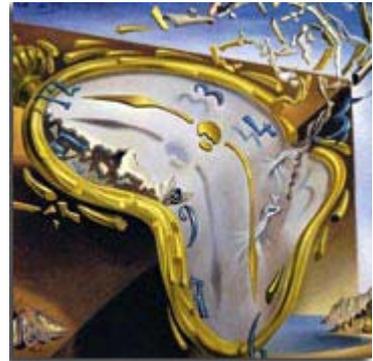


Chronobiologie et dépression



Publié le 16/04/2010



Franck J. BAYLÉ

Université Paris-Descartes et CH Sainte-Anne, Paris.

De grands progrès ont été faits ces dernières années dans le domaine de la chronothérapie, en psychiatrie, en particulier en ce qui concerne la dépression et les troubles du sommeil. Mise au point avec le professeur Franck J. Baylé.

La reconnaissance de l'existence de rythmes biologiques n'est pas récente puisqu'elle est attribuée à Julien-Joseph Virey (1775- 1846). Pour lui, ces rythmes ont un caractère « inné » ; ils sont contrôlés par des « horloges vivantes », elles-mêmes « entraînées » par les variations périodiques de l'environnement comme l'alternance jour/nuit. Il rapporte que les effets des médicaments varient en fonction de l'heure de leur administration et publie la première observation quantifiée des rythmes circadiens.

Rythme de vie, performance et personnalité chez le sujet sain

Les systèmes biologiques sont par nature non linéaires et présentent souvent à l'observation des comportements oscillatoires qui sont, de plus, périodiques et stables. Des rythmes circadiens ont été observés chez bien des végétaux, des animaux et chez l'homme (1). L'horloge endogène génère des variations quotidiennes des fonctions physiologiques et comportementales (type matinal ou vespéral d'une personne par exemple). Chez le sujet sans trouble psychiatrique, l'horloge interne est un facteur prépondérant des capacités d'adaptation de l'individu aux contraintes sociales qu'il subit. Elle module, en fonction du moment de la journée, le niveau des performances attentionnelles et la vigilance, la réponse émotionnelle au stress et la sensation de bien-être.

Plutôt du matin ou du soir ?

L'existence de chronotypes distincts entre humains est reconnue depuis les années 1940. Certaines personnes dites matinales préfèrent fonctionner le matin, se couchent et se lèvent tôt, tandis que d'autres ont un profil opposé de type « vespéral ». Les sujets dits du soir se caractérisent, en regard des autres chronotypes, par un besoin de sommeil plus important et une plus grande somnolence matinale.

Ces différents profils, appelés chronotypes, sont facilement identifiables par des questionnaires permettant de classer les individus en type du matin (type-M), type intermédiaire (type-I sans orientation matinale ou vespérale marquée) ou type soir (type-S). Le questionnaire le plus largement utilisé et reconnu est celui de Matinalité-Vespéralité de Horne et Östberg (1976, MEQ pour Morningness-Eveningness Questionnaire). La majorité des personnes (environ 60 à 70 %) est plutôt de type-I avec une tendance, toutefois, soit à la matinalité, soit à la vespéralité. L'utilisation du MEQ a montré que, dans un échantillon de la population française en activité professionnelle (n = 566 ; âge moyen de $51,2 \pm 3,2$ ans), 28,1 % des sujets un chronotype du matin, 20,2 % un profil du soir et 51,7 % ni l'un ni l'autre de ces profils. Les chronotypes se distinguent également par de nombreuses variables physiologiques et psychologiques. Par exemple, le maximum de vigilance et de performance apparaît environ deux heures plus tôt chez les types-M comparativement aux types-S. Les rythmes de la température corporelle et de sécrétion de mélatonine (deux marqueurs de la phase circadienne interne) apparaissent en moyenne également deux heures plus tôt chez les types-M comparativement aux types-S. Par ailleurs, la prévalence des profils est différente suivant les classes d'âge (augmentation du profil du matin avec l'avancée en âge) et le sexe (profil du matin plus fréquent chez la femme).

Les « lève-tôt » plus rigides et les « lève-tard » plus flexibles !

Les chronotypes présentent également des associations avec des comportements ou des profils émotionnels plus complexes. Les types-M seraient des individus plutôt « rigides » (mais aussi plus stables et disciplinés), tandis que les types-S seraient des personnes plus flexibles, ce qui leur conférerait un certain avantage pour le travail de nuit. Sur le plan des traits psychologiques, certaines études suggèrent une association entre extraversion et vespéralité, en particulier pour la composante « impulsivité » de l'extraversion. Dans des populations adolescentes, un profil du soir est associé à une plus grande fréquence de perturbations comportementales et/ou émotionnelles (2). Rythme de vie et dépression Des anomalies des rythmes circadiens sont fréquemment observées chez le patient déprimé et des relations entre chronotypes et dépression sont mises en évidence. Cela peut se traduire par une désorganisation du cycle veille/sommeil, des changements dans plusieurs rythmes hormonaux ou dans les variations circadiennes de la température corporelle. Une précocité ou des retards de phase du rythme circadien ont été observés chez les patients présentant un épisode dépressif majeur (EDM) ou chez ceux souffrant d'un trouble bipolaire. Chez des femmes traitées par différents antidépresseurs et présentant des symptômes dépressifs persistants associés à une mauvaise qualité ressentie du sommeil, une corrélation significative a été observée entre sévérité des symptômes et non-alignement du rythme circadien. Dans cette série, le décalage entre le rythme du marqueur circadien (mélatonine) et celui du coucher était du type retard de phase. Généralement, les anomalies dans l'amplitude et le rythme sécrétoire de la mélatonine notées chez le patient déprimé ressemblent à celles observées chez les sujets présentant un désordre chronobiologique. Les relations entre anomalies circadiennes et troubles de l'humeur sont complexes. Certains chronotypes se caractérisent par un risque accru de présenter des symptômes dépressifs. Confirmant des données antérieures, il a été montré, dans une série d'adultes volontaires sans trouble psychiatrique, que les sujets de type-S avaient un risque trois à cinq fois plus élevé de présenter des symptômes dépressifs

comparativement aux sujets ayant un profil de type-I ou de type-M. Dans un autre travail conduit chez des patients âgés entre 18 et 60 ans présentant un EDM bien caractérisé, les sujets de type-S présentaient les scores suicidaires les plus élevés. Ils étaient également ceux dont l'activité professionnelle et sociale était la plus altérée. A l'opposé, en cas de profil du matin, la prévalence de symptômes mélancoliques était plus faible. Il a également été mis en évidence une perturbation matinale des capacités de contrôle attentionnel chez le sujet déprimé. Chez ces patients, l'évaluation des variations diurnes de l'humeur montre que l'acrophase moyenne (pic moyen) pour l'affect positif est significativement plus tardive en comparaison à des sujets sains. Enfin, certaines données, encore peu nombreuses, sont en faveur d'une plus grande fréquence de chronotype de type-S chez le patient présentant un EDM. Une réponse favorable au traitement serait suivie par une tendance vers un changement de profil en faveur du type-I, voire du type-M, témoignant d'un début de resynchronisation d'un rythme de vie anormal pour un patient donné.

Fonctionnement social et dépression

Le fonctionnement social recouvre l'ensemble des capacités d'autoconservation, des habiletés sociales et relationnelles mises en oeuvre par un individu dans son contexte social. Un fonctionnement social adéquat permet de mener à bien des projets, de résoudre des problèmes et d'avoir un sentiment de maîtrise de soi (et d'en tirer une satisfaction) dans le cadre d'une activité communautaire. Il est très important de prendre en compte le fonctionnement social du patient déprimé et ses attentes dans ce domaine, notamment en cas de prescription d'un traitement pharmacologique ou du suivi d'une psychothérapie (3). Chez les sujets ayant un EDM, les éléments disponibles révèlent une pauvreté du fonctionnement social, même en période quasi asymptotique. Pour le patient pris en charge pour EDM, la définition de la rémission repose presque exclusivement sur l'amélioration symptomatique et ne prend pas directement en compte les problèmes de fonctionnement social alors que, dans environ 25 % des cas, il paraît exister une certaine discordance entre la réduction de la sévérité des symptômes et la perception du patient quant à son intégration sociale. De plus, chez les patients euthymiques dans les suites d'un EDM, la persistance d'un fonctionnement social inadéquat est significativement associée à un risque plus élevé de rechute. Ces résultats sont en faveur de l'existence d'une dissociation entre symptômes dépressifs et fonctionnement social. L'obtention d'une rémission symptomatique sous traitement antidépresseur pourrait ne pas être synonyme de restauration substantielle du fonctionnement social du patient. La persistance chez le déprimé d'un certain niveau de désynchronisation des rythmes circadiens au-delà de l'amélioration symptomatique, voire de l'atteinte d'une rémission, pourrait expliquer ce phénomène (4). Une restauration du fonctionnement social nécessite probablement une resynchronisation des rythmes de vie, qui requiert beaucoup plus de temps pour s'organiser, une fois les symptômes dépressifs améliorés.

De la nécessité de remettre les pendules à l'heure !

La détermination des rythmes de vie chez le patient déprimé est considérée comme un élément important pour adapter la prise en charge (5). Une prise en charge optimale des troubles de l'humeur doit s'appuyer, outre sur l'efficacité des antidépresseurs, sur une action de resynchronisation des rythmes quotidiens, ces

derniers possédant un fort impact sur le fonctionnement social du sujet, au-delà de son bien-être. La chronothérapie peut être définie comme l'exposition contrôlée à un stimulus environnemental qui modifie les rythmes biologiques avec pour objet d'agir sur un trouble ou une dimension psychologique. Au cours de ces dernières années, quelques techniques sont passées du développement expérimental au stade de traitement dont l'efficacité est reconnue et utilisable en pratique clinique de routine. Ces chronothérapies sont, pour l'essentiel : la luminothérapie, la privation de sommeil et la modification contrôlée des horaires. Elles peuvent être utilisées dans le traitement de la dépression et des troubles du sommeil sous contrôle médical attentif. Leurs cibles sont les mêmes que celles des antidépresseurs tant du point de vue des neuromédiateurs que des zones cérébrales visées. Leurs effets sont rapides et transitoires, mais peuvent être maintenus en combinant chronothérapies et antidépresseurs. Les chronothérapies ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques et offrent une alternative en cas de dépression sévère ou résistante à des traitements plus radicaux. Elles ont l'avantage d'une rapidité d'action en cas de réponse. Les différentes chronothérapies sont proposées seules ou en association aux traitements classiques. Elles permettent de contrôler l'avance de phase et/ou de modifier l'amplitude des rythmes biologiques, altérée dans la dépression. La resynchronisation progressive et la photothérapie visent à corriger les anomalies des relations de phase entre les rythmes endogènes et les synchroniseurs externes observées dans certains troubles du sommeil. Il est également possible d'envisager une optimisation de l'efficacité des psychotropes grâce aux données de la chronopharmacologie, ainsi que le développement de molécules à action chronobiotique, de produits resynchronisateurs comme la mélatonine. Enfin, une nouvelle classe d'antidépresseurs, avec une action de resynchronisation, a été récemment développée. L'agomélatine en fait partie et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis 2009 dans toute la Communauté européenne. L'agomélatine possède une action synergique sur les récepteurs mélatoninergiques MT1, MT2 et sur le récepteur 5HT2C sans aucune action sur la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine (6).

Pour conclure

Si une meilleure prise en compte des aspects chronobiologiques de la dépression est évidemment nécessaire, une resynchronisation des rythmes s'impose également. L'information du patient et la prise en charge psychothérapeutique doivent aujourd'hui s'appuyer sur ces données. Ces techniques de privation de sommeil et de luminothérapie présentent cependant des contraintes importantes, car elles sont très chronophages. Elles sont ainsi difficilement utilisables chez le sujet en rémission symptomatique en raison de la contrainte exercée sur l'environnement et les rythmes sociaux du patient. Ainsi, la classe des antidépresseurs dont le profil pharmacologique permet une resynchronisation pourrait avoir un effet particulièrement favorable pour promouvoir un meilleur fonctionnement social du patient déprimé, voire favoriser une reprise de l'activité professionnelle en cas d'arrêt de travail prolongé, un paramètre encore assez peu étudié. En ce sens, ils constituent une véritable avancée thérapeutique des troubles de l'humeur.

Références

1. Reiberg AE, Lewy HJJ. *Virey et la naissance de la chronobiologie*, Vesalius 2000 ;6 :90-9.
2. Paine SJ, Gander PH, Travier N. *The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years)*. J Biol Rhythms 2006 ;21:68-76.
3. Bittencourt LR, Santos-Silva R, De Mello MT, Andersen ML, Tufik S. *Chronobiological disorders: current and prevalent conditions*. J Occup Rehabil 2010 ; 20:21-32.
4. Hirschfeld RM et al. *Social functioning in depression: a review*. J Clin Psychiatry 2000 ;61 :268-75.
5. Emens J et al. *Circadian misalignment in major depressive disorder*. Psychiatry Res 2009 ;168 :259-61.
6. Ohdo S. *Chronopharmacology and chronotherapy*. Adv Drug Deliv Rev 2010 ;doi:10.1016/j.addr.2010.01.006.