des Hôpitaux,
et a créé, en 1981,
avec son épouse Marianne, Pharmacien,
la société CEMAF.
Centre de Recherche Biomédicale,
doté d'une clinique et d'un laboratoire
de bioanalyse, CEMAF était un des leaders
mondiaux des dosages de médicaments,
en milieux biologiques, par couplage
des Chromatographies Gazeuses
ou Liquides avec la Spectrométrie de Masse.
CEMAF réalisait des études pharmacocinétiques
des médicaments, pour le compte
des Laboratoires Pharmaceutiques.
C'est dans ce Centre de Recherche Biomédicale,
que Jean-Bernard FOURTILLAN
a fait la découverte du système Veille-Sommeil.

Annonce publique de la découverte du système Veille-Sommeil à l'Académie nationale de Pharmacie (mercredi 2 décembre 2015)

La glande pinéale et le système Veille-Sommeil Applications thérapeutiques.

Jean-Bernard Fourtillan, *Pharmacien, Professeur honoraire de Chimie Thérapeutique.*

Chez les vertébrés supérieurs, la perception de la luminosité ambiante est traitée par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus qui orchestrent la régulation circadienne de l'organisme en l'adaptant à son mode de vie et à son environnement. Au sein du système photoneuroendocrinien, la glande pinéale joue un rôle de transduction qui convertit le rythme imposé par les noyaux suprachiasmatiques en message hormonal endocrinien, via la sécrétion de trois hormones qui constituent le système Veille-Sommeil :

- la mélatonine (MLT), découverte par A. B. Lerner, en 1958 ;
- la Valentonine (VLT), β -carboline N-acétylée, hormone du sommeil découverte par J.B. Fourtillan (1994) ;
- et le 6-méthoxy-harmalan (6-MH), hormone de la veille. découverte par W.M. Mc Isaac, en 1961.

Elles sont sécrétées simultanément par la glande pinéale entre 22 h et 6 h, tout au long de l'année, et correspondent à 3 étapes d'acétylation de la sérotonine.

Le système Veille-Sommeil assure la régulation des vies psychique et végétative de l'organisme pendant les 24 heures du nyctémère, de la façon suivante :

- **entre 22 h et 6 h**, la glande pinéale sécrète les 3 hormones. La MLT, hormone neuroprotectrice, qui « piège » les radicaux libres. Pour des raisons pharmacocinétiques, les concentrations de VLT dans le sang et le cerveau sont supérieures à celles du 6-MH. Cette prévalence lui permet de produire le sommeil par modulation allostérique

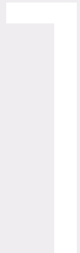
spécifique des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}, pendant cette période de 8 heures. Simultanément, et de la même façon, la VLT réduit la pression artérielle et la fréquence cardiaque par activation des récepteurs α_2 noradrénergiques centraux, et induit une relaxation musculaire par activation des récepteurs D₁ et D₂ dopaminergiques du système extrapyramidal.

- **à partir de 6 h**, on observe un arrêt des sécrétions pinéales. Le 6-MH, à élimination beaucoup plus lente que la VLT, devient prévalent dans le cerveau, provoquant, par blocages spécifiques des récepteurs précités, l'éveil, les augmentations de la PA, de la FC, et la contraction musculaire, **jusqu'à 22 h**.

Des corrélations structure-activité des 3 hormones ont permis de préciser leurs modes d'action et de synthétiser 569 succédanés de la VLT ; tous produisent un sommeil physiologique, réparateur, avec prédominance du sommeil lent profond, et du sommeil paradoxal.

Les dysfonctionnements du système Veille-Sommeil permettent d'expliquer les mécanismes de diverses affections neurologiques. Un déficit quantitatif de ces hormones est responsable des troubles du sommeil, des dépressions nerveuses et d'affections neuro-dégénératives des types Parkinson et Alzheimer ; tandis qu'un excès de sécrétion est à l'origine des états psychotiques.

Plusieurs applications thérapeutiques découlent de cette découverte. En cas d'insuffisance de la sécrétion pinéale, il faut, par exemple, administrer, le soir, d'une part la MLT per os, et, d'autre part, la VLT et le 6-MH, par voie transdermique, sous forme d'un patch retiré le matin, au lever.



Monsieur le Président,
mesdames, messieurs,
mes chers confrères,

J'ai le plaisir et le grand honneur d'annoncer aujourd'hui,
à la tribune de l'Académie nationale de Pharmacie,
la découverte du système Veille-Sommeil.

→ Académie nationale de Pharmacie, Paris, le 2 décembre 2015



La glande pinéale et le système Veille-Sommeil

Applications thérapeutiques

Jean-Bernard FOURTILLAN, Pharmacien,
Professeur honoraire de Chimie Thérapeutique

FONDS SOEUR JOSEFA MENÉNDEZ

2

Le système Veille-Sommeil est constitué de 3 hormones :

- la mélatonine, découverte par Lerner en 1958 ;
- le 6-méthoxy-harmalan, identifié dans la glande pinéale par Mc Isaac, en 1961 ;
- et la Valentonine, que j'ai découverte en 1994.

C'est dans des circonstances exceptionnelles que j'ai découvert la Valentonine, qui est la véritable hormone du sommeil.

→ Le système Veille-Sommeil :
3 hormones sécrétées simultanément par la glande pinéale



A.B. LERNER découvre
la **mélatonine**
première hormone identifiée
dans la glande pinéale



W.M.Mc ISAAC et coll. découvrent
le 6-méthoxy-harmalan
deuxième hormone identifiée
dans la glande pinéale



J-B. FOURTILLAN découvre
la **Valentonine**
véritable hormone du sommeil
dans la glande pinéale

3

Contrairement à ce que l'on pense couramment, la mélatonine n'est pas l'hormone du sommeil.

La mélatonine est une hormone neuro-protectrice qui réduit les radicaux libres, destructeurs des neurones.

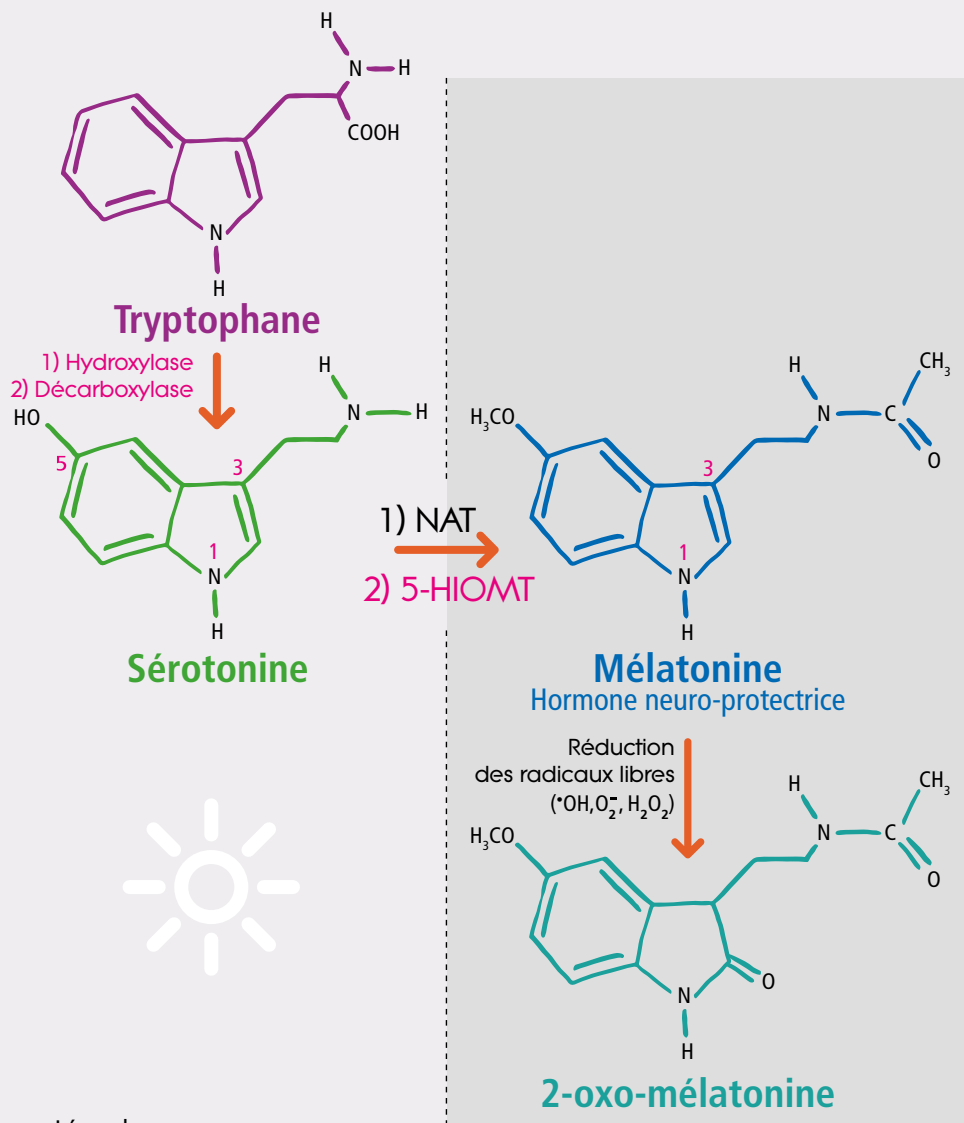
En effet :

In vitro, Reiter a montré que la mélatonine est le réducteur des radicaux libres le plus puissant que l'on connaisse dans les milieux biologiques.

In vivo, j'ai confirmé cette action réductrice de la mélatonine, par la mise en évidence, en spectrométrie de masse, de grandes quantités de 2-oxo-mélatonine présentes dans différents tissus du cerveau.

La 2-oxo-mélatonine est le produit d'oxydation de la mélatonine formé dans la réduction des radicaux libres (réaction d'oxydo-réduction).

→ Rôle de la mélatonine : Hormone neuro-protectrice par piégeage des radicaux libres



Légende

NAT : enzyme N-acétyltransférase ;

5-HIOMT : enzyme 5-hydroxyindole-O-méthyltransférase.

4

Au début des années 90, tout le monde s'intéressait à la mélatonine.

Mais personne ne savait doser, avec la sensibilité nécessaire, la mélatonine endogène sécrétée dans la circulation sanguine par la glande pinéale. En effet, les taux plasmatiques endogènes sont très bas, de l'ordre de quelques picogrammes ou quelques dizaines de picogrammes par ml de plasma.

Dans mon laboratoire de bioanalyse, nous avons développé une méthode de dosage de la mélatonine, par couplage de la chromatographie en phase gazeuse avec la spectrométrie de masse, que nous avons publiée en 1994.

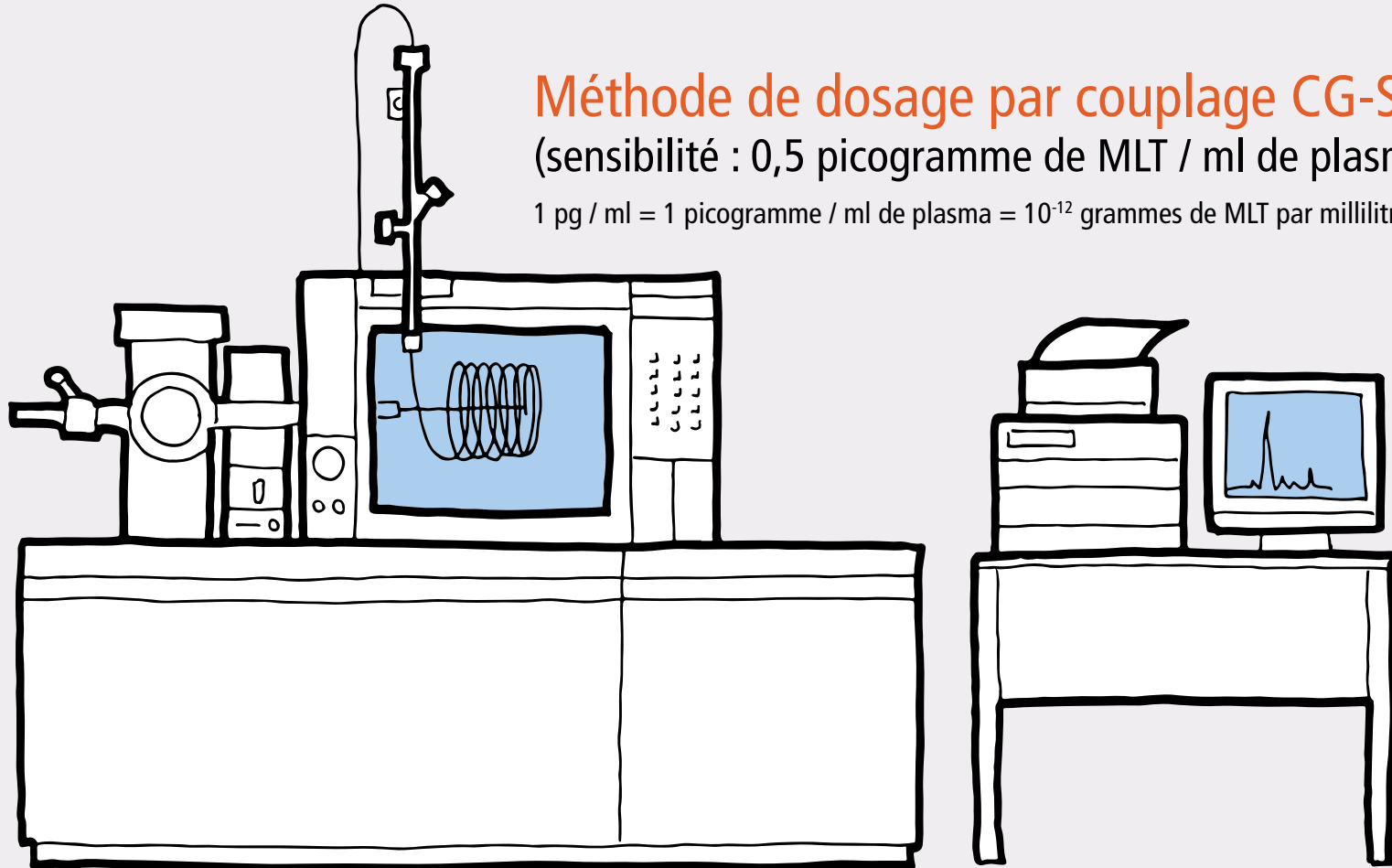
Cette méthode est très sensible, précise et spécifique.

→ Dosage de la mélatonine endogène dans le plasma



Méthode de dosage par couplage CG-SM (sensibilité : 0,5 picogramme de MLT / ml de plasma)

1 pg / ml = 1 picogramme / ml de plasma = 10^{-12} grammes de MLT par millilitre de plasma



Référence : Fourtillan, J.B., Gobin, P., Faye, B. & Girault, J. A highly sensitive assay of melatonin at the femtogram level in human plasma by gas chromatography / negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Biol. Mass Spectrom.*, 23, 499-509 (1994).

5

Dans cette méthode de dosage, il faut préalablement transformer la mélatonine, non volatile, en un composé que l'on peut porter à l'état gazeux, pour pouvoir la chromatographier.

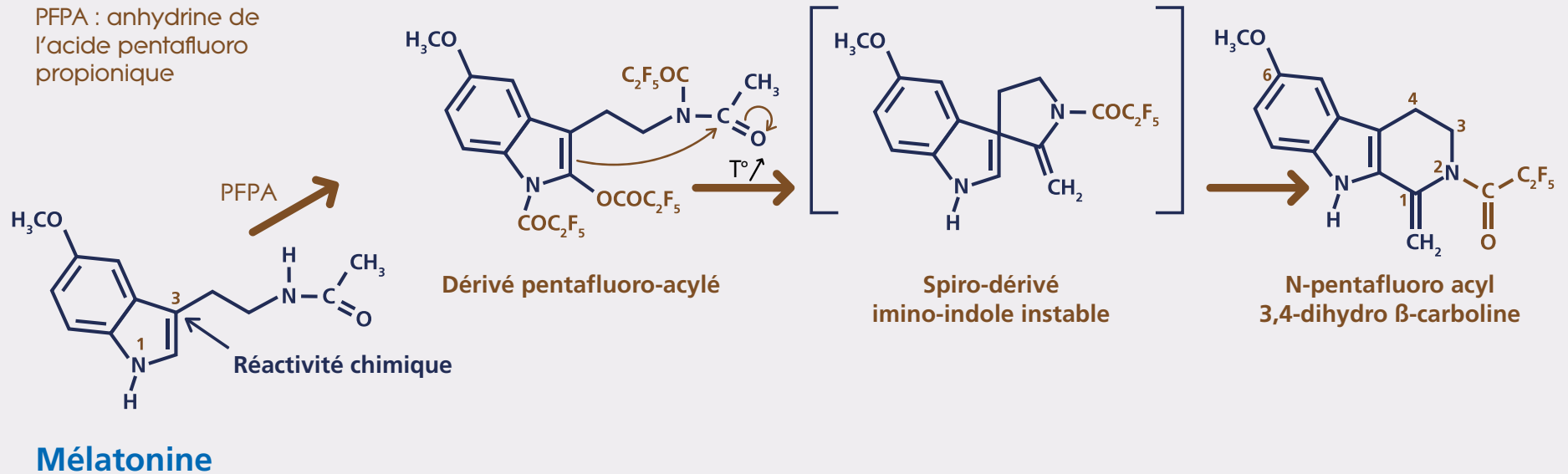
On la transforme en un dérivé pentafluoro-acylé.

Ce dérivé tricyclique est une bêta-carboline (β -carboline).

Un beau jour du mois d'avril 1994, en réfléchissant au mécanisme de cette réaction de dérivatisation, j'ai compris, en quelques secondes, comment se formait la véritable hormone du sommeil.

→ Découverte de la Valentonine

Dérivatisation de la mélatonine pour son dosage par couplage CG-SM

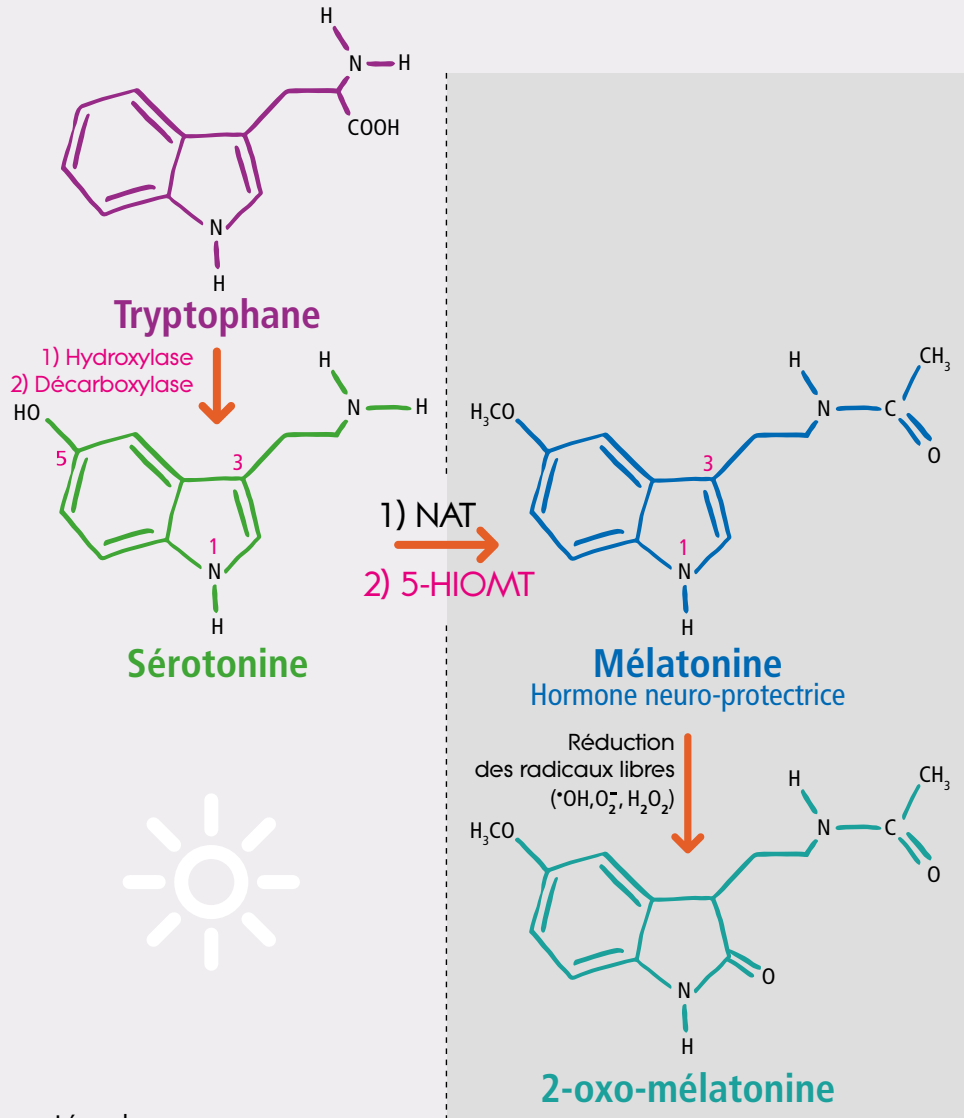




Je savais que, dans la glande pinéale,
la mélatonine se forme par acétylation
de la sérotonine sous l'action d'une enzyme,
la sérotonine N-acétyl-transfèrease.

→ Biosynthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine

Acétylation enzymatique par la N-acétyltransférase (NAT)



Légende

NAT : enzyme N-acétyltransférase ;

5-HIOMT : enzyme 5-hydroxyindole-O-méthyltransférase.

7

J'ai émis l'hypothèse que cette acétylation enzymatique se poursuivait pour conduire, non pas à cette β -carboline pentafluoro-acylée, mais à ce composé dans lequel le groupe fluoro-acylé est remplacé par un groupe acétyle.

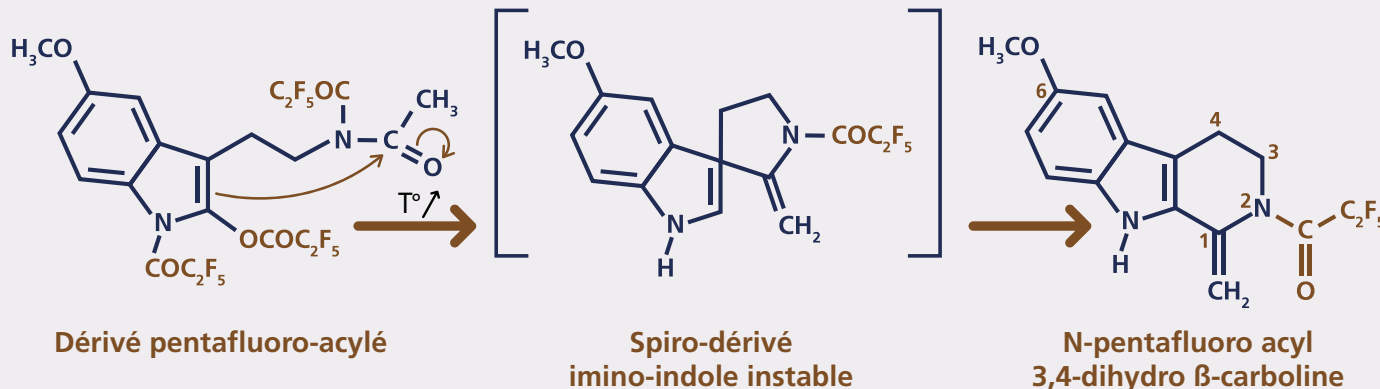
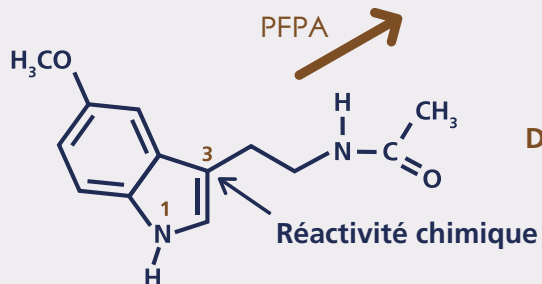
J'ai eu la certitude que cette bêta-carboline N-acétylée, que j'avais sous les yeux, était l'hormone du sommeil. Je l'ai dénommée « Valentonine ».

Dans les jours qui ont suivi, après avoir rapidement synthétisé la Valentonine, j'ai pu mettre en évidence ses propriétés hypnotiques.

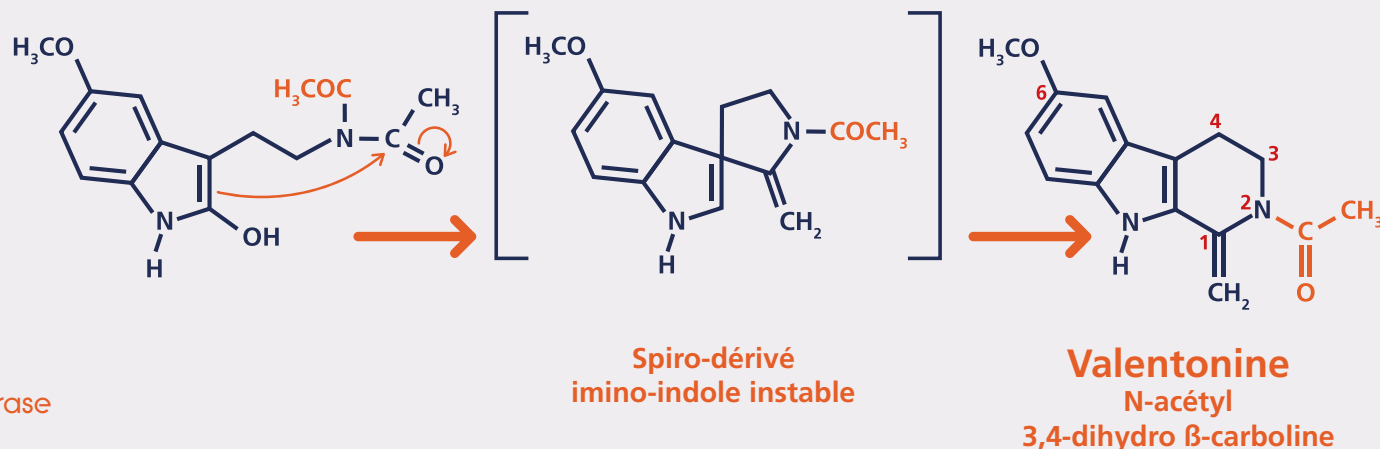
→ Hypothèse d'acétylation enzymatique de la mélatonine par l'enzyme sérotonine N-acétyltransférase (NAT)



PFPA : anhydride de l'acide pentafluoro propionique



HYPOTHÈSE



NAT : Sérotonine N-acétyltransférase

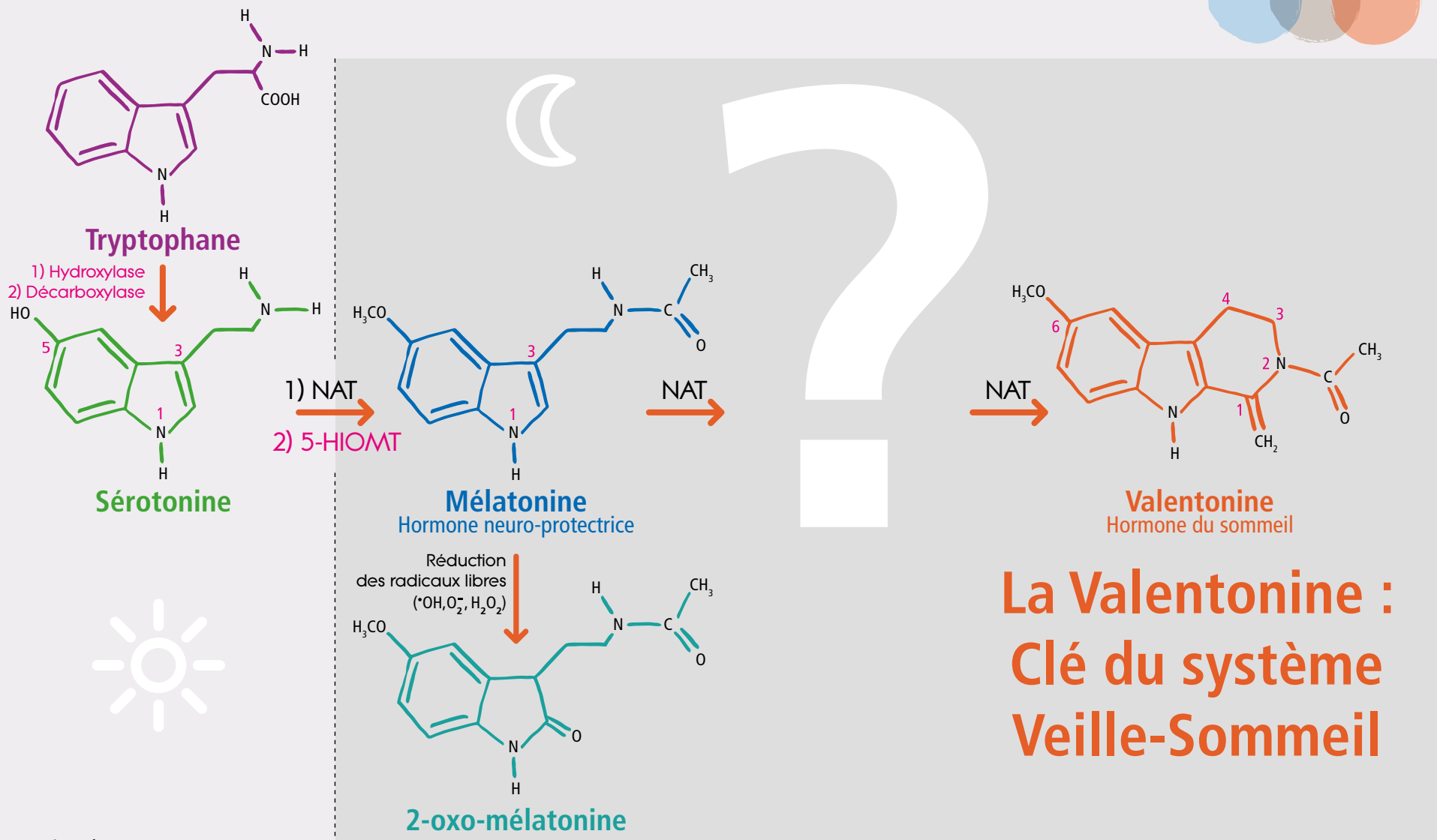
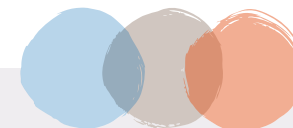


La Valentonine était la clé de la découverte du système Veille-Sommeil.

Il fallait, en effet, imaginer sa biosynthèse pour la découvrir, car elle est indétectable dans le plasma. Ses taux circulants endogènes très faibles ne peuvent être mesurés, pour des raisons pharmacocinétiques, comme nous allons le voir.

→ La découverte de la Valentonine : l'hormone du sommeil

Clé de la découverte du système Veille-Sommeil



Légende

NAT : enzyme N-acétyltransférase ;

5-HIOMT : enzyme 5-hydroxyindole-O-méthyltransférase.

Expérimentalement, chez le chien, la Valérianine donne du sommeil physiologique, réparateur pour l'organisme, contrairement aux médicaments benzodiazépines actuellement utilisés, qui donnent du sommeil anesthésique non réparateur.

C'est par une diminution de la vigilance, avec perte de conscience, que la Valérianine conduit au sommeil.

De plus :

- elle abaisse la pression artérielle et réduit la fréquence cardiaque ;
- et elle provoque un relâchement musculaire.

Ces propriétés pharmacodynamiques sont caractéristiques du sommeil physiologique. On en retrouve les traces au cours des études électrophysiologiques du sommeil.

Ainsi, pendant la période de repos nocturne, la Valérianine régule non seulement la vie psychique, mais également la vie végétative de l'organisme.

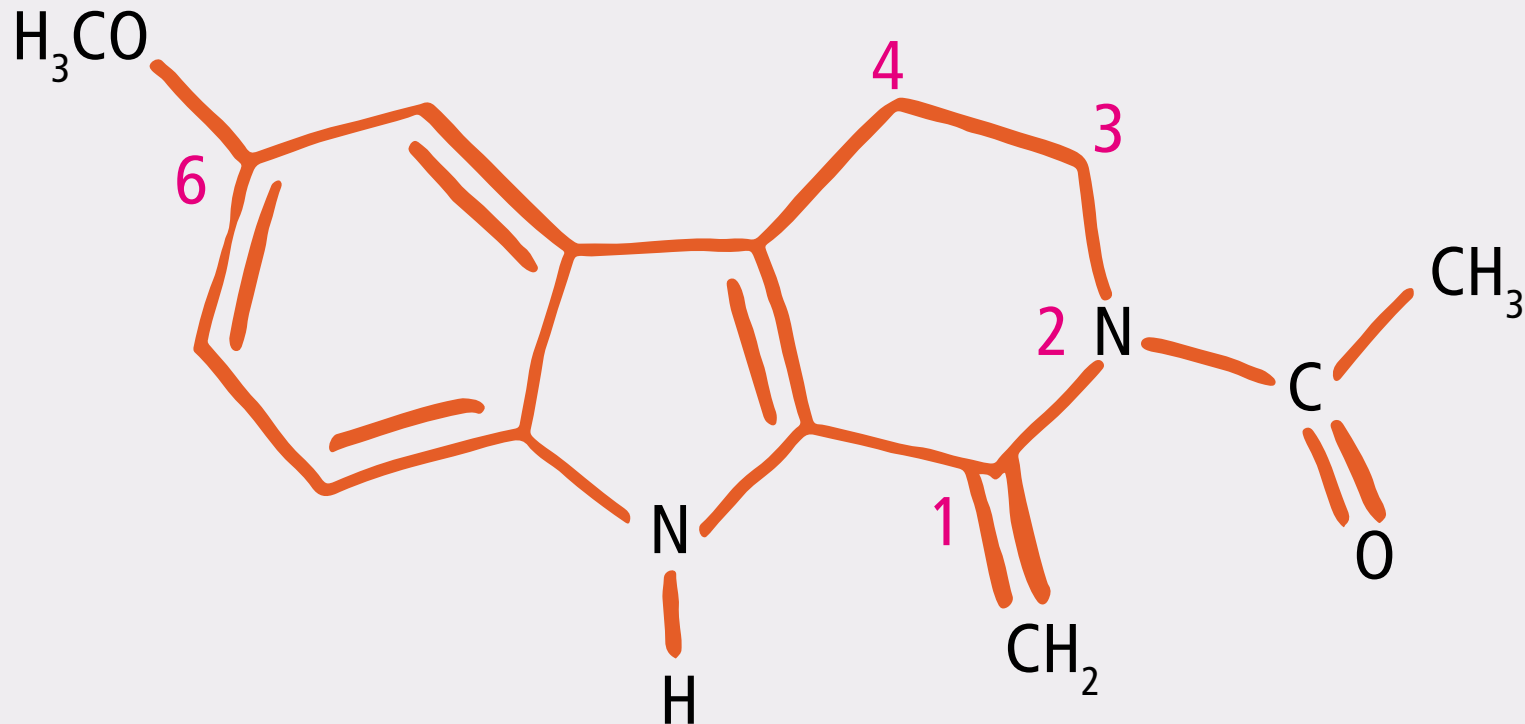
On peut donc la qualifier d'hormone de la nuit.



→ La Valéтонine : l'hormone de la nuit



La Valétonine (VLT)



Diminue la vigilance, abaisse la Pression Artérielle, la Fréquence Cardiaque et provoque le relâchement musculaire

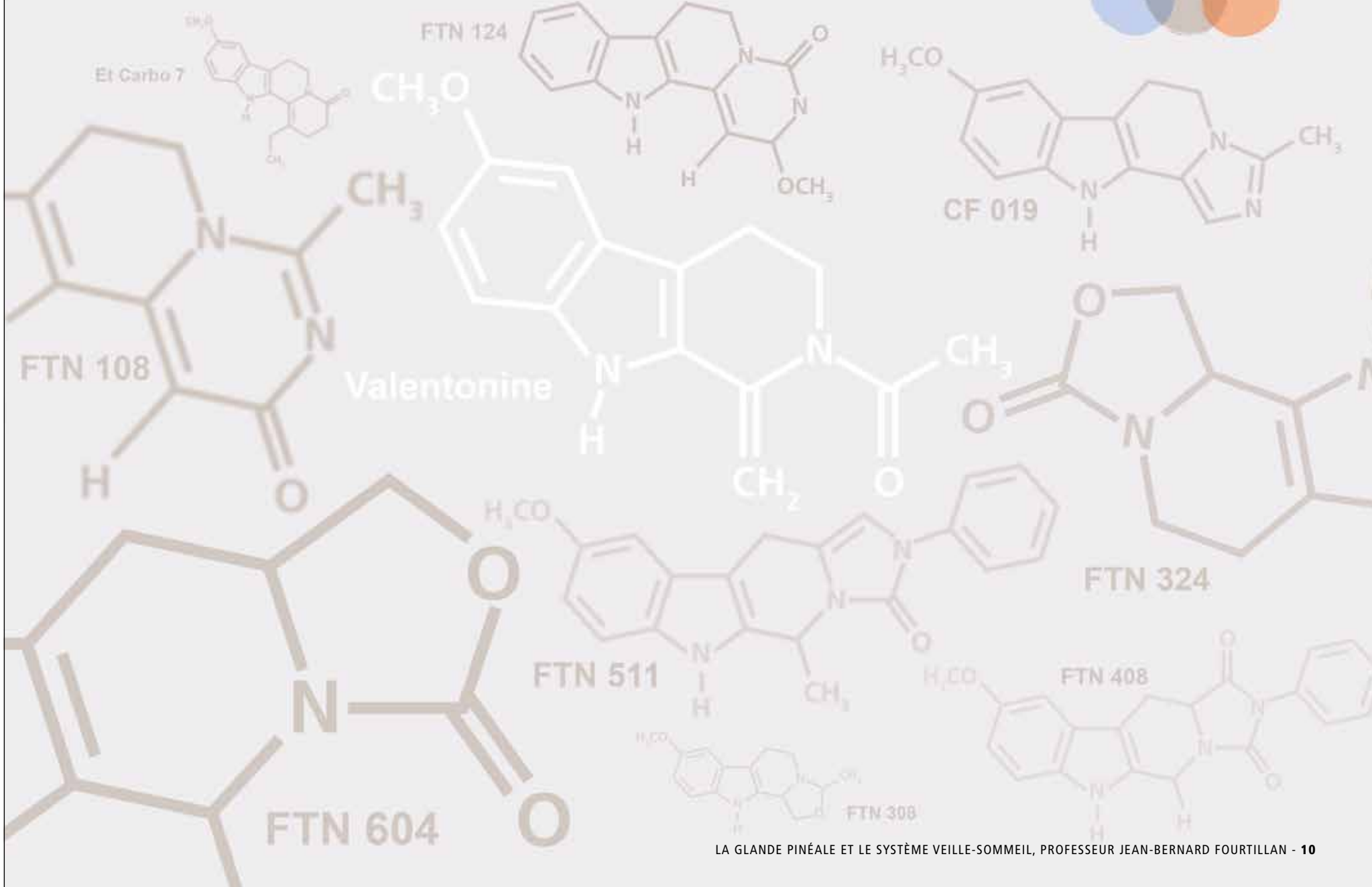
10

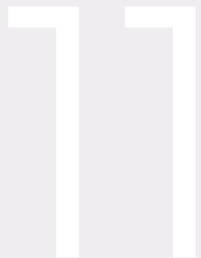
La Valentonine ne peut être administrée par voie orale car elle est totalement détruite en milieu acide, lors de son passage gastrique.

J'ai établi des corrélations extrêmement précises entre la structure chimique de la Valentonine et son activité hypnotique ; ce qui m'a permis de synthétiser, entre 1994 et 2007, 569 succédanés de synthèse, que j'ai qualifiés de composés valentoneergiques.

L'identification de la structure chimique pharmacophore était tellement précise que ces 569 valentoneergiques donnent tous, sans la moindre exception, du sommeil physiologique.

→ 569 valentoniques, succédanés de synthèse de la Valentonine
issus des corrélations structure-activité





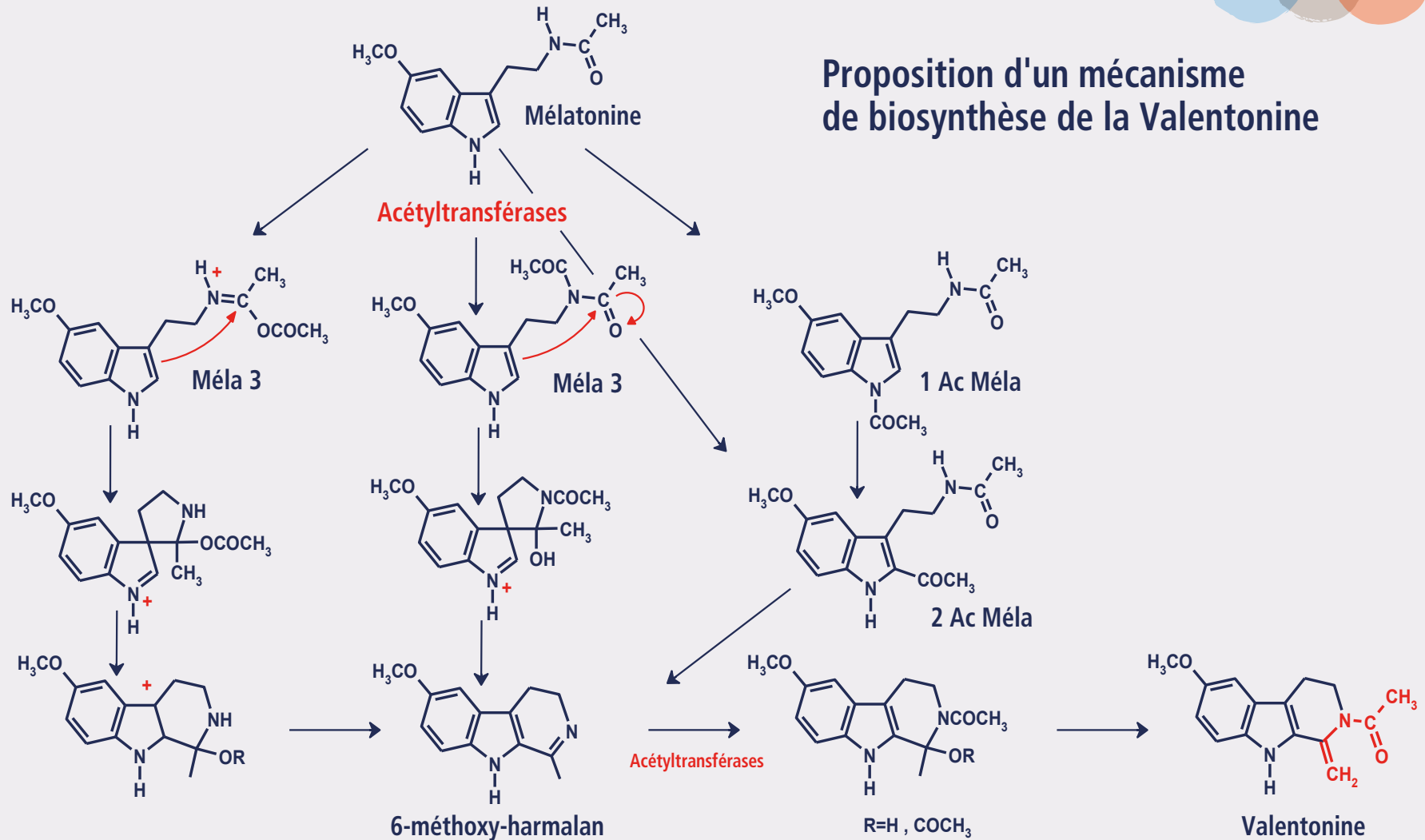
Après la découverte de la Valentonine, je me suis intéressé au mécanisme de sa biosynthèse.

Avec des collègues chimistes nous avons recensé quatre voies possibles qui ont, en commun, une étape de formation du 6-méthoxy-harmalan.

Or, une recherche bibliographique dans la littérature scientifique, plus précisément dans la revue Science, m'apprit que ce composé avait été mis en évidence dans la glande pinéale de bœuf, abattu pendant la nuit, par Mc Isaac, en 1961.

Après avoir formellement identifié le 6-méthoxy-harmalan, Mc Isaac a effectué une étude de ses propriétés pharmacodynamiques.

→ La découverte de l'hormone de la veille : le 6-méthoxy-harmalan



Mc Isaac, W.M., Khairallah, P.A. & Page, I.H. 10-Methoxyharmalan, a potent serotonin antagonist which affects conditioned behavior. *Science*, 134, 674-675 (1961)

12

Le 6-MH a les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le LSD. Par rapport à la Valentonine, on assiste à une inversion des propriétés pharmacodynamiques ; qui coïncide avec la disparition du groupe acétyle sur l'atome d'azote (N) de la Valentonine.

L'activité psychostimulante du 6-MH est très élevée, de même niveau d'intensité que le LSD ; l'augmentation de la vigilance qu'il induit permet de maintenir l'état de veille pendant la période d'activité.

De plus le 6-MH :

- élève la pression artérielle et augmente la fréquence cardiaque ;
- et provoque la contraction musculaire.

Ainsi, pendant la période d'activité, le 6-méthoxy-harmalan assure, dans un sens opposé à celui de la Valentonine, la régulation des vies psychique et végétative de l'organisme.

On peut le qualifier d'hormone du jour.

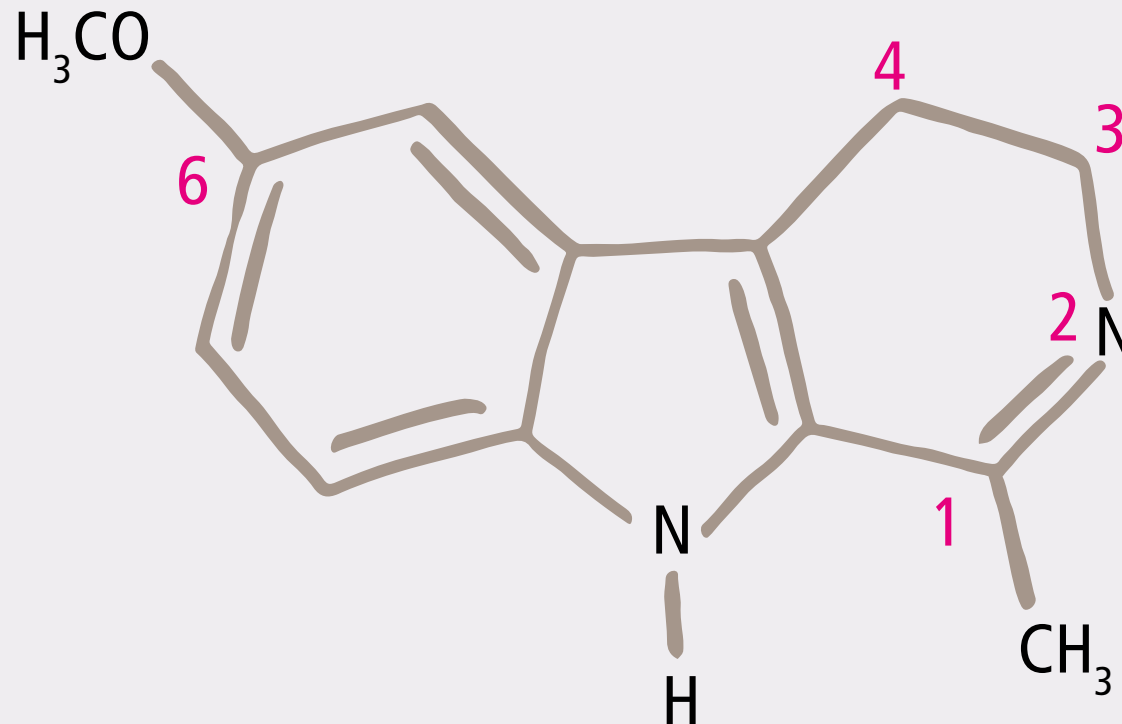
C'est l'hormone de la cognition, de la conscience, ou de la pensée ; rôle que l'on a attribué à tort à la dopamine.

Par ailleurs, Mc Isaac émet l'hypothèse que ce composé pourrait être l'agent responsable des états psychotiques. Ce que nous avons vérifié par la suite, et qui permet d'abandonner l'hypothèse dopaminergique, battue en brèche depuis de nombreuses années.

→ Le 6-méthoxy-harmalan (6-MH) : L'hormone du jour



Le 6-méthoxy-harmalan (6-MH)



Augmente la vigilance, élève la Pression Artérielle, la Fréquence Cardiaque et provoque la contraction musculaire

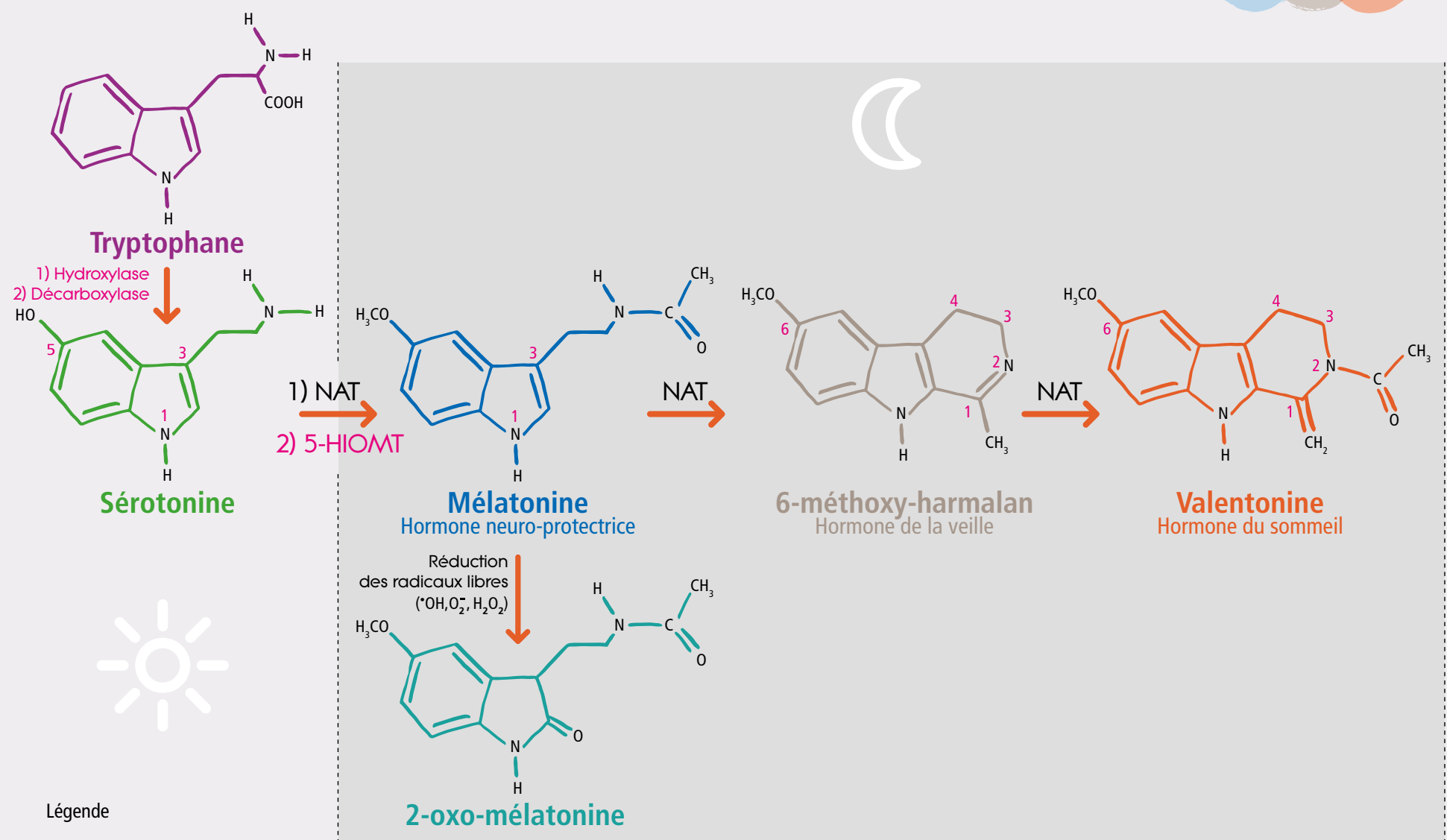
13

Nous venons de reconstituer le puzzle du système Veille-Sommeil.

Il est constitué de 3 hormones pinéales formées par 3 acétylations successives de la sérotonine, pendant la période de repos.

La sérotonine est le précurseur de cette cascade biochimique, qui constitue la fonction endocrine de la glande pinéale.

→ Le système Veille-Sommeil : 3 hormones pinéales formées par 3 acétylations successives de la sérotonine



Légende

NAT : enzyme N-acétyltransférase ;

5-HIOMT : enzyme 5-hydroxyindole-O-méthyltransférase.

14

Avant d'aller plus loin, il convient de préciser les rôles de la sérotonine.

Elle intervient, à deux niveaux, en tant que :

- neurotransmetteur des neurones sérotoninergiques ;
- et précurseur des 3 hormones du système Veille-Sommeil dans la glande pinéale.



Les deux fonctions de la sérotonine

Neurotransmetteur
dans les neurones sérotoninergiques



Précurseur des 3 hormones
du système Veille-sommeil dans la glande pinéale

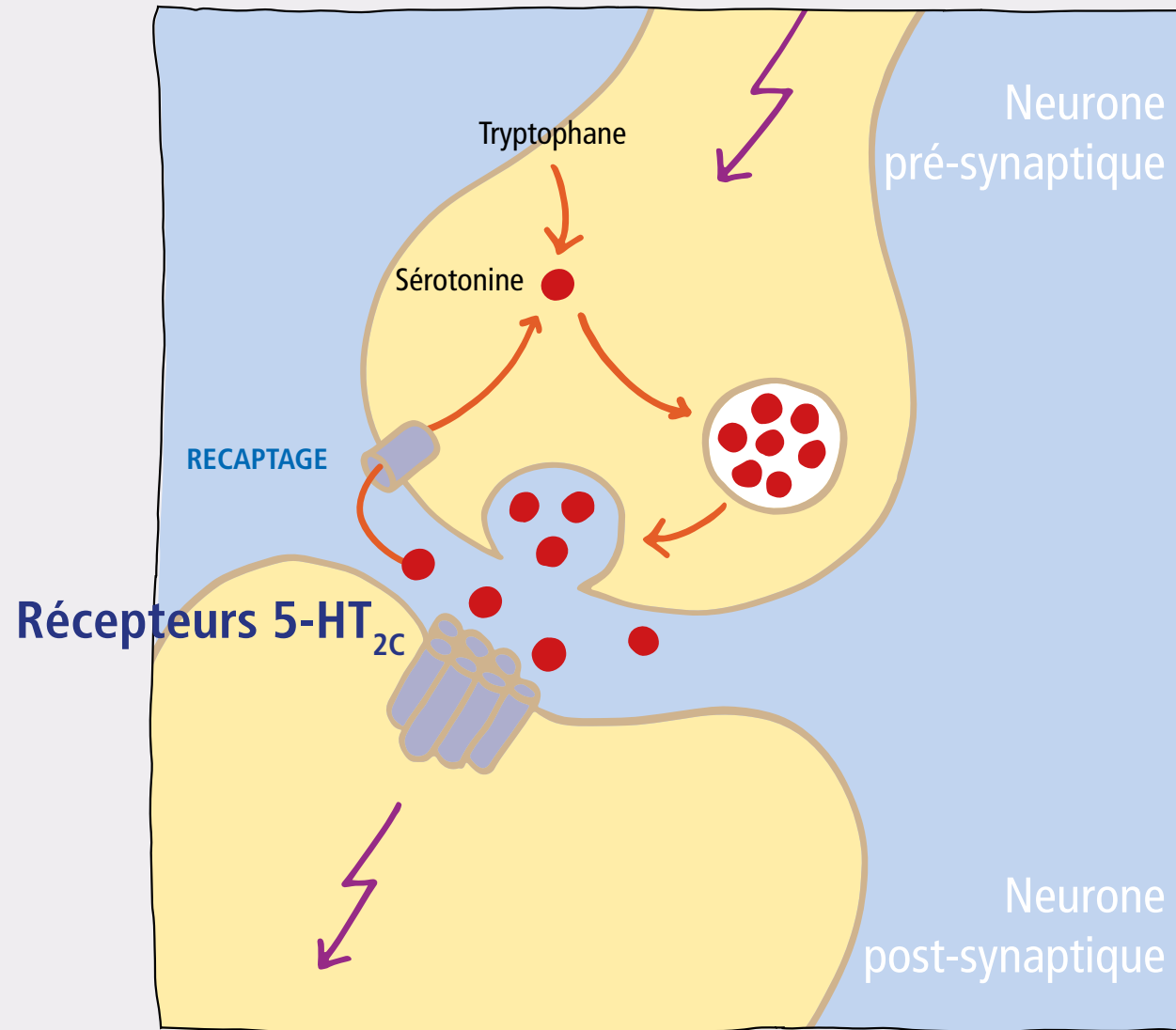
15

Sur ce schéma sont représentés deux neurones sérotoninergiques impliqués dans la régulation de la vigilance, qui se relaient par l'intermédiaire d'une synapse.

Les versants post-synaptiques de ces neurones sérotoninergiques, neuro-inhibiteurs, sont équipés de récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}, qui permettent de transmettre un signal neuronal de diminution de la vigilance.

L'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} par la sérotonine se traduit par une diminution de la vigilance, qui peut conduire au sommeil.

→ Sérotonine : neurotransmetteur des signaux dans les neurones sérotoninergiques



Synapse sérotoninergique

16

Comment agissent les 2 hormones du jour et de la nuit ?

Cette figure montre que les configurations stéréochimiques du 6-MH, de la VLT et des 3 neurotransmetteurs sont identiques en ce qui concerne les dimensions moléculaires, en particulier les distances **d** entre les pôles azotés (**N**), et les autres extrémités de ces molécules.

Dans ces trois neurotransmetteurs, la libre rotation à 360° des chaînes éthylamine autour des liaisons qui les relient aux supports aromatiques, leur permet de prendre les configurations stériques des différents récepteurs auxquels ils se fixent.

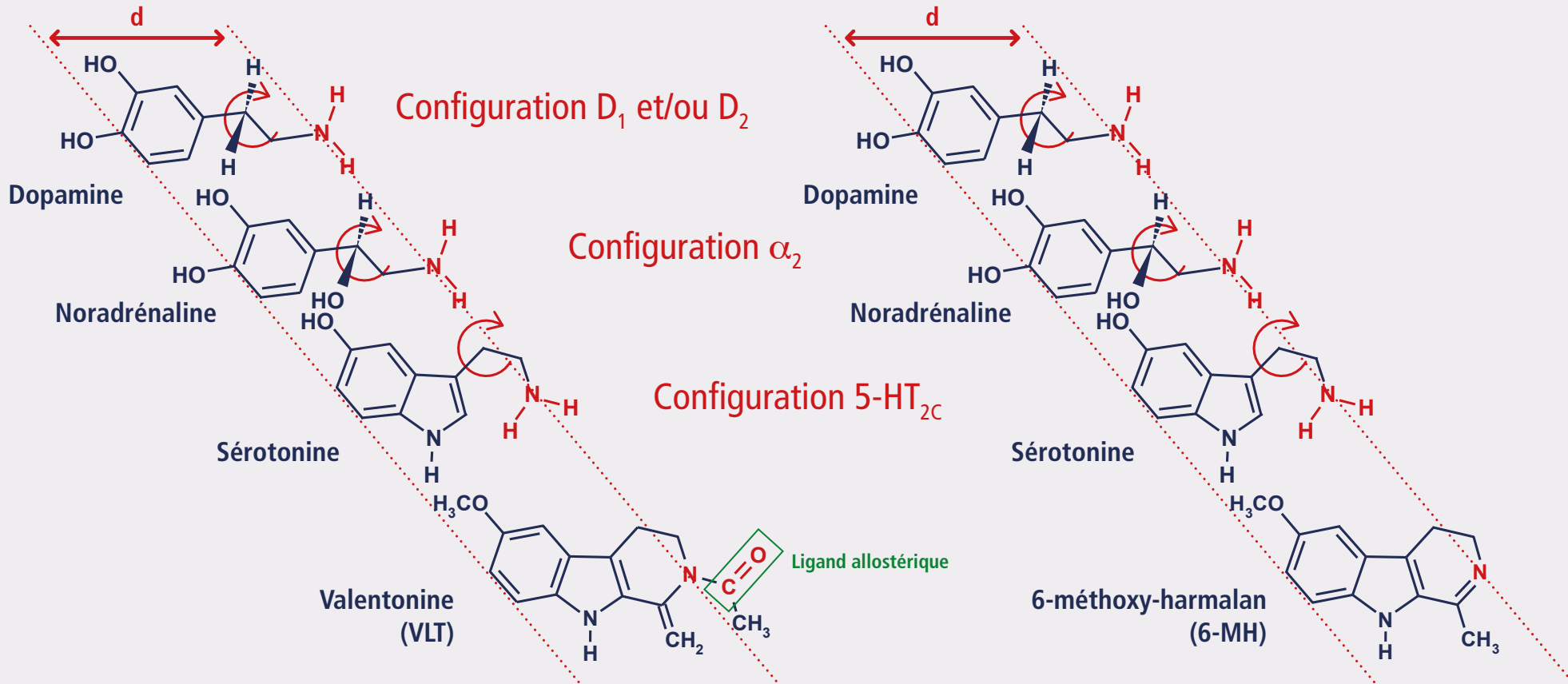
Les structures rigidifiées de la Valentonine et du 6-méthoxy-harmalan, qui résultent de la cyclisation de la chaîne de la mélatonine, confèrent à ces hormones les dimensions moléculaires et les configurations stériques adaptées à leurs fixations aux récepteurs 5-HT_{2C}, α₂, et D₁ / D₂.

La différence de structure chimique entre la VLT et le 6-MH réside, uniquement, dans la présence, dans la molécule de la VLT, d'un groupe acétyle (-CO-CH₃), responsable de l'inversion des activités pharmacodynamiques du 6-méthoxy-harmalan. Comme nous allons le voir le groupe carbonyle (C=O) fixé sur l'atome d'azote (**N**), constitue un ligand allostérique grâce auquel la Valentonine active les récepteurs 5-HT_{2C}, α₂, et D₁ / D₂, par modulation allostérique.

→ La Valentonine et le 6-méthoxy-harmalan :
modulateurs des récepteurs 5-HT_{2C}, α₂, et D₁ et/ou D₂



Configurations stériques et dimensions moléculaires des neuroamines, de la Valentonine et du 6-méthoxy-harmalan



17

Qu'est ce qu'une activation par modulation allostérique ?

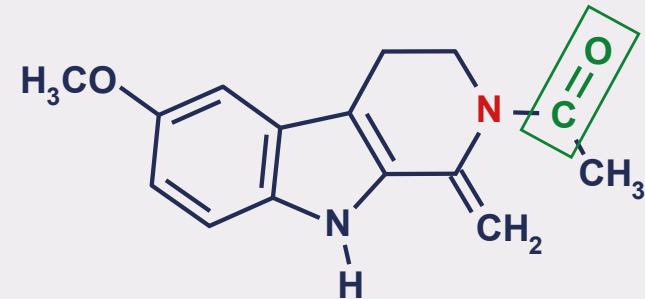
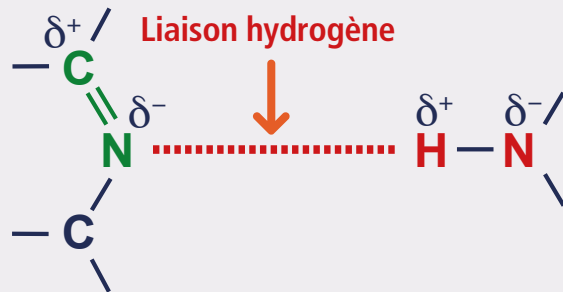
L'établissement de liaisons hydrogène entre, d'une part, l'atome d'oxygène (O) du carbonyle (C=O) de la Valéonine et, d'autre part, le groupe amino (N-H) des liaisons peptidiques des sites protéiques de reconnaissance des récepteurs, provoque une déformation des récepteurs 5-HT_{2C}, α_2 et D₁/D₂, qui les rend plus sensibles à leurs neurotransmetteurs respectifs.

→ Modulation allostérique des récepteurs 5-HT_{2C}, α₂, et D₁ et/ou D₂ par la Valentonine et les valentoneergiques

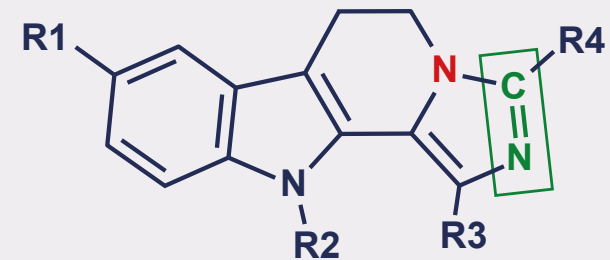


Ligands allostériques

Ligands complémentaires du récepteur



Valentonine



Imidazo β carboline

18

Application aux modulations des récepteurs 5-HT_{2C} par la VLT et le 6-MH.

En raison de son analogie de configuration stéréochimique avec la configuration 5-HT_{2C} de la sérotonine, la Valentonine va se placer à proximité du récepteur, et le déformer en établissant des liaisons Hydrogène. Cette déformation allostérique rend le récepteur 5-HT_{2C} plus sensible à la sérotonine. L'activation du récepteur entraîne une diminution de la vigilance, qui va conduire au sommeil.

Par contre, en l'absence du ligand allostérique, le 6-méthoxy-harmalan va empêcher une partie des molécules de sérotonine d'accéder aux récepteurs 5-HT_{2C}. Il y a réduction de la transmission du signal, et augmentation de la vigilance.

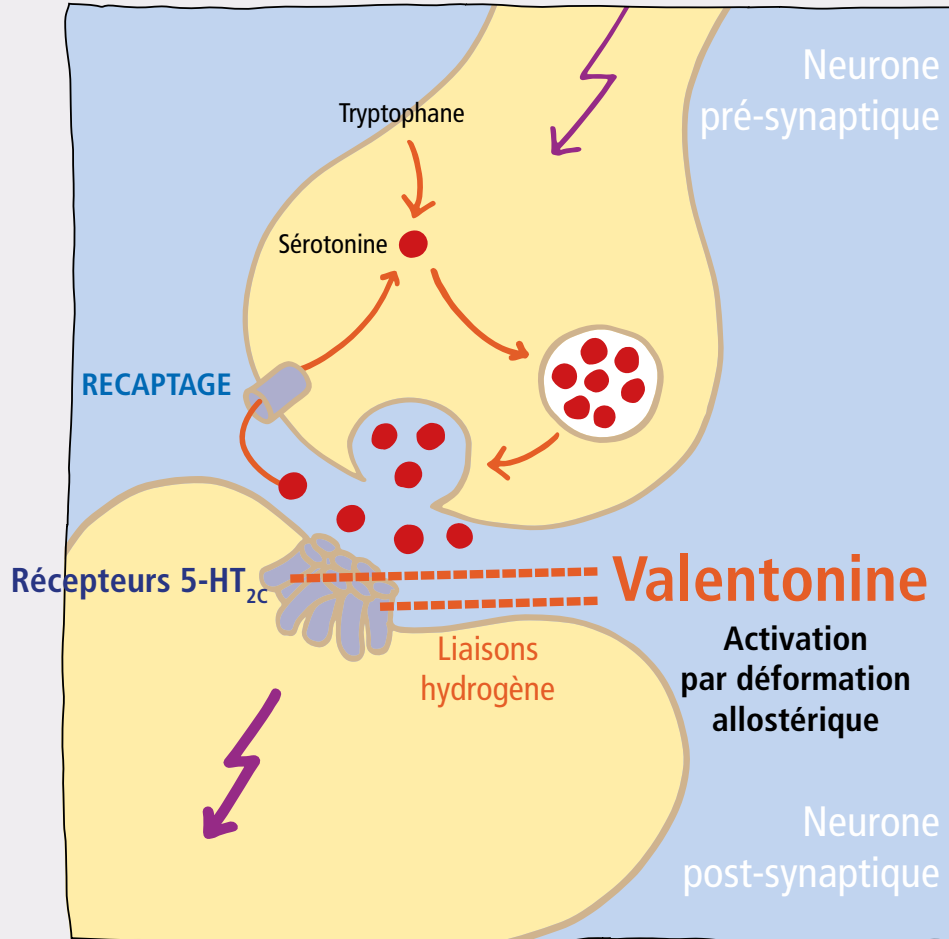
Ce qu'il est essentiel de retenir c'est que ces modulations de la VLT et du 6-MH s'effectuent de manière spécifique sur ces 3 types de récepteurs, sans toucher les nombreux autres récepteurs de ces neurotransmetteurs.

→ Modes d'actions de la Valéтонine et du 6-méthoxy-harmalan sur la vigilance par modulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}



Comment la Valéтонine **diminue** la vigilance ?

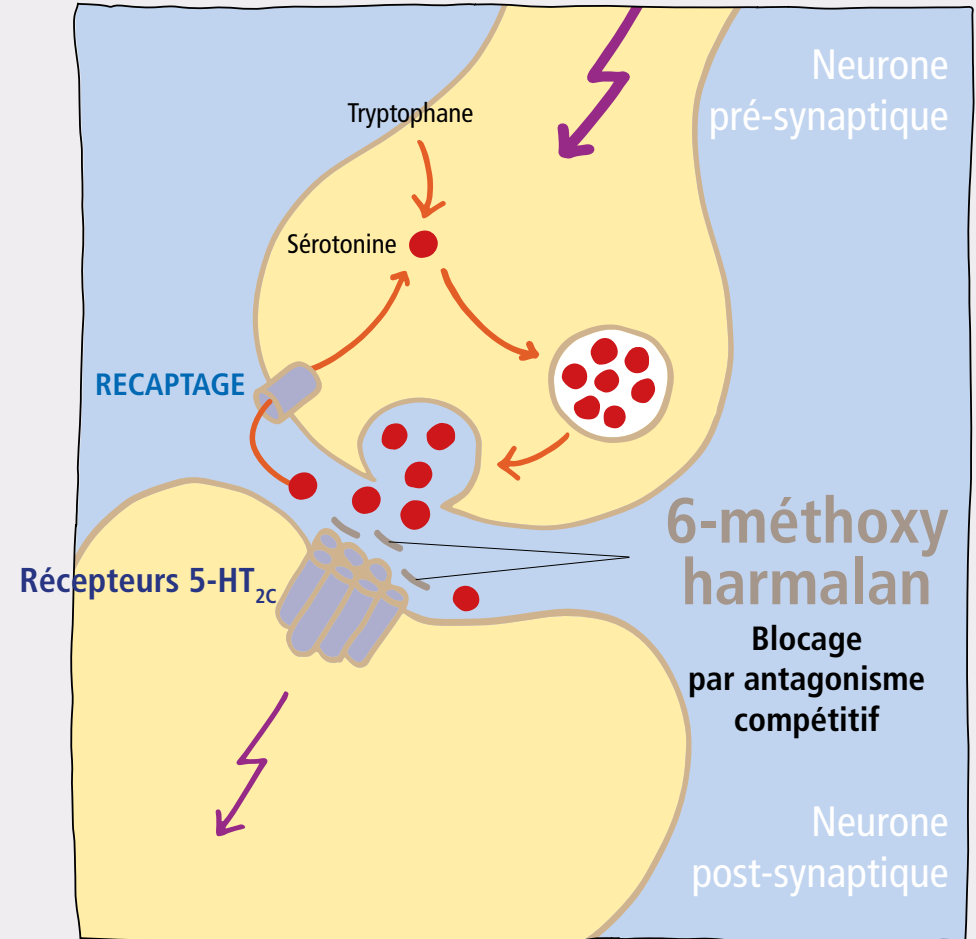
Par activation allostérique des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}



Synapse sérotoninergique

Comment le 6-méthoxy-harmalan **augmente** la vigilance ?

Par blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}



Synapse sérotoninergique

19

Pour comprendre le fonctionnement du système Veille-Sommeil, il est nécessaire de connaître les modalités des sécrétions de ces trois hormones pinéales.

Pour des raisons pharmacocinétiques, seules les concentrations de mélatonine endogène peuvent être mesurées.

→ Modalités des sécrétions des 3 hormones
du système Veille-Sommeil par la glande pinéale



Comment les 3 hormones
pinéales sont-elles sécrétées
au cours des 24 heures
du nycthémère ?

Seules les concentrations de MLT sécrétées
dans le plasma, par la glande pinéale,
peuvent être mesurées.

20

En 1994, nous avons pu déterminer les cinétiques des sécrétions pinéales de mélatonine, chez 24 sujets volontaires sains.

Ceci à 2 périodes de l'année :

- fin mai - début juin, chez 12 sujets jeunes ;
- et en octobre, chez 12 sujets âgés.



Courbes d'évolutions des concentrations plasmatiques de MLT sécrétée par la glande pinéale pendant 24h :

chez 12 sujets
jeunes adultes sains
• mai-juin 1994 •

chez 12 sujets
âgés en bonne santé
• octobre 1994 •

Référence : Fourtillan, J.B., Brisson, A. M., Gobin, P., Fourtillan, M., Ingrand, I., Decourt, J.Ph. & Girault, J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 280, E11-E22 (2001).

21

Voici les résultats pour les sujets jeunes.

L'allure des courbes correspond à une libération, à vitesse constante, de mélatonine dans la circulation sanguine par la glande pinéale.

Pour tous les sujets, les sécrétions débutent vers 22h, et s'arrêtent vers 6h du matin.

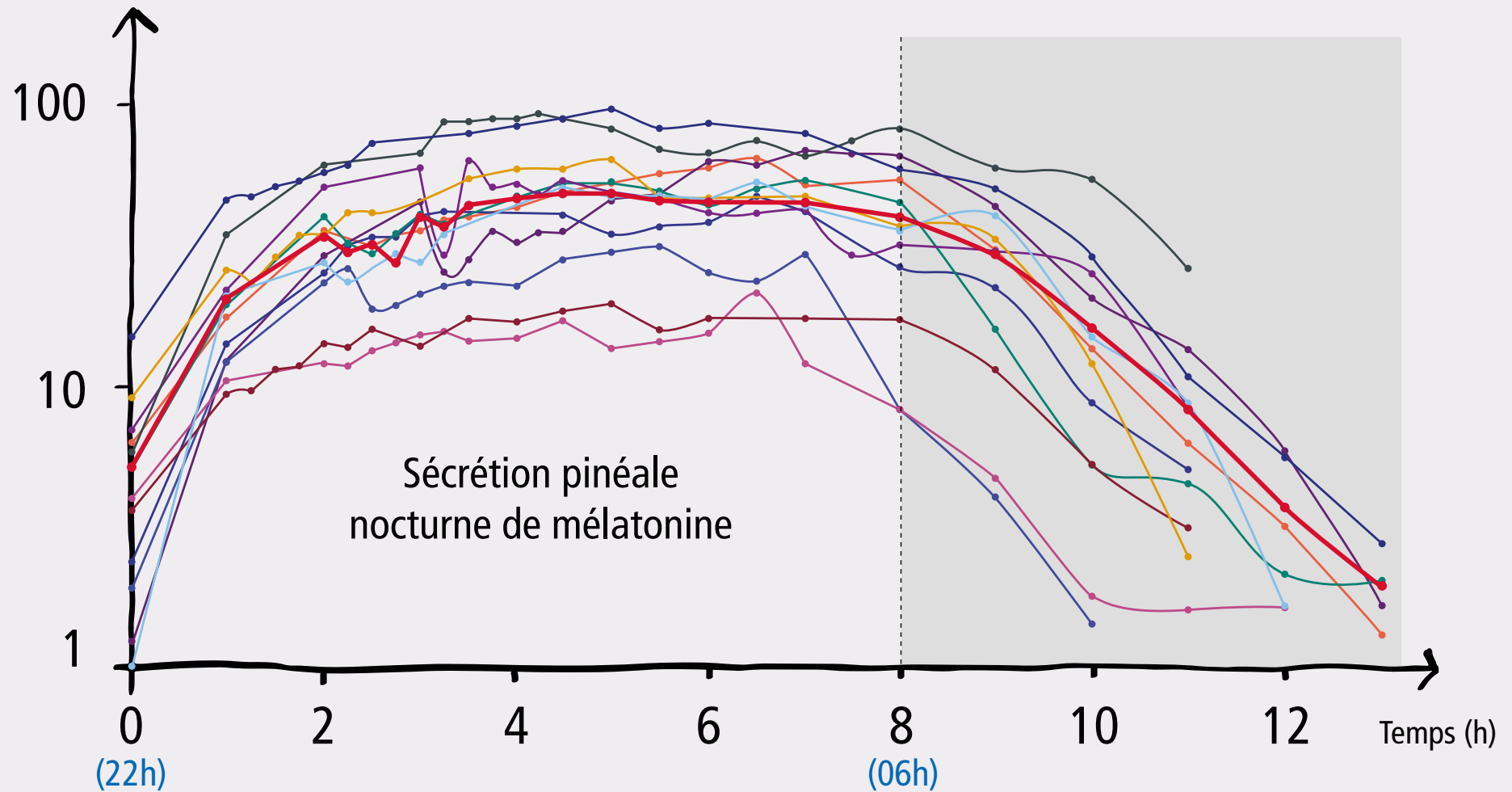
Au passage, on remarquera la grande variabilité de 1 à 10, entre les extrêmes, des sécrétions de mélatonine.

→ Sécrétion de mélatonine par la glande pinéale

étude chez 12 sujets jeunes adultes sains en mai - juin 1994



Concentrations plasmatiques
de mélatonine (pg/ml)



22

Fin Mai - début Juin, pour les sujets jeunes,
les sécrétions pinéales débutent entre 22h et 22h30 ;
elles s'arrêtent entre 6h05 et 6h20, le matin.

La sécrétion pinéale dure 8 heures, en moyenne,
tandis que la durée de la nuit est égale à 8 heures et 20 minutes.

→ La mélatonine est sécrétée entre 22 h et 6 h du matin,



22^h



06^h



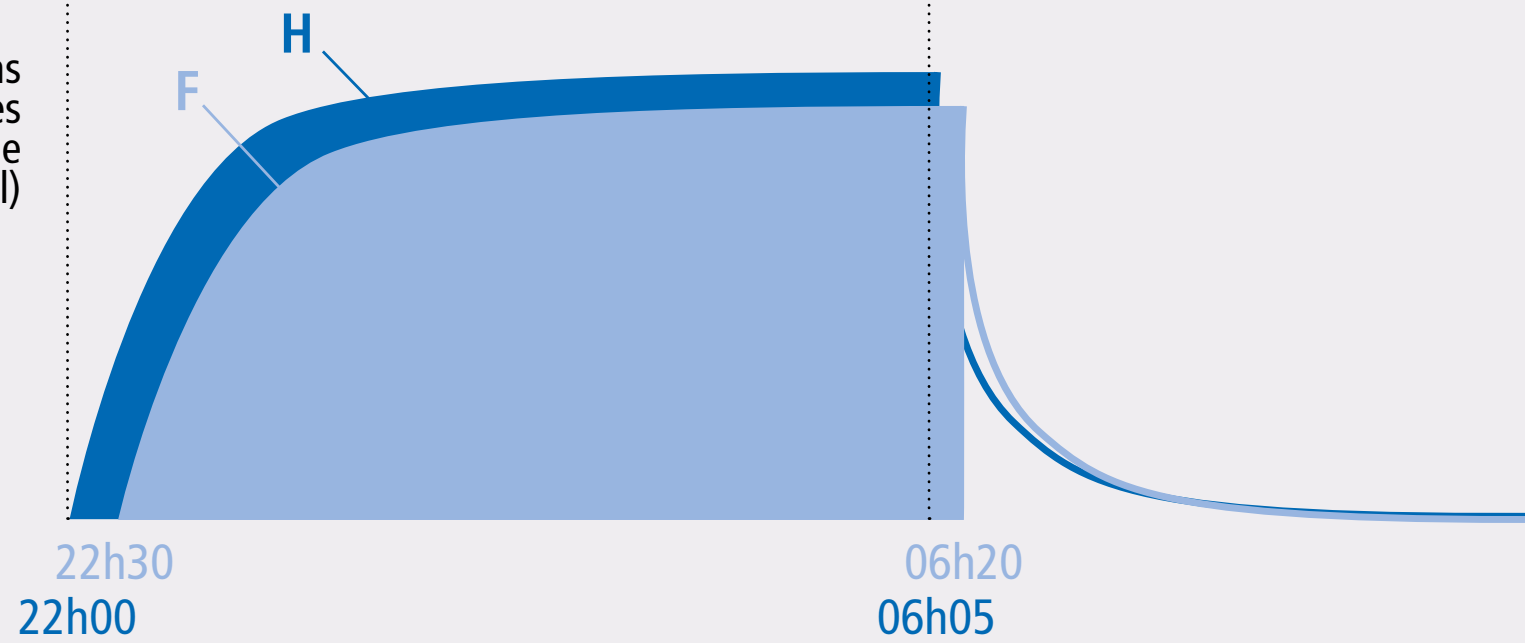
21h40

Mai / Juin (sujets jeunes)

06h00



Concentrations
plasmatisques
de mélatonine
(pg/ml)

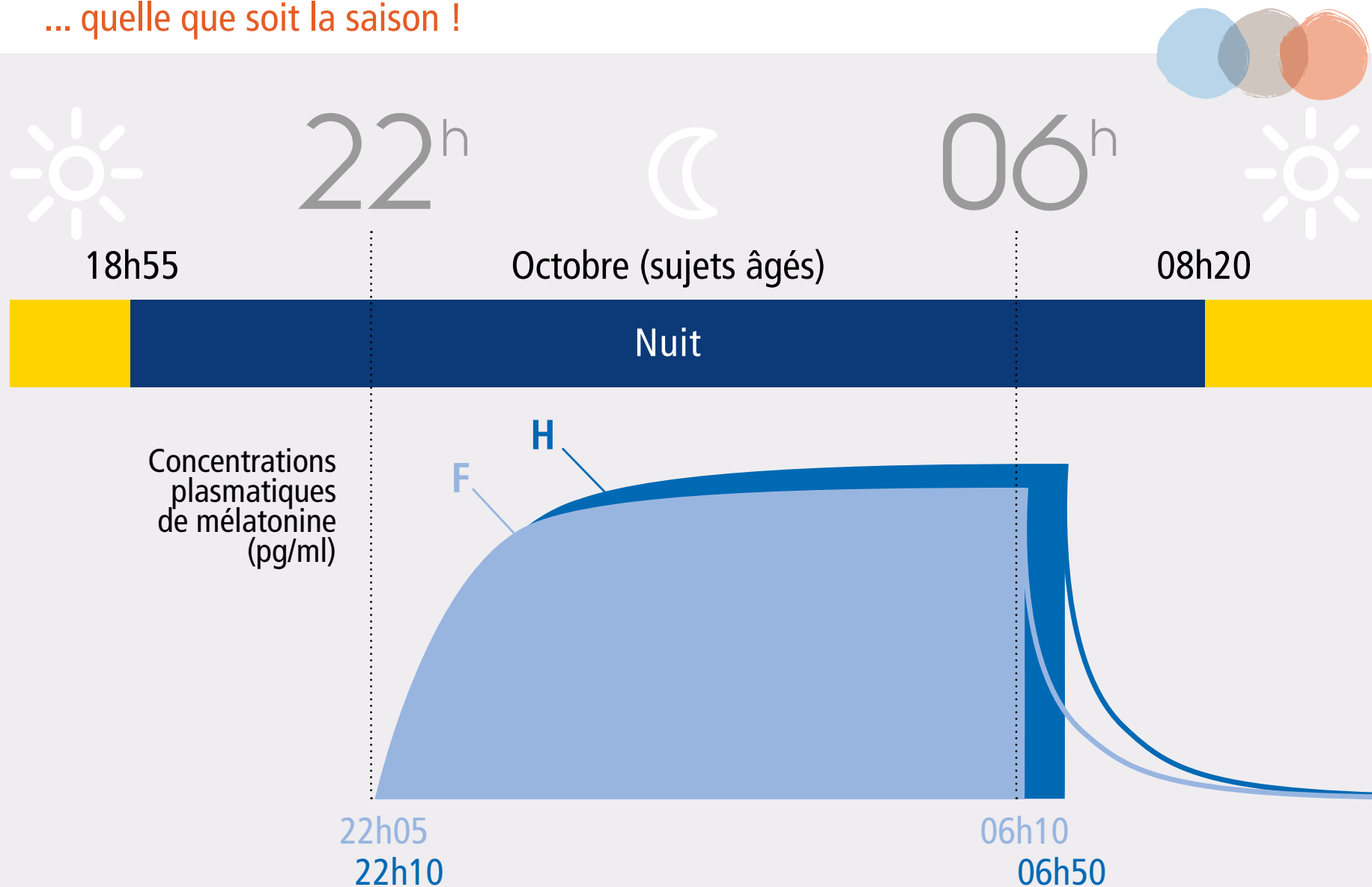


23

Au mois d'Octobre, chez les sujets âgés, les résultats sont identiques, alors que la durée de la nuit s'élevait à 13 heures et 25 minutes.

Ainsi, ces études cinétiques démontrent que la sécrétion pinéale de mélatonine se déroule toujours entre 22h et 6h du matin, quelle que soit la saison, contrairement à ce qui est couramment rapporté dans la littérature scientifique.

→ La mélatonine est sécrétée entre 22 h et 6 h du matin,
... quelle que soit la saison !



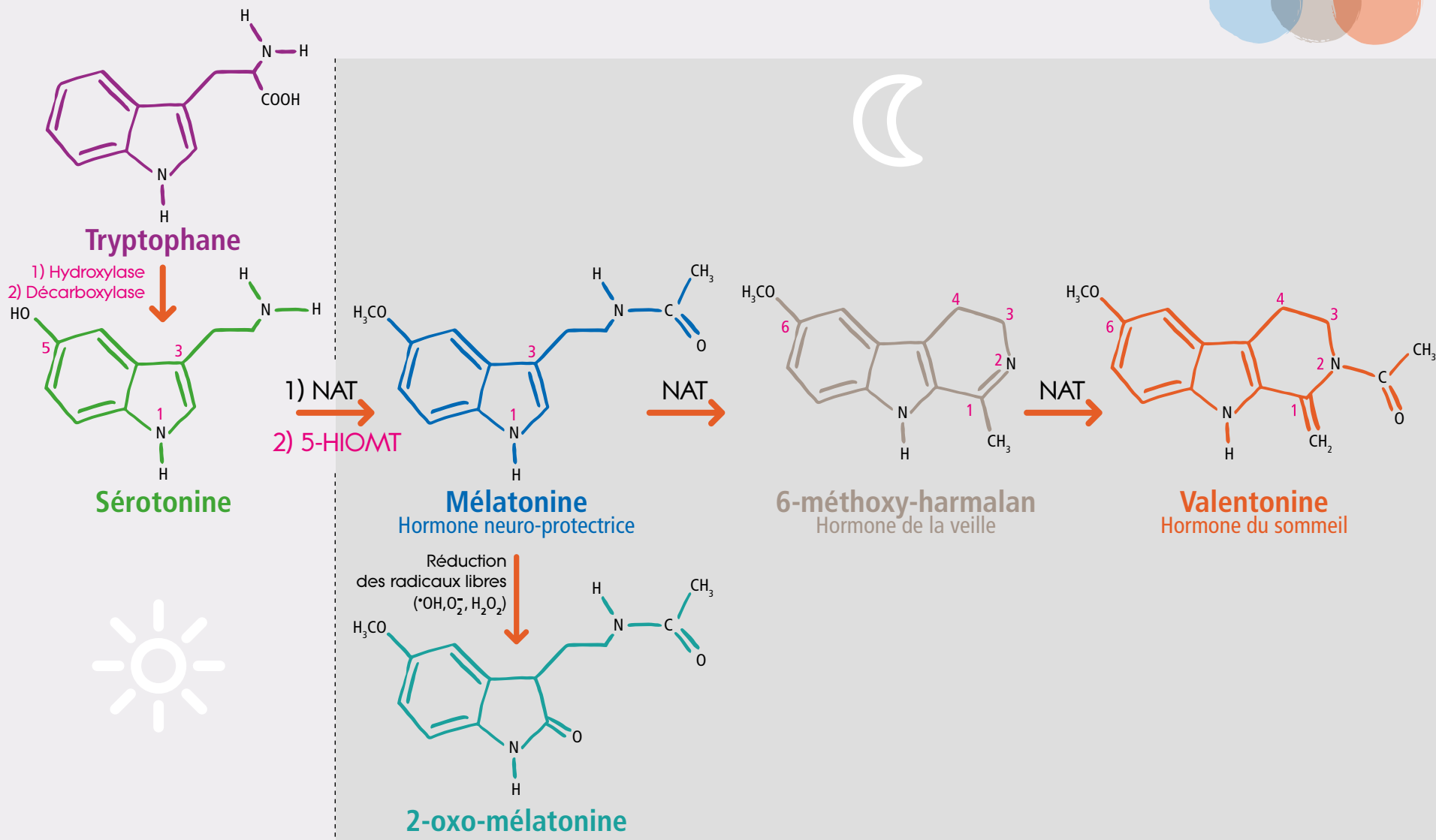
24

Après avoir reconstitué le puzzle du système Veille-Sommeil, nous obtenons une information complémentaire.

Cette nouvelle découverte m'a permis de formuler le postulat suivant :

La seule condition, pour assurer de façon harmonieuse l'alternance des périodes de repos, entre 22h et 6h du matin, et d'activité, entre 6h du matin et 22h, est que les propriétés pharmacocinétiques de la Valérianine et du 6-méthoxy-harmaline soient strictement identiques chez tous les mammifères à sommeil nocturne. Par exemple chez l'homme et chez le chien.

→ Biosynthèse des 3 hormones dans la glande pinéale
à partir de la sérotonine, entre 22h et 6h du matin



22^h

06^h

25

J'ai donc décidé, en 2006, de déterminer les pharmacocinétiques des hormones pinéales chez le chien.

Les résultats sont rassemblés dans ce tableau.

Les volumes de distribution (V_d) de la VLT et du 6-MH sont respectivement 10 et 36 fois plus élevés que pour la MLT. Ce qui signifie que pour une même quantité sécrétée par la glande pinéale, les concentrations plasmatiques de la VLT et du 6-MH sont respectivement 10 fois et 36 fois plus faibles que celles de la MLT ; donc impossibles à mesurer.

→ Les pharmacocinétiques de la Valentonine et du 6-méthoxy-harmalan sont identiques chez tous les mammifères à sommeil nocturne



Les pharmacocinétiques de la Valentonine et du 6-méthoxy-harmalan sont identiques chez l'homme et chez le chien



| | MLT | VLT | 6-MH |
|------------|--------------|----------------|----------------|
| $T_{1/2Z}$ | 1 heure | 0,70 heure | 2,27 heures |
| V_d | 1 litre / kg | 10 litres / kg | 36 litres / kg |

Pour une même quantité sécrétée par la glande pinéale, les concentrations plasmatiques de la VLT et du 6-MH sont respectivement 10 fois et 36 fois plus faibles que celles de la MLT

26

Les résultats obtenus chez le chien, identiques à ceux que l'on obtiendrait chez l'homme, sont extrêmement intéressants.

Après avoir fixé des doses dans un rapport de 4 pour 1, entre la VLT et le 6-MH, j'ai pu simuler, à l'aide de logiciels adéquats, les courbes d'évolutions des concentrations plasmatiques des trois hormones pendant 24 heures.

La nature fait bien les choses !!

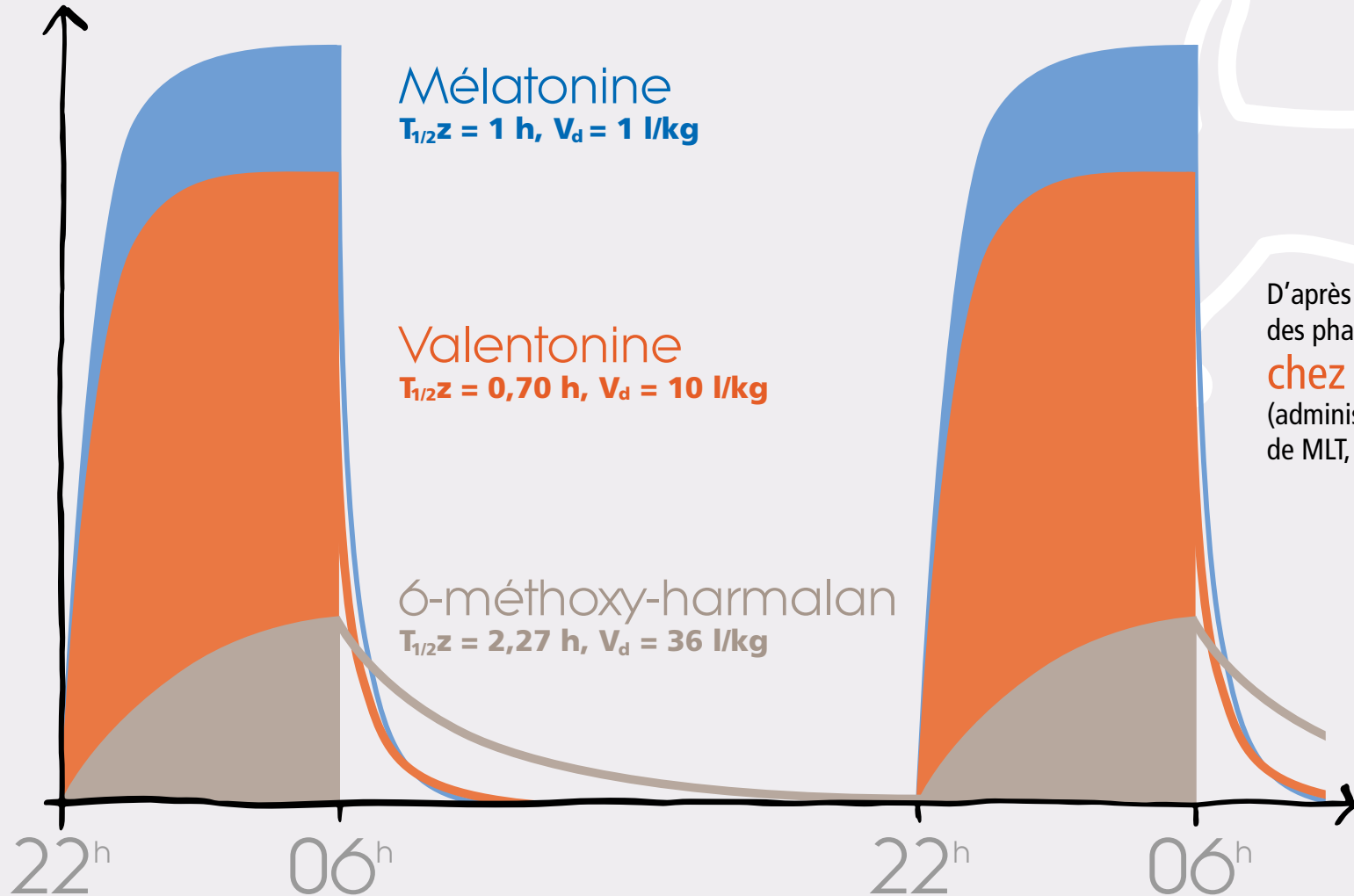
En effet, on s'aperçoit que les concentrations de VLT, dans le sang et les milieux extravasculaires, dont le cerveau, sont supérieures à celles du 6-MH pendant la période de repos entre 22h et 6h du matin.

À l'inverse, dès l'arrêt des sécrétions pinéales, à 6h du matin, en 15 à 30 minutes, les concentrations du 6-méthoxy-harmalan deviennent et restent supérieures à celles de la Valéтонine dans tout l'organisme, jusqu'à 22h.

Que de merveilleuses concordances !

→ Prédiction des courbes de sécrétions de la VLT et du 6-MH
chez le chien, l'homme et les mammifères à sommeil nocturne

Concentrations
plasmatiques



D'après les résultats
des pharmacocinétiques
chez le chien
(administrations intraveineuses
de MLT, VLT et 6-MH)

27

Chez tous les mammifères, la fonction endocrine de la glande pinéale, s'exerce entre 22h et 6h du matin ; de telle sorte qu'à 6h du matin, la glande pinéale a fini son boulot.

Sur cette figure nous avons représenté les courbes de sécrétion des hormones pinéales chez les mammifères à sommeil nocturne.

28

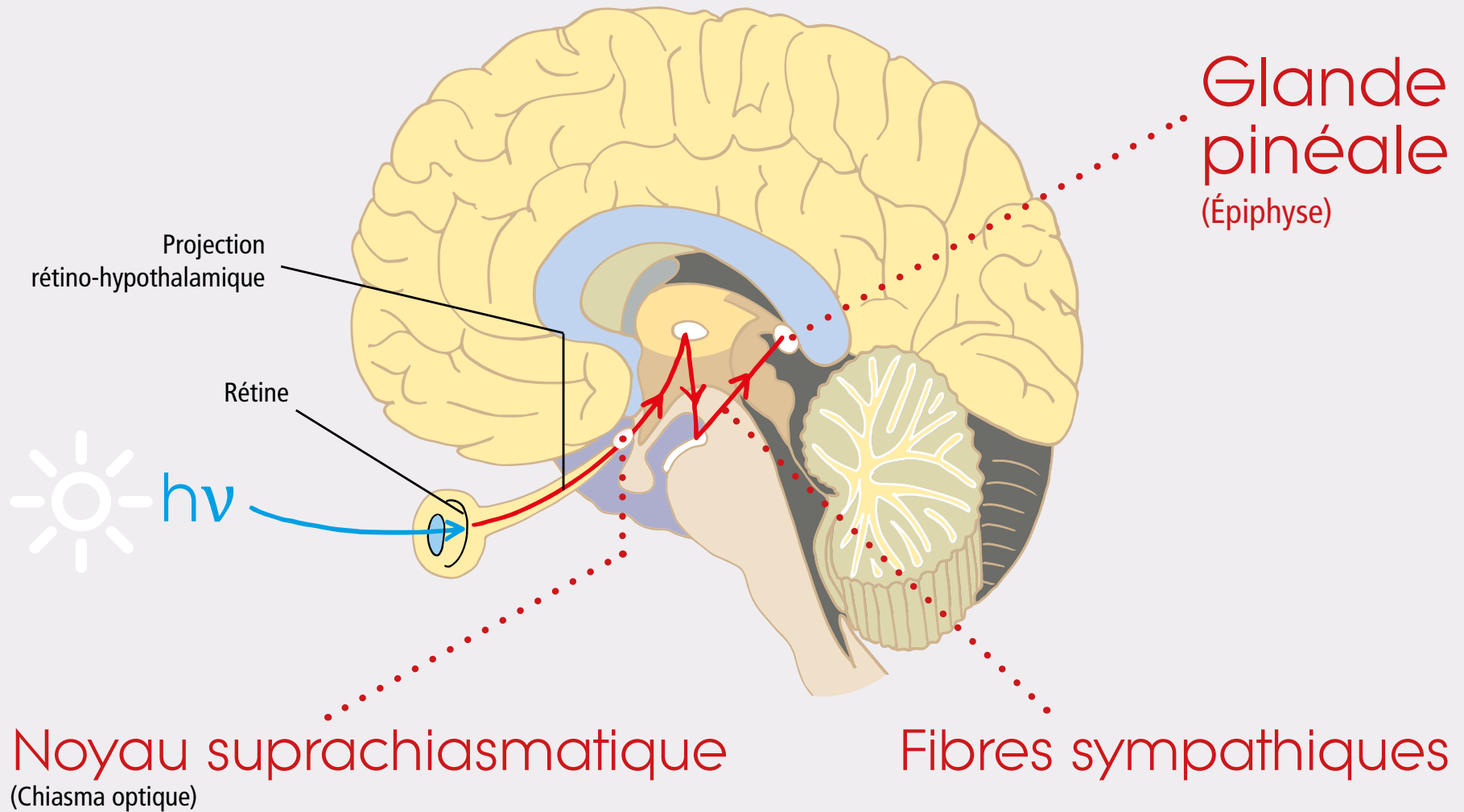
Comment se déclenche la fonction endocrine de la glande pinéale ?

Chez l'homme et les mammifères, les cellules de la rétine perçoivent la luminosité ambiante. Cette information est traitée par le Noyau suprachiasmatique, situé juste au-dessus du chiasma optique.

Le noyau suprachiasmatique est la véritable « horloge biologique » de l'organisme. Il rythme la vie de l'organisme, par tranche de 24 heures, en l'adaptant à son mode de vie et à son environnement.

La glande pinéale joue un rôle de transduction : elle convertit le rythme imposé par le noyau suprachiasmatique en message hormonal endocrinien, via la sécrétion des trois hormones.

→ Déclenchement de la fonction endocrine de la glande pinéale
La transduction photo-neuro-endocrine, de 22h à 6h du matin



29

Revenons sur le sommeil.

Comment passons-nous de l'état de veille à l'état de sommeil ?

L'état de sommeil, avec perte de conscience, apparaît lorsque la vigilance tombe en dessous d'un certain niveau que l'on peut qualifier de « barrière du sommeil ».

Chez le sujet normal, pendant la période de repos, entre 22h et 6h du matin, l'état de sommeil sera obtenu et maintenu si les concentrations de la VLT, au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} , sont suffisantes pour abaisser et maintenir le niveau de vigilance en dessous de la barrière du sommeil.

Chez les sujets déprimés, le stress à l'origine de la dépression élève le niveau de la vigilance. Le système Veille-Sommeil doit être renforcé, pour maintenir le niveau de la vigilance en dessous de la barrière du sommeil.

→ La barrière du sommeil :
déclenchement des états de veille et de sommeil



30

Nous pouvons maintenant expliquer ce qui se passe entre 22h et 6h du matin, pendant la période de repos, puis entre 6h du matin et 22h le soir, pendant la période d'activité, dans trois zones du cerveau, au niveau des récepteurs :

- α_2 noradrénergiques ;
- 5-HT_{2C} sérotoninergiques ;
- et D₁/D₂ dopaminergiques.

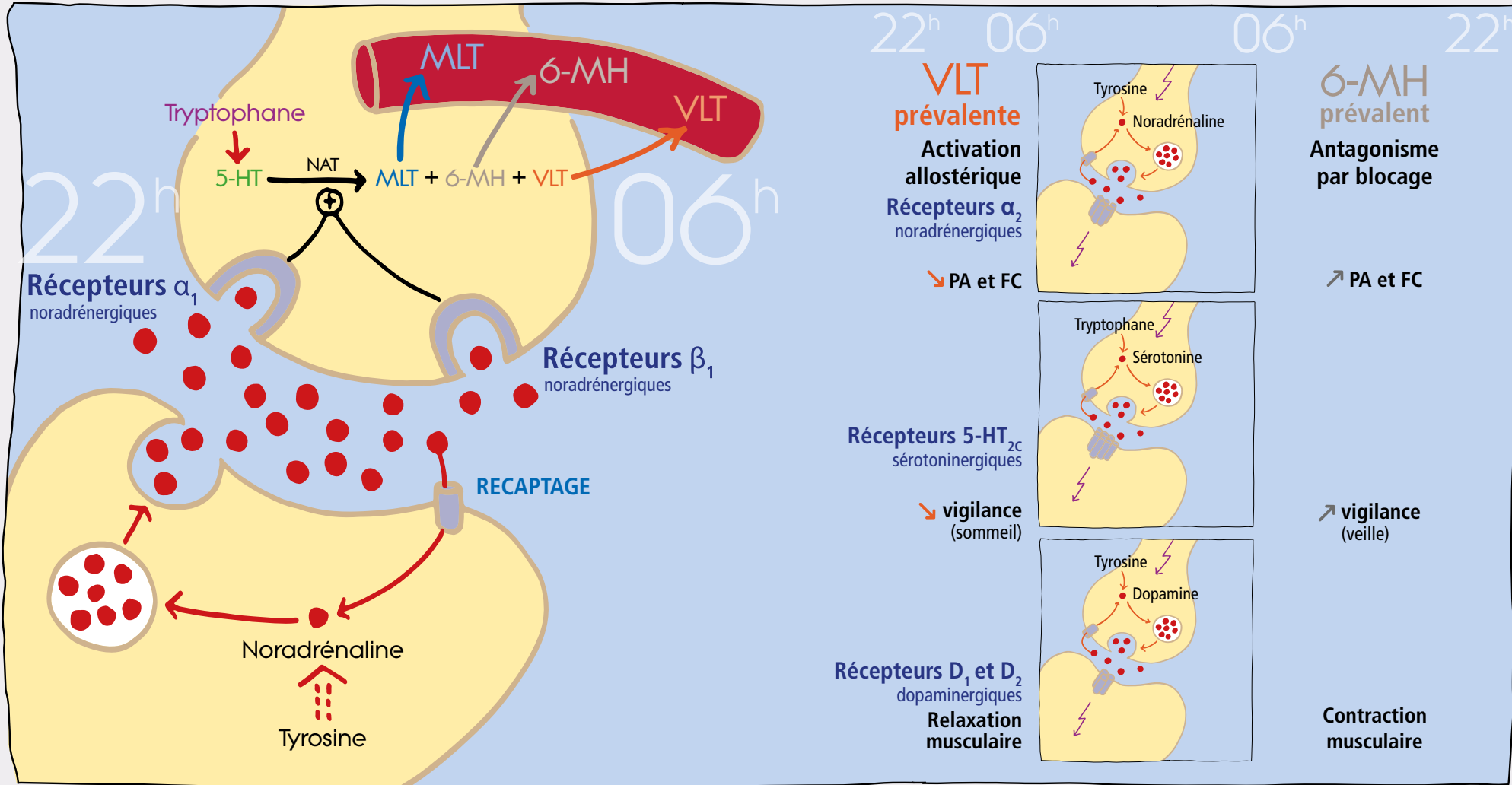
À partir de 22h et jusqu'à 6h du matin, dès que nous sommes à l'abri de la lumière, la transduction photoneuroendocrine provoque une stimulation noradrénergique des pinéaloctes. Ce qui déclenche la sécrétion pinéale des 3 hormones dans la circulation sanguine.

Pendant cette période de repos, la VLT étant prévalente, son action devient prédominante avec :

- diminution de la vigilance, et induction du sommeil physiologique ;
- réduction de la PA et de la FC ;
- et relâchement musculaire.

Dès la fin de la sécrétion, à partir de 6h du matin et jusqu'à 22h, changement de prévalence en faveur du 6-MH. Il y a inversion des actions précédentes avec réveil de l'organisme, qui reste éveillé jusqu'à 22h.

→ **Fonctionnement du système Veille-Sommeil pendant 24 heures à partir de 22h (« primum movens »)**



31

La plupart des affections neurologiques proviennent d'un déficit quantitatif de la fonction endocrine du corps pinéal.

En cas de sécrétion insuffisante, qui peut être détectée par le dosage de la mélatonine plasmatique à partir de 1h du matin, il faut administrer une association de Valérianine et de 6-méthoxy-harmaline, dans un rapport de doses égal à 4 pour 1, par voie transdermique. Je propose d'appliquer un patch à 2 réservoirs le soir au coucher, et de l'enlever le matin, au réveil.

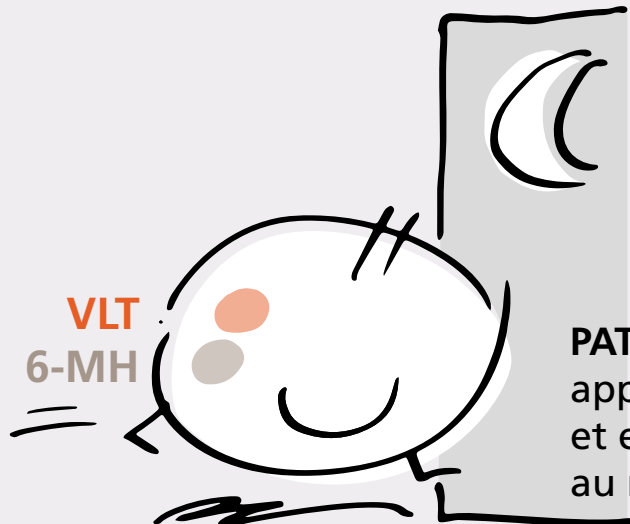


MALTT

La mélatonine est le **MARQUEUR** de la synthèse des 3 hormones du système Veille-Sommeil.



Sécrétion insuffisante



PATCH à 2 réservoirs
appliqué au coucher
et enlevé le matin
au réveil

DIAGNOSTIC
Dosage de la mélatonine
à partir de 1h du matin



Sécrétion excessive



PATCH à 1 réservoir
appliqué le matin au réveil et enlevé
le soir au coucher

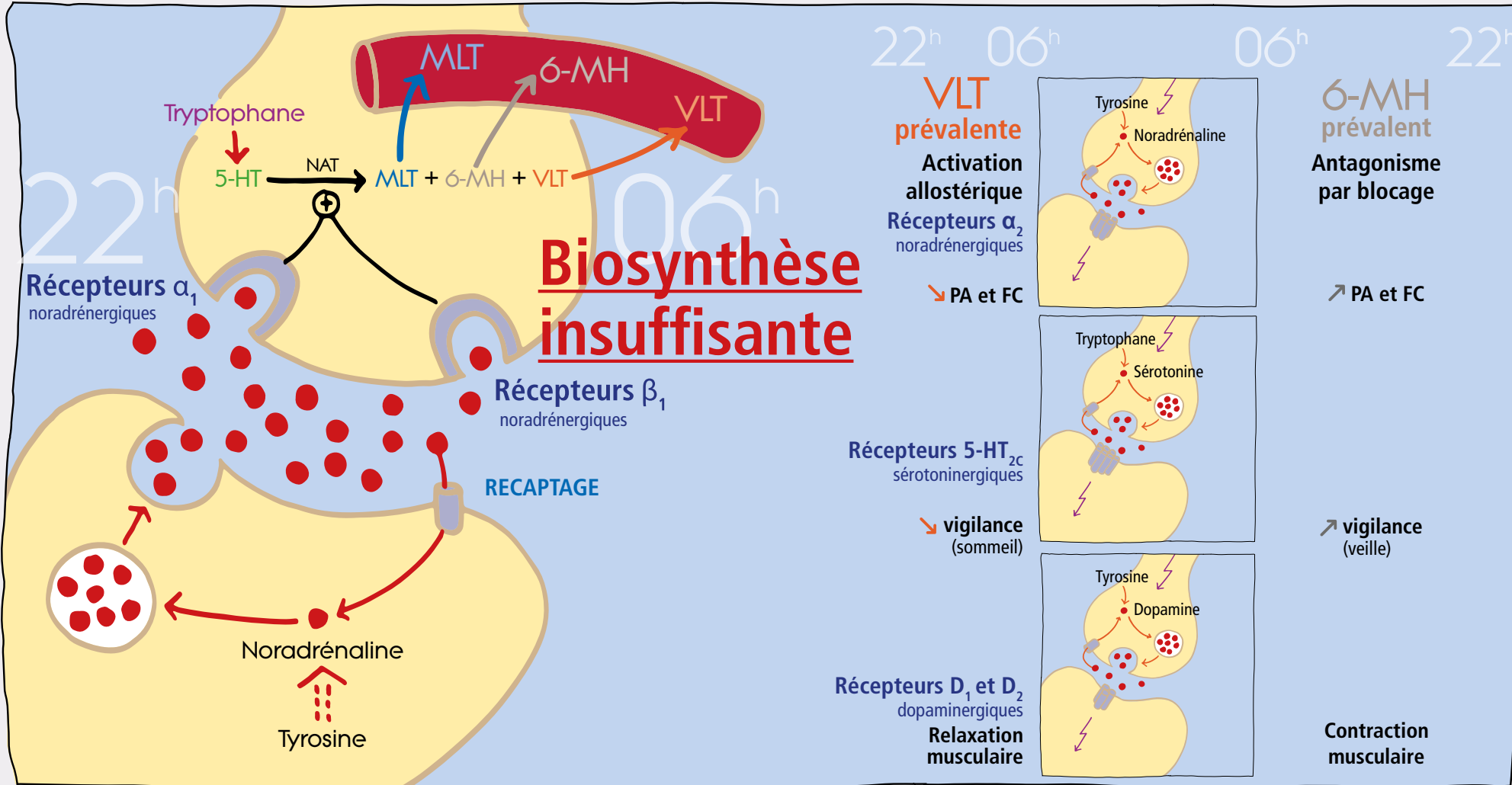
32

Comme nous venons de le voir, les troubles du sommeil, proviennent d'une insuffisance de la production pinéale, non seulement de la Valéтонine, mais aussi des deux autres hormones pinéales.

L'administration de patchs à 2 réservoirs chargés en Valéтонine et 6-méthoxy-harmalan, dans un rapport de doses égal à 4 pour 1, constitue un traitement hormonal substitutif.

Cette association permet d'assurer une régulation harmonieuse de l'organisme par le système Veille-Sommeil.

→ Les troubles du sommeil proviennent d'une insuffisance des sécrétions pinéales
 Traitements par une association (VLT / 6-MH) (4/1), par voie transdermique



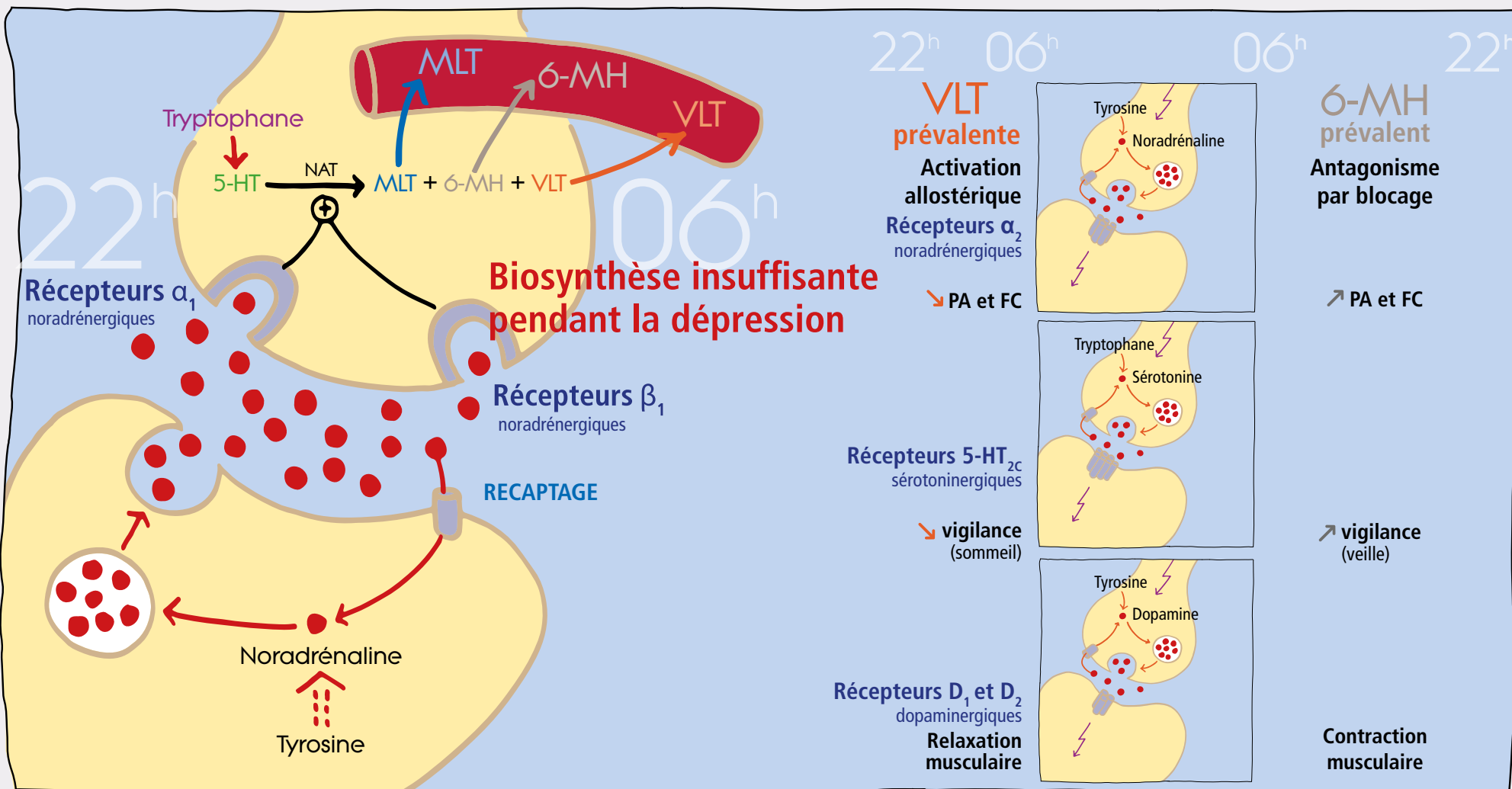
Traitement hormonal substitutif par voie transdermique

33

Les dépressions nerveuses sont des troubles du sommeil passagers.

Il faut donc les traiter de la même façon que les troubles du sommeil, en administrant, par voie transdermique, l'association :
(Valentonine + 6-méthoxy-harmalan) dans un rapport de doses égal à 4 pour 1. Et ceci pendant toute la durée de la dépression.

→ Dans les dépressions nerveuses, le système Veille-Sommeil doit être renforcé par administration de l'association (VLT/6-MH) (4/1), pendant la dépression



Traitement hormonal substitutif par voie transdermique

34

Si l'on met à part les benzodiazépines et apparentés, on s'aperçoit que les activités thérapeutiques de tous les médicaments psychotropes, des antiparkinsoniens dérivés de l'ergoline, ainsi que les antihypertenseurs de la famille de la Clonidine (α_2 agonistes à action centrale), proviennent de leurs interventions dans le système Veille-Sommeil.

C'est le cas des antidépresseurs.

Le traitement actuel des dépressions nerveuses consiste à administrer des inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline, les IRN, du type de la Clomipramine (Anafranil®), et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, les IRS, du type de la Fluoxétine (Prozac®).

Dans les deux cas, l'efficacité des antidépresseurs résulte de l'activation des mêmes récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} que la Valérianine :

- soit, directement, avec les antidépresseurs IRS, par stimulation des récepteurs 5-HT_{2C} ;
- soit, indirectement, avec les antidépresseurs IRN, par augmentation de la sécrétion des hormones pinéales, et, en particulier de la Valérianine qui va activer, de façon spécifique, par stimulation allostérique, les récepteurs 5-HT_{2C} et renforcer le sommeil.

Mais dans les deux cas, avec de nombreux effets indésirables :

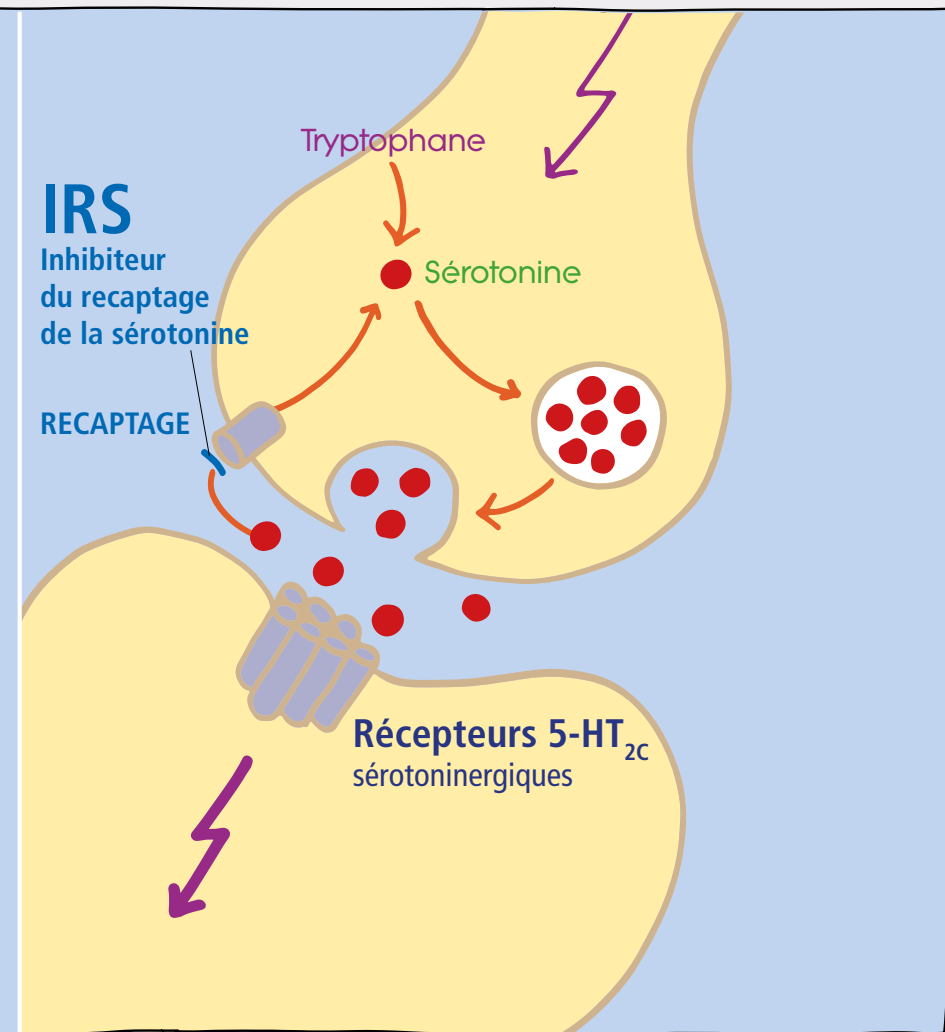
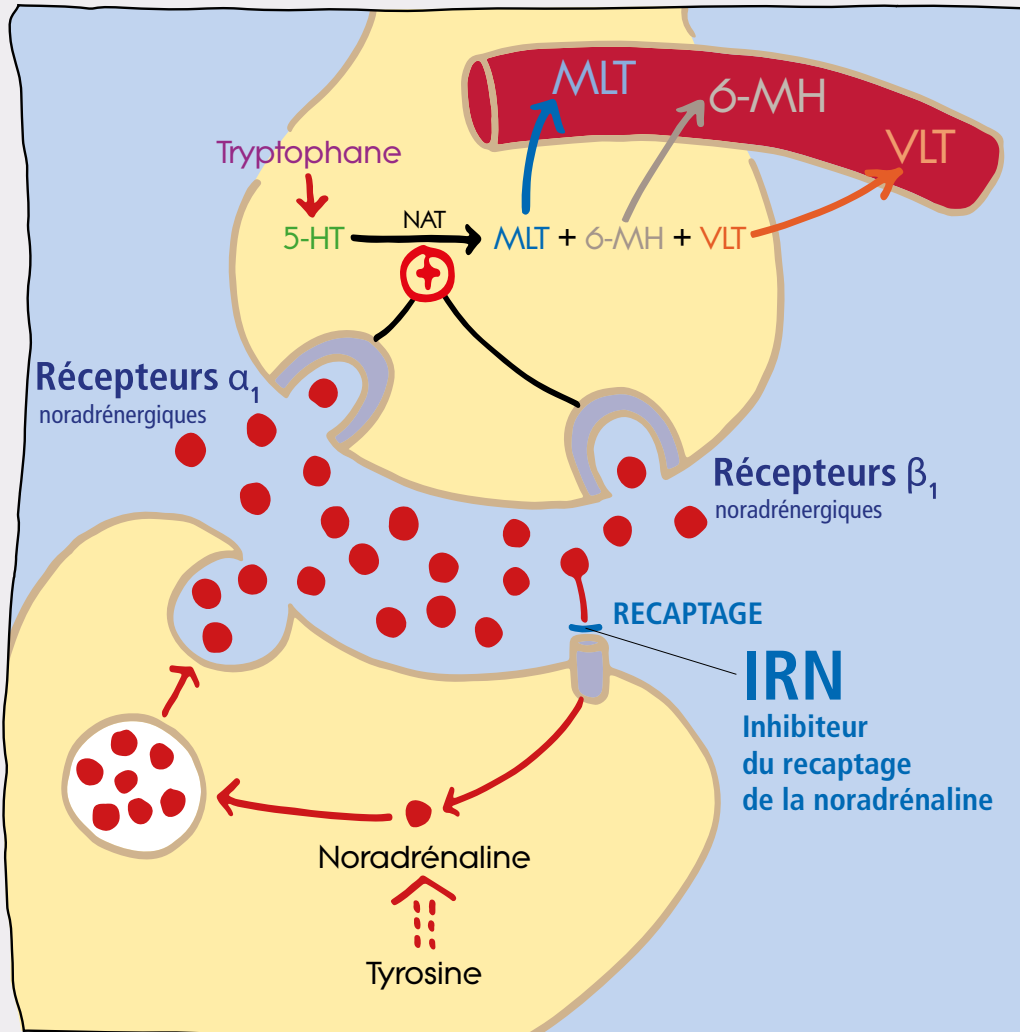
- d'une part, parce que l'inhibition des recaptages concerne tous les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques de l'organisme ;
- et, d'autre part, parce qu'elle s'effectue 24 heures sur 24, alors qu'elle devrait avoir lieu seulement entre 22h et 6h du matin.

→ Les mécanismes des affections neurologiques et leurs traitements actuels où à venir procèdent du système Veille-Sommeil



Inhibition du recaptage de la noradrénaline au niveau des récepteurs noradrénergiques des pinéaloctes

Inhibition du recaptage de la sérotonine à la membrane présynaptique des neurones sérotoninergiques



35

Ainsi, les traitements futurs de toutes les affections neurologiques, dues à une déficience de la fonction endocrine de la glande pinéale, consisteront à administrer, par voie transdermique, une association de Valentonine et de 6-méthoxy-harmalan dans un rapport de doses égal à 4 pour 1.

C'est la seule façon de traiter ces affections sans perturber la régulation des vies psychique et végétative de l'organisme.

→ Traitements futurs des maladies neurologiques dues à une insuffisance pinéale par administration transdermique de l'association (VLT/6-MH) (4/1)



Les maladies neurologiques

Troubles du sommeil

Maladie de Parkinson
et syndromes parkinsoniens

Maladie d'Alzheimer

Dépressions nerveuses

Troubles psychotiques

Maladies neuro-dégénératives

Je vous remercie de votre attention !

FIN DE LA PRÉSENTATION AnP du 2/12/2015



Données complémentaires

36

La similitude des configurations stéréochimiques et des dimensions moléculaires du 6-méthoxy-harmalan (6-MH) et du Lysergide (LSD) sont en corrélation avec l'analogie de leurs profils pharmacodynamiques.

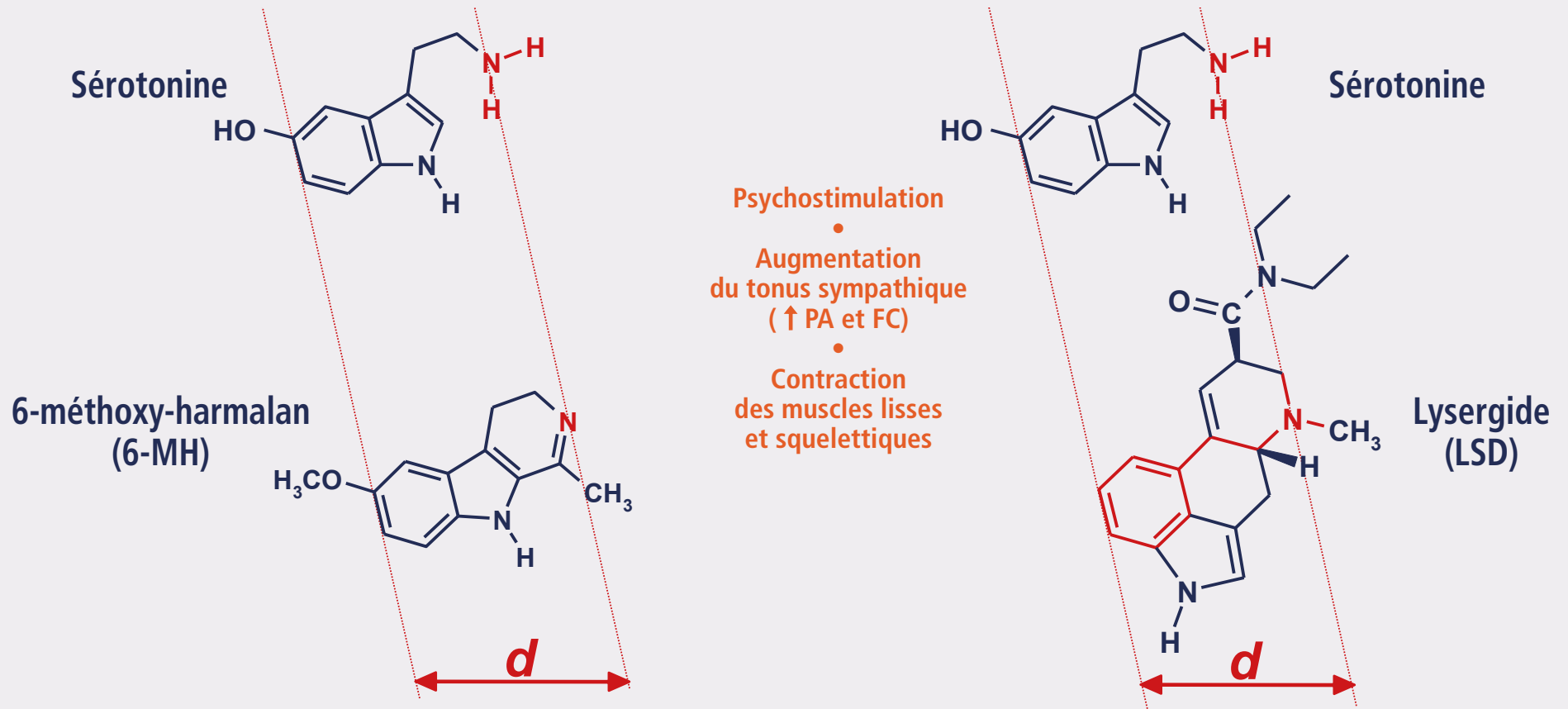
Ces deux composés ont les propriétés pharmacodynamiques suivantes :

- psychostimulants puissants. En tant que tels, le 6-MH et le LSD ont le même niveau d'activité ;
- ils augmentent le tonus sympathique (élévation de la PA et de la FC), en raison de leurs effets antagonistes vis à vis des récepteurs α_2 noradrénergiques ;
- ils provoquent une contraction des muscles lisses et squelettiques, par suite de leurs effets antagonistes des récepteurs D_1 / D_2 dopaminergiques.

→ Corrélations structure-activité du 6-MH et du (LSD)
Le 6-MH et le LSD ont les mêmes propriétés pharmacodynamiques



Configurations stériques et dimensions moléculaires
du 6-méthoxy-harmalan et du LSD



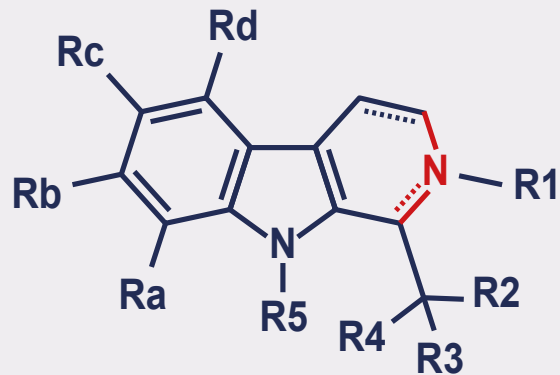
37

Il a été démontré, expérimentalement, que le LSD est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}.

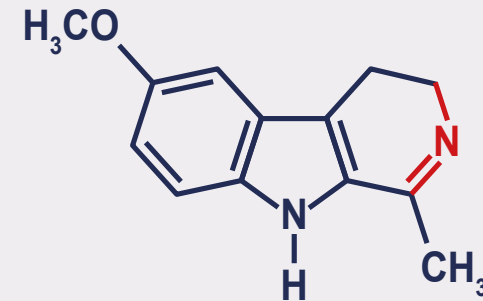
Le blocage des récepteurs 5-HT_{2C} par le LSD est responsable de ses puissantes propriétés psychostimulantes.

Il en va de même pour le 6-MH. Il a été démontré par S. Goldstein et coll que 117 dérivés de β -carboline, dont les structures chimiques répondent à la même formule générale (présentée sur cette diapositive) que le 6-MH, sont des antagonistes de la sérotonine vis à vis des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}. Ces composés s'opposent, par blocage, à la fixation de la sérotonine à ces récepteurs. Ce qui a pour conséquence d'augmenter la vigilance ; car ces récepteurs 5-HT_{2C} sont des récepteurs neuro-inhibiteurs dont l'activation par la Valéтонine produit une diminution de la vigilance, à l'inverse du 6-MH ou du LSD qui sont des antagonistes de ces récepteurs.

→ Le 6-méthoxy-harmalan (6-MH) :
antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}



Formule générale de 117 dérivés de β -carboline
antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}
(Brevet 2 797 644 d'ADIR et compagnie, publié en 2001)



6-méthoxy-harmalan

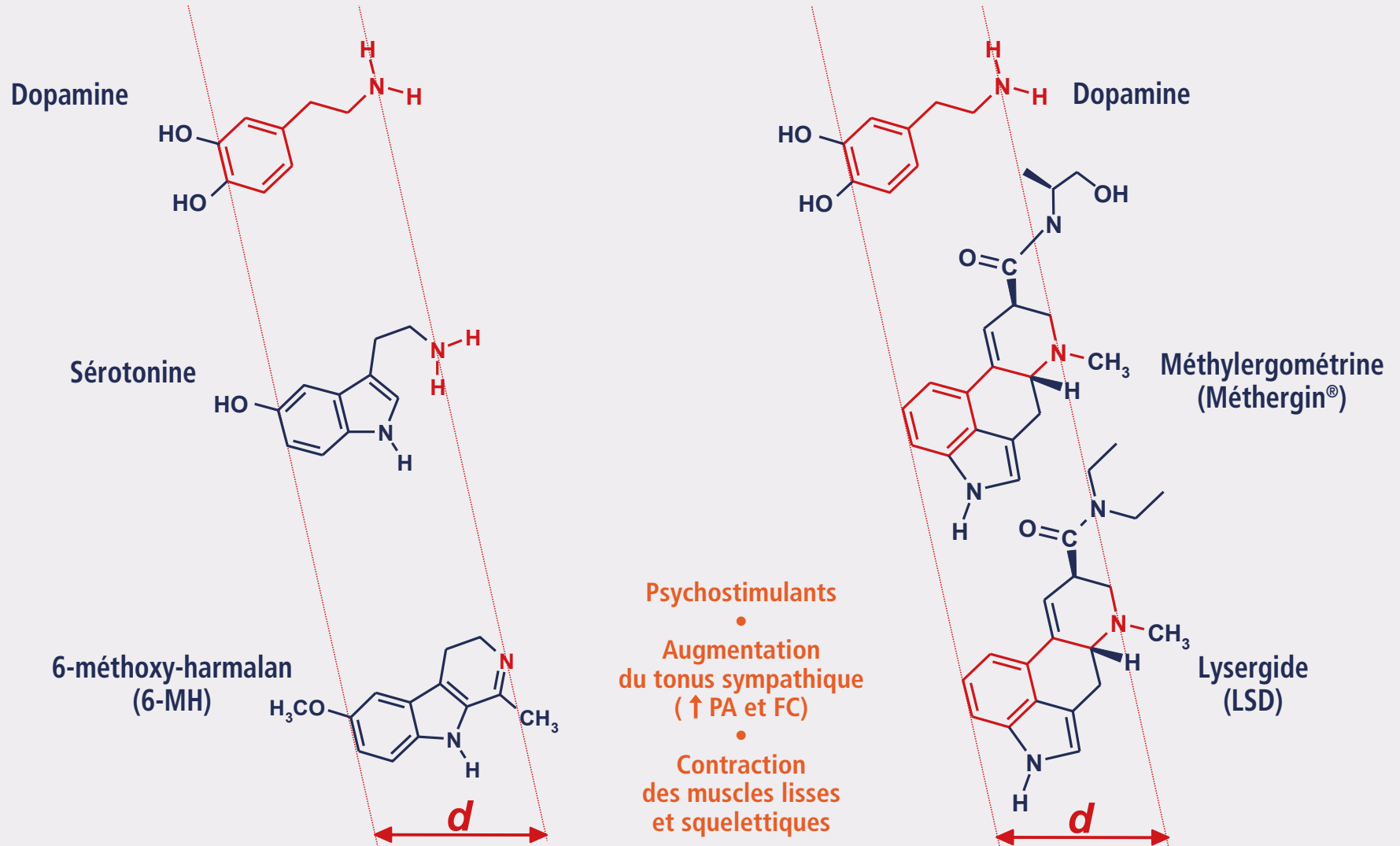
38

La Méthylergométrine est un dérivé hémi-synthétique de l'acide lysergique, comme le Lysergide, dont il a les propriétés pharmacodynamiques. Les propriétés ocytociques de ces dérivés antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont utilisées en obstétrique. C'est le cas de la Méthylergométrine (Méthergin®).

→ Les propriétés ocytociques du LSD et du 6-MH
sont utilisées en obstétrique avec la Méthylergométrine



Configurations stériques et dimensions moléculaires
du 6-méthoxy-harmalan, du LSD et de l'ergométrine



39

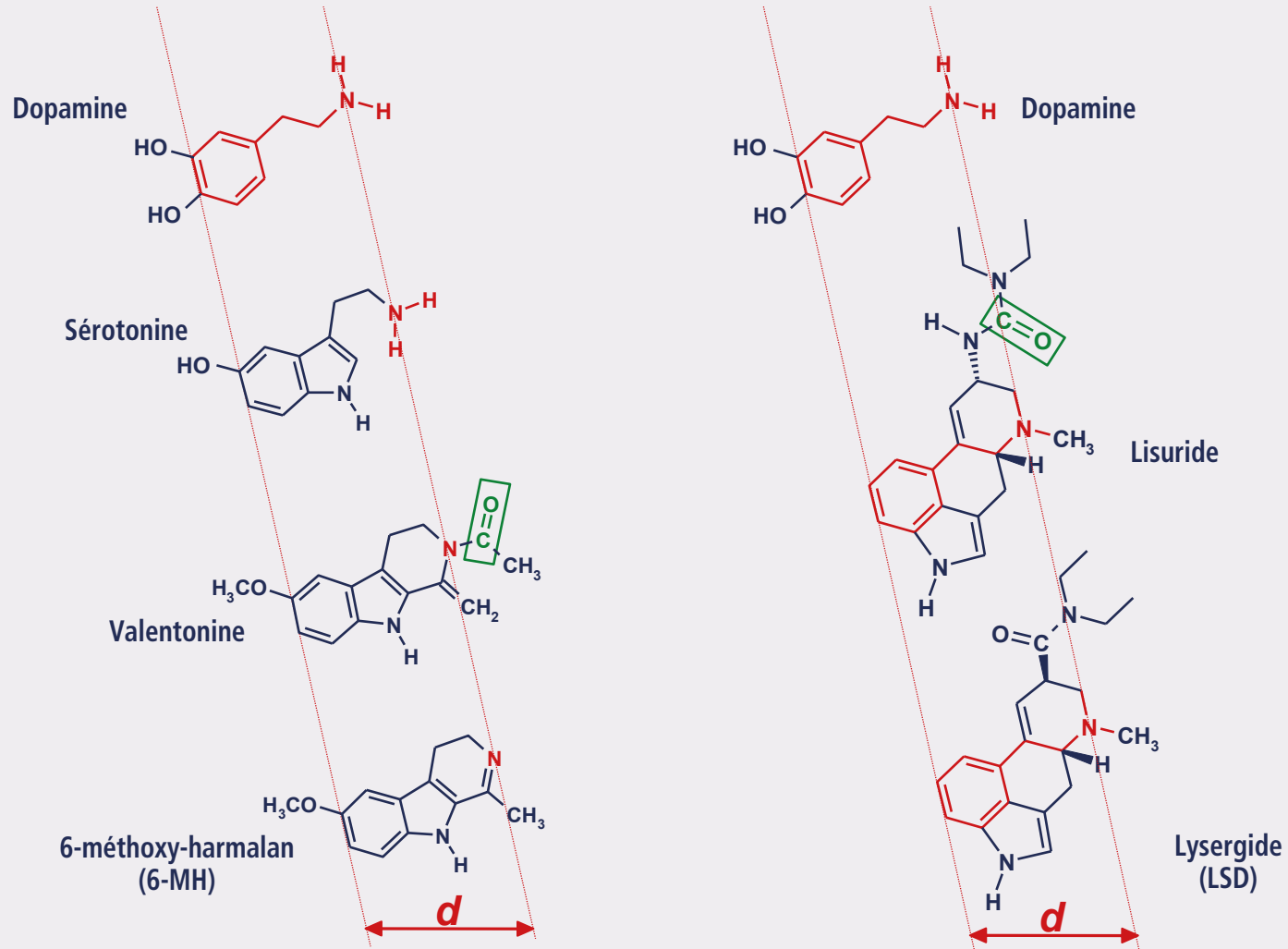
Comme nous l'avons vu précédemment l'addition d'un groupe acétyle (-CO-CH₃), sur l'atome d'azote (N) du 6-MH, a pour conséquence une inversion de ses activités pharmacodynamiques, avec la Valérianine. Dans cette hormone, le carbonyle (C=O) du groupe acétyle constitue une ligand allostérique qui permet à la Valérianine d'activer les récepteurs 5-HT_{2C}, α₂, et D₁/D₂ par modulation allostérique.

De façon identique, lorsque nous passons du Lysergide (LSD) au Lisuride, dont le groupe (C=O) a une position et une orientation favorables à une stimulation allostérique des récepteurs D₁/D₂ dopaminergiques, nous obtenons un composé à activités antiparkinsonienne et antiprolactine.

→ Du Lysergide aux antiparkinsoniens dérivés de l'ergoline
 Branchement d'un ligand allostérique en position favorable



Configurations stériques et dimensions moléculaires
 du 6-méthoxy-harmalan, du LSD, de la Valentonine et du Lisuride



 : Ligand allostérique

40

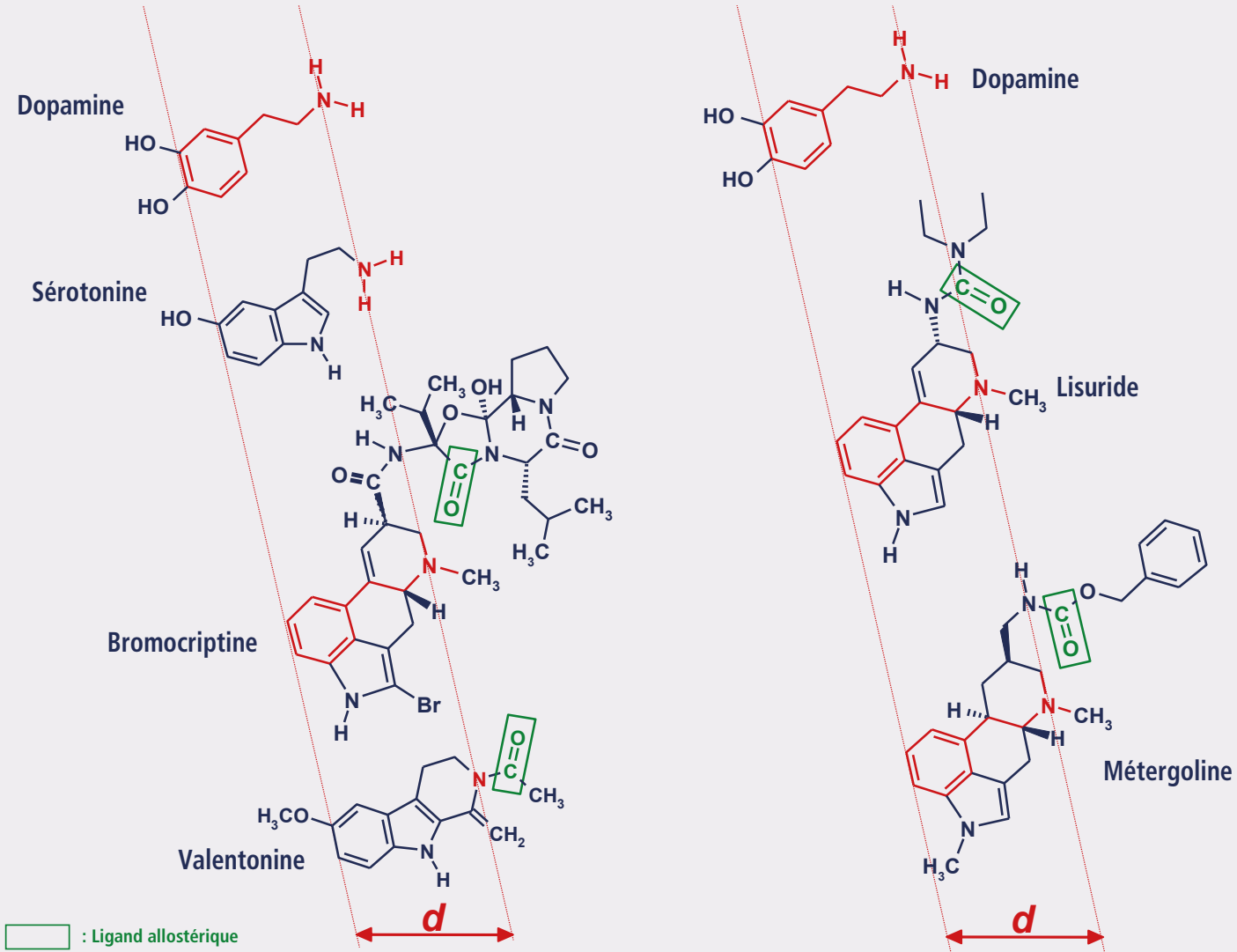
Les antiparkinsoniens dérivés de l'ergoline présentent dans leurs structures chimiques les caractéristiques pharmacophores de la Valentonine. Ce sont des valentoneergiques dont les propriétés pharmacodynamiques sont celles de la Valentonine :

- Ce sont des agonistes dopaminergiques des récepteurs D_1/D_2 .
Action utilisée en thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens ;
- Ils donnent un premier effet secondaire de somnolence par activation allostérique des récepteurs sérotoninergiques $5-HT_{2C}$;
- Et ils produisent un deuxième effet secondaire de diminution de la pression artérielle, qui doit être surveillée, due à leurs propriétés d'agonistes des récepteurs α_2 noradrénergiques.

→ La Valentonine et les antiparkinsoniens dérivés de l'ergoline :
 activateurs allostériques des récepteurs 5-HT_{2C}, α₂, et D₁ et/ou D₂



Configurations stériques et dimensions moléculaires
 des antiparkinsoniens dérivés de l'ergoline et de la Valentonine



41

Les antihypertenseurs à action centrale du type de la Clonidine et de ses analogues présentent dans leurs structures chimiques les caractéristiques pharmacophores de la Valentonine. Ils doivent leurs propriétés pharmacodynamiques à leur structure valentenergique :

- Leur action antihypertensive est due à leur effets agonistes des récepteurs α_2 noradrénergiques. Comme la Valentonine ils activent les récepteurs α_2 noradrénergiques par modulation allostérique ;
- L'effet secondaire de somnolence, bien connu, qu'ils induisent est la conséquence d'une activation activation allostérique des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}, à la manière de la Valentonine.

→ La Valentonine, le 6-méthoxy-harmalan, la Clonidine et ses analogues :
 modulateurs allostériques des récepteurs α_2 noradrénergiques centraux



Configurations stériques et dimensions moléculaires de la Clonidine, de ses analogues, et de la Valentonine

