

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2001

THESE N° 308.

**CHRONOBIOLOGIE ET  
TROUBLES AFFECTIFS ;  
DEPRESSION SAISONNIERE ET  
PHOTOTHERAPIE**



**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 mars 2001

Par

**Déborah BASTIER**

Née le 24 juin 1976 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Madame le Professeur Nicole OUDART .....PRESIDENT

Monsieur le Docteur Dominique MALAUZAT, Psychiatre des Hôpitaux .....DIRECTEUR

Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences.....JUGE

Monsieur Michel MARLIANGEAS, Pharmacien d'Etat .....JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

**PROFESSEURS:**

<b>BENEYTOUT Jean-Louis</b>	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOSGIRAUD Claudine</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD Claude</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD Jacques</b>	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT Philippe</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA Albert</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA Dominique</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE Christiane</b>	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DREYFUSS Gilles</b>	PARASITOLOGIE
<b>DUROUX Jean-Luc</b>	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
<b>GHESTEM Axel</b>	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX Gérard</b>	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LACHATRE Gérard</b>	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH Christian</b>	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>QUDART Nicole</b>	PHARMACODYNAMIE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**Madame Nicole OUDART**  
Professeur de Pharmacodynamie  
Faculté de Pharmacie de Limoges

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance pour la qualité de votre enseignement et soyez assurée de notre profond respect.

## A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

**Monsieur Dominique MALAUZAT**  
Psychiatre des Hôpitaux  
Chef de Service au C.H.Esquirol de Limoges

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait d'avoir bien voulu diriger ce travail.

Nous vous remercions de l'aide et des précieux conseils que vous nous avez apportés. Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance pour votre disponibilité.

## A NOS JUGES

**Monsieur Francis COMBY**  
Maître de Conférences  
Faculté de Pharmacie de Limoges

Nous vous remercions de votre présence dans le jury de cette thèse.

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour les connaissances que vous nous avez apportées tout au long de nos études.

**Monsieur Michel MARLIANGEAS**  
Pharmacien d'Etat  
Linards (Haute-Vienne)

Soyez assuré de toute notre reconnaissance pour la gentillesse que vous nous avez témoignée durant notre stage officinal et pour l'expérience que nous avons acquise au sein de votre équipe.

Nous voulons associer à nos remerciements :

**Monsieur Eric LAINEY**

Psychiatre, consultant pour les troubles du sommeil

Centre M.G.E.N., Paris

Pour sa collaboration lors de nos nombreux échanges de courriers électroniques

**Le Laboratoire SCHREDER**

Pour toute sa documentation

## **A MES PARENTS**

## **A MA FAMILLE**

## **A MES AMIS**

Pour l'amour et le réconfort que je trouve auprès d'eux  
Pour les encouragements prodigués tout au long de mes études  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon affection.

# PLAN

---

## *INTRODUCTION*

## *CHAPITRE I : LES RYTHMES BIOLOGIQUES*

### I.1. HISTORIQUE

### I.2. LES TROIS QUESTIONS FONDAMENTALES DE LA BIOLOGIE

### I.3. DEFINITIONS

#### I.3.1. CARACTERISATIONS D'UN RYTHME BIOLOGIQUE

#### I.3.2. LES SYNCHRONISEURS

### I.4. PROPRIETES FONDAMENTALES DES RYTHMES BIOLOGIQUES

### I.5. INTERETS

#### I.5.1. LA CHRONOPATHOLOGIE

#### I.5.2. LA CHRONOPHARMACOLOGIE

#### I.5.3. LA CHRONOTHERAPIE

### I.6. CHRONOBIOLOGIE ET PSYCHIATRIE

#### I.6.1. RYTHMICITE CLINIQUE

#### I.6.2. RYTHMICITE BIOLOGIQUE

#### I.6.3. VARIATIONS INDIVIDUELLES

### I.7. CONCLUSION

## *CHAPITRE II : CHRONOBIOLOGIE DES TROUBLES AFFECTIFS : CAS DES DEPRESSIONS SAISONNIERES*

### II.1. LES TROUBLES AFFECTIFS

#### II.1.1. MODELES CHRONOBIOLOGIQUES DE LA DEPRESSION

#### II.1.2. ALTERATIONS DES RYTHMES BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DEPRESSIVE : DESYNCHRONISATION

### II.2. LES DEPRESSIONS SAISONNIERES

#### II.2.1. HISTORIQUE

#### II.2.2. EPIDEMIOLOGIE

#### II.2.3. CLINIQUE



II.2.4. ELEMENTS DIAGNOSTIQUES

II.2.5. VARIATIONS CHRONOBIOLOGIQUES DANS LA DEPRESSION  
SAISONNIERE

II.2.6. CONCLUSION

II.3. CONCLUSION

## *CHAPITRE III : UN TRAITEMENT : LA PHOTOTHERAPIE*

III.1. LA PHOTOTHERAPIE

III.1.1. PRINCIPE

III.1.2. MECANISME D'ACTION

III.1.3. CRITERES D'EFFICACITE

III.1.4. EFFETS SECONDAIRES

III.1.5. CONTRE-INDICATIONS

III.1.6. INDICATIONS DE LA PHOTOTHERAPIE

III.2. DEPRESSIONS SAISONNIERES ET PHOTOTHERAPIE

III.2.1. MATERIEL ET MODE D'EMPLOI

III.2.2. RECOMMANDATIONS PRATIQUES

III.2.3. AUTRES TRAITEMENTS

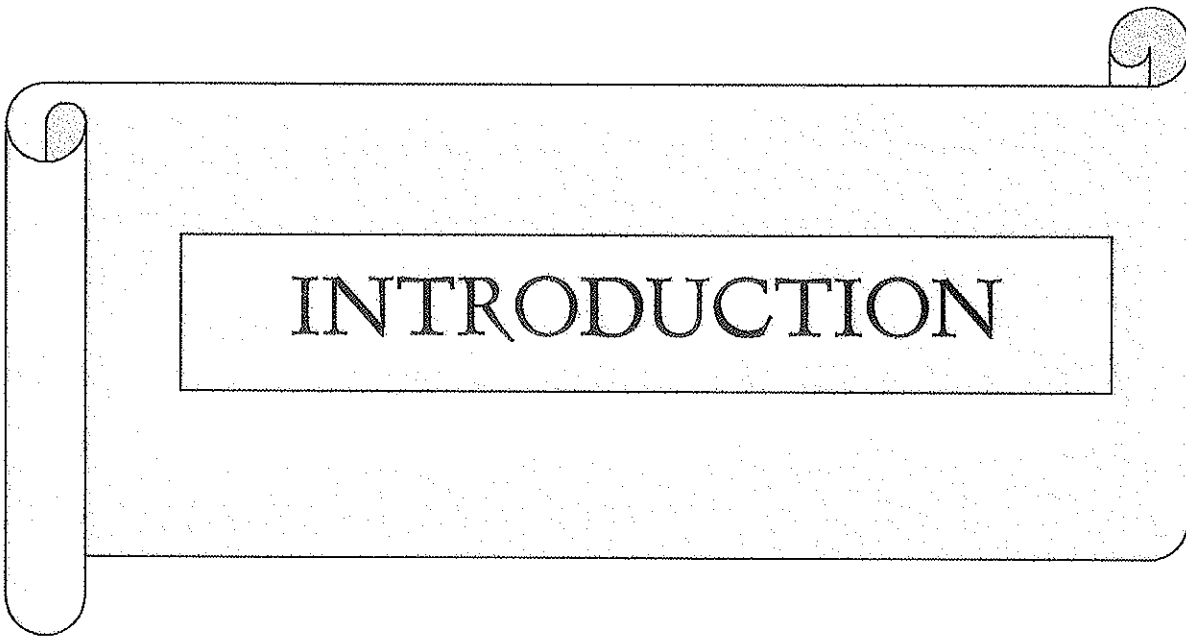
III.3. CONCLUSION

## *DISCUSSION ET CONCLUSIONS*

## *BIBLIOGRAPHIE*

## *ANNEXES*

## *TABLE DES MATIERES*



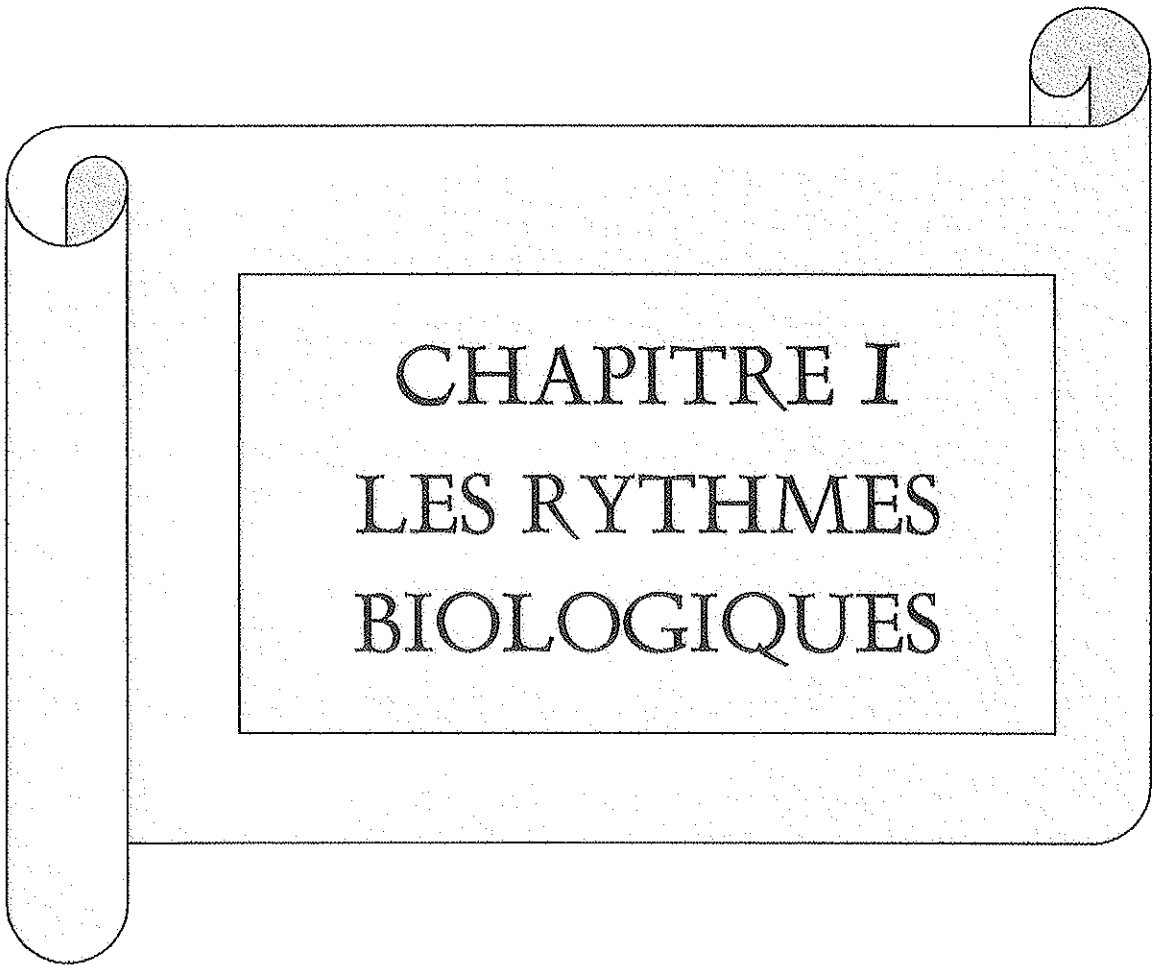
# INTRODUCTION

La chronobiologie se définit comme l'étude de la structure temporelle des organismes, de ses altérations et des mécanismes qui en assurent le contrôle et le maintien.

L'idée du facteur temps en médecine et en biologie n'est pas nouvelle. Par exemple, dans la Grèce antique, on avait remarqué que la santé était modifiée par les influences atmosphériques, solaires et planétaires. Chaque organisme a dû s'adapter aux rythmes de l'environnement dans lequel il évolue. Il est vraisemblable que cette rythmicité s'est inscrite en partie dans les gènes de façon spécifique pour chaque espèce. Cependant la biologie et la médecine ont longtemps accepté un dogme, suivant lequel les organismes vivants seraient constants dans le temps : c'est le principe de l'homéostasie. Ce modèle a été proposé par *W.B.Cannon (1915)* et considère que l'organisme vivant est doté de mécanismes régulateurs qui permettent de maintenir un certain équilibre du milieu intérieur.

Il faudra attendre les années 1950 pour que se développe la chronobiologie en tant que discipline scientifique. Cette dernière trouve de nombreuses applications dans les sciences végétales, ainsi qu'en médecine et notamment en psychiatrie depuis les années 1980. La connaissance des rythmes biologiques a permis d'identifier un type particulier de dépression : la dépression saisonnière, ainsi que la mise au point d'un traitement par la lumière : la photothérapie.

Nous emploierons indifféremment le terme de photothérapie émanant du grec « phôs » = « lumière » ou lumineothérapie qui provient du latin « luminaria » = « luminaire » ainsi que luxthérapie dont l'origine latine « lux » signifie « lumière ».



CHAPITRE I  
LES RYTHMES  
BIOLOGIQUES

## ***1.1. HISTORIQUE***

De nombreux auteurs ont observé les variations de divers rythmes biologiques :

- *Hippocrate* (4<sup>ème</sup> siècle avant J.C.) : variations annuelles de morbidité et de mortalité ;
- *Hérophile* (3<sup>ème</sup> siècle avant J.C.) : variation du pouls durant la journée ;
- *C.Galien* (2<sup>ème</sup> siècle) : baisse du rythme cardiaque pendant le sommeil nocturne ;
- *E.Seguin* et *A.L.Lavoisier* (18<sup>ème</sup> siècle) : existence d'un rythme circadien pondéral ;
- *J.Davy* (19<sup>ème</sup> siècle) : existence d'un rythme circadien de la température cutanée, et d'un rythme circannuel de ses variations.

Les travaux, dans les années 1950, de *J.Aschoff* (Allemagne), *F.Halberg* (Etats-Unis), *A.Reinberg* (France) permettent de confirmer la réalité des rythmes biologiques, et l'utilisation des méthodes statistiques débouche sur leur analyse objective.

L'approche chronobiologique complique l'existence des multiples interactions présentes aux différents niveaux d'organisation du système nerveux central. Elle y ajoute le facteur temporel et tente d'y intégrer le rôle des facteurs environnementaux.

## ***1.2. LES TROIS QUESTIONS FONDAMENTALES DE LA BIOLOGIE***

Pour *A.Reinberg et coll.* (1987, 1991 et 1993), la biologie doit répondre à trois questions fondamentales et complémentaires : où ? comment ? quand ?

L'anatomie macro-, micro-, ultra-microscopique s'efforce de fournir une réponse à la question : où ? (dans quel organe, tissu ?). La biophysique, la biochimie s'efforcent de répondre à la question : comment se passe tel processus ? Ces deux questions avaient bien sûr priorité, mais l'existence de rythmes biologiques impose de s'intéresser à une question complémentaire : quand ? (dans l'espace des 24 heures ou de l'année), tel processus se manifeste-t-il ? Quel est son maxima, son minima ? Enfin, une quatrième question (la plus difficile) se pose : pourquoi avons-nous des rythmes biologiques ? Certains chronobiologistes

ont relevé le défi en répondant que les rythmes biologiques correspondent très probablement à une adaptation des organismes aux variations prévisibles de l'environnement.

Les rythmes biologiques sont définis et quantifiés par une fonction périodique, et influencés par des synchroniseurs.

## ***I.3. DEFINITIONS***

Les rythmes biologiques correspondent aux variations périodiques prévisibles dans le temps, des processus biologiques.

### **I.3.1. CARACTERISATIONS D'UN RYTHME BIOLOGIQUE**

La façon la plus simple de décrire un rythme biologique est de reporter les valeurs expérimentales d'une variable, mesurées en fonction du temps. Ce faisant, le rythme n'est pas quantifié et il reste peu caractérisé.

Une variation régulière dans le temps peut être aussi définie par un modèle mathématique. Le plus utilisé (le cosinor) est une fonction sinusoïdale :

$$Y_t = M + A \cos (wt + \emptyset)$$

t : le temps

w : la fréquence angulaire =  $2\pi/\tau$

Cette modélisation a l'avantage de permettre la description et la quantification d'un rythme biologique en utilisant les quatre paramètres suivants :

La période :  $\tau$  ;

L'acrophase :  $\emptyset$  ;

L'amplitude : A ;

Le mésor : M (niveau moyen = niveau ajusté du rythme).

Pour utiliser le cosinor, il faut s'assurer, par une méthode statistique, que la variation ne s'écarte pas trop d'une fonction sinusoïdale (*A.Reinberg et coll., 1991*).

### I.3.1.1. La période $\tau$

C'est l'intervalle de temps mesuré entre deux épisodes ou accidents qui vont se reproduire, identiques à eux-mêmes, au cours de la variation.

Plusieurs grands domaines de rythmes peuvent être distingués, selon *A.Reinberg (1991) et P.Vandel et coll. (1997)* :

➤ Les rythmes ultradiens

Ils ont une période comprise entre 30 min et 21 h, et correspondent à l'alternance sommeil lent – sommeil paradoxal, à la sécrétion pulsatile de certaines hormones, au rythme des pulsations cardiaques ou de l'activité électroencéphalique.

➤ Les rythmes circasemidiens

Ils ont une période d'environ 12 h.

➤ Les rythmes circadiens

Ils ont une période comprise entre 21 et 27 h, et correspondent au cycle veille – sommeil, au rythme de la température corporelle, de certaines sécrétions neuroendocrines, de la pression artérielle, de la force musculaire.

➤ Les rythmes infradiens

Ils ont une période supérieure à 27 h. Ils se subdivisent en :

- Rythmes circaseptidiens :  $\tau = 7$  jours ;
- Rythmes circamenstruels :  $\tau = 1$  mois ;
- Rythmes circannuels :  $\tau = 1$  an.

### I.3.1.2. L'acrophase

C'est la phase du sommet par rapport à une phase de référence. Elle peut être donnée en heures et minutes, mais aussi en degrés.

L'opposée de l'acrophase est la batyphase (ou creux), (*A.Reinberg et coll., 1991*).

### I.3.1.3. L'amplitude

C'est la moitié de la variabilité totale mesurée entre le maximum et le minimum de la période considérée (*A.Reinberg et coll., 1991*).

### I.3.1.4. Le méso

C'est la valeur moyenne du rythme pour une période donnée. Ce niveau moyen fournit une valeur proche de celle utilisée en biologie classique (*A.Reinberg et coll., 1991*).

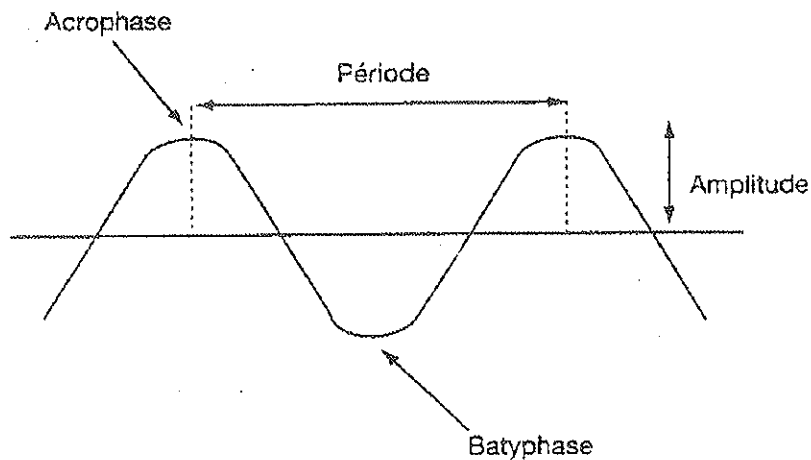


Figure I : caractéristiques d'un rythme (*P.Vandel et coll., 1997*)

Les rythmes biologiques sont influencés par deux types de synchroniseurs : les horloges biologiques (synchronisation interne) capables de garder le temps et qui sont elles-mêmes calibrées par des signaux périodiques de l'environnement appelés synchroniseurs externes.

## I.3.2. LES SYNCHRONISEURS

### I.3.2.1. Les horloges biologiques internes = oscillateurs = pacemakers

Une horloge biologique doit pouvoir, comme tout bon garde-temps (*A.Reinberg, 1993*) :

- Osciller suivant une périodicité d'environ 24 h sans recevoir d'information temporelle ou de signal ;
- Conserver cette périodicité de façon stable (être entre autre indépendante de la température ambiante) ;
- Pouvoir être remise à l'heure et être ajustée.



On sait aujourd'hui encore peu de choses sur ces horloges humaines. Pour ce qui est de leur localisation, et bien qu'il existe dans l'organisme de nombreux îlots cellulaires capables d'osciller spontanément, on pense que le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus pourrait bien être l'une de ces horloges centrales, sa destruction entraînant la disparition ou la complète désorganisation de la plupart des rythmes physiologiques ; il reçoit des informations, via des connexions nerveuses, dont deux proviennent de la rétine. Ces informations permettent de caler sa périodicité sur l'alternance lumière – obscurité. Les liens étroits avec le système rétinien désignent le NSC comme un transducteur/effecteur chronobiologique potentiel. Mais même si c'est une des horloges centrales, ce n'est pas la seule. Une autre structure, appendue à la base du 3<sup>ème</sup> ventricule lui dispute ce rôle d'oscillateur : il s'agit de l'épiphyse (ou glande pinéale) dont la sécrétion de mélatonine, étroitement liée à la lumière serait le transmetteur d'information chronobiologique tant sur 24 h qu'à l'échelle des saisons (*E.Souétre, 1986*). Elle est capable de synchroniser des rythmes circadiens de sujets placés en condition d'isolement temporel. Elle interagit avec un certain nombre de systèmes endocriniens ; ces derniers agissent eux-mêmes sur la glande pinéale et le NSC par des voies noradrénergiques.

Bien que l'épiphyse ne soit pas un pacemaker circadien, elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la sensibilité des cellules du NSC à la mélatonine (*V.Viot-Blanc, 2000*).

La figure II représente les liens existant entre les horloges centrales, les systèmes endocriniens et les synchroniseurs externes.

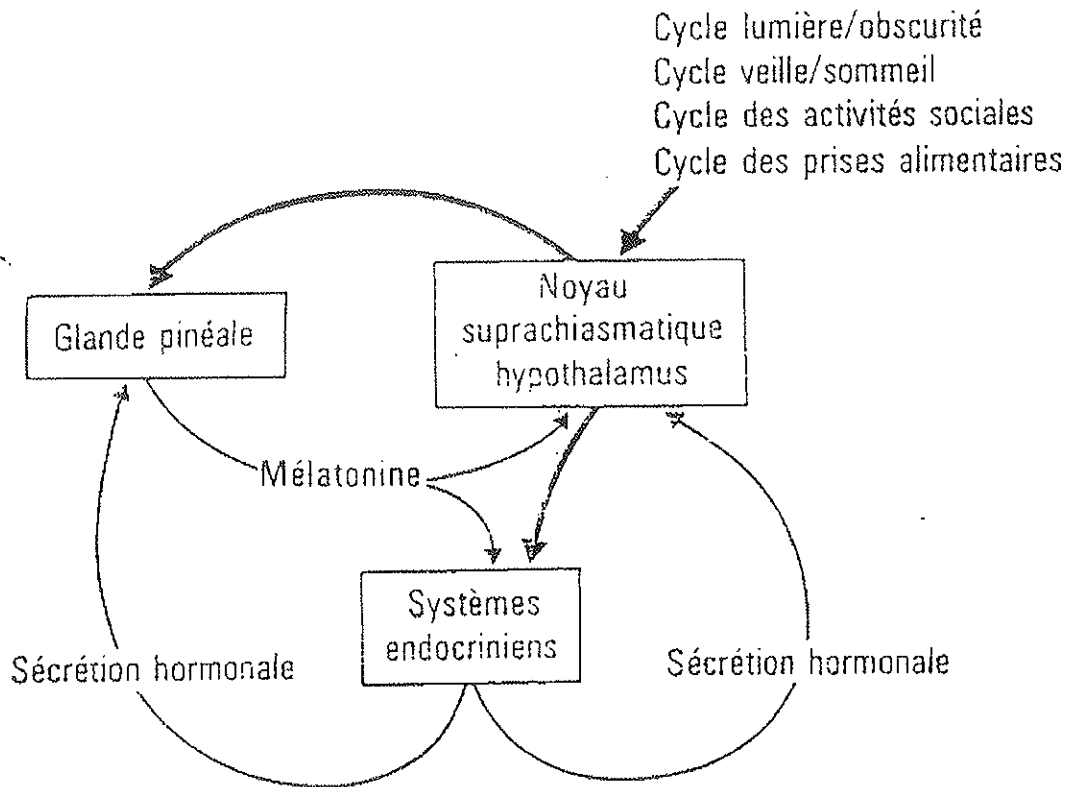


Figure II : horloges centrales et systèmes endocriniens chez l'homme normal (E.Chandezon, 1993)

Les expériences de J.Aschoff, R.Weber et E.Weitzman (in P.Vandel et coll., 1997) ont montré que le sujet en isolement temporel (horaire, cycle jour – nuit) et en conditions aussi constantes que possible (température, éclairage, alimentation) maintient une rythmicité circadienne, donc indépendante des oscillations cosmiques, en libre cours avec un  $\tau = 25$  h, pendant une quinzaine de jours, après lesquels le rythme circadien de la température ( $\tau = 25$  h) se désynchronise de celui du rythme veille – sommeil ( $\tau = 35$  h). Cela indique donc qu'il existe dans l'organisme une horloge capable d'engendrer un rythme différent de 24 h. Tout se passe comme si le rythme veille – sommeil et le rythme thermique dépendaient de deux oscillateurs différents. Dans cette perspective, le rythme veille – sommeil dépend d'un oscillateur faible et le rythme thermique d'un oscillateur fort, ainsi que le sommeil paradoxal et la sécrétion de cortisol.

Mais d'autres oscillateurs existent probablement chez l'homme. L'organisation temporelle est sous la dépendance de multiples oscillateurs connectés entre eux et hiérarchisés. La synchronisation interne entre les différents rythmes permet une meilleure régulation du milieu intérieur ; leur synchronisation externe avec l'environnement joue un rôle important dans les phénomènes d'adaptation (*D.Sechter, 1996*).

### **I.3.2.2. Les synchroniseurs externes = zeitgebers = donneurs de temps**

Ils correspondent à un ensemble de facteurs périodiques de l'environnement, capables de calibrer la période des rythmes circadiens et de remettre à l'heure les horloges biologiques ; ceci afin de s'adapter aux variations environnementales (*P.Vandel et coll., 1997*).

*A.Reinberg et coll. (1987 et 1991)* précisent l'importance de remarquer que les synchroniseurs ne créent pas les rythmes : en l'absence de synchroniseurs, les rythmes circadiens prennent leur période naturelle en libre cours. Mais il est possible d'imposer aux rythmes une périodicité quelque peu différente de celle qu'on retrouve en synchronisation physiologique. Ainsi dans le domaine circadien, l'entraînement de la plupart des rythmes biologiques des mammifères n'est possible que si la période imposée par le synchroniseur se situe entre 20 et 28 h. La manipulation des synchroniseurs est susceptible de modifier la situation des acrophases. Le changement de phase des synchroniseurs doit être de l'ordre de 5 h pour observer de tels effets et leurs conséquences. Par exemple, un déphasage de 6 h du cycle lumière – obscurité est suivi au bout d'un certain nombre de jours, d'un déphasage de 6 h des sommets et des creux de l'ensemble des rythmes circadiens, afin de s'ajuster au nouvel horaire.

Mais chez un même sujet, l'espace de temps nécessaire à cet ajustement diffère d'une variable physiologique à l'autre. Là encore, tout se passe comme s'il existait des oscillateurs faibles, facilement entraînaibles et des oscillateurs forts qui résistent plus longtemps aux manipulations des synchroniseurs. La vitesse de l'ajustement à un nouvel horaire pour une même variable physiologique dépend aussi :

- De l'espèce animale ;
- Du sens de la manipulation du synchroniseur, pour le même sujet, de la même espèce.

En effet la manipulation des rythmes est plus difficile lorsque le changement de phase se fait dans le sens des aiguilles d'une montre que lorsqu'il se fait en sens inverse.

➤ Elle peut varier d'un individu à l'autre, pour une manipulation identique de la phase du synchroniseur.

Le synchroniseur circadien le plus puissant et le plus efficace est le cycle lumière – obscurité pour la plupart des espèces végétales et animales. Cependant le comportement d'autres animaux de la même niche écologique peut aussi avoir un effet synchronisant.

Chez l'être humain, les synchroniseurs les plus puissants sont de nature socio-écologiques. Cela signifie que les signaux de la niche écologique (cycles lumière – obscurité, bruit – silence, chaud – froid...) et ceux de la vie sociale (impératifs horaires liés aux heures de travail, loisirs, repos...) sont à prendre en considération. L'homme en bonne santé et synchronisé dort pendant la nuit et s'active pendant le jour. Cependant les cycles des facteurs sociaux sont sans doute plus importants pour notre espèce que ceux des facteurs écologiques (figure III). Il en résulte que l'acrophase de ses capacités cérébrales, respiratoires, cardiaques, musculaires, rénales se situent entre 12 h et 17 h.

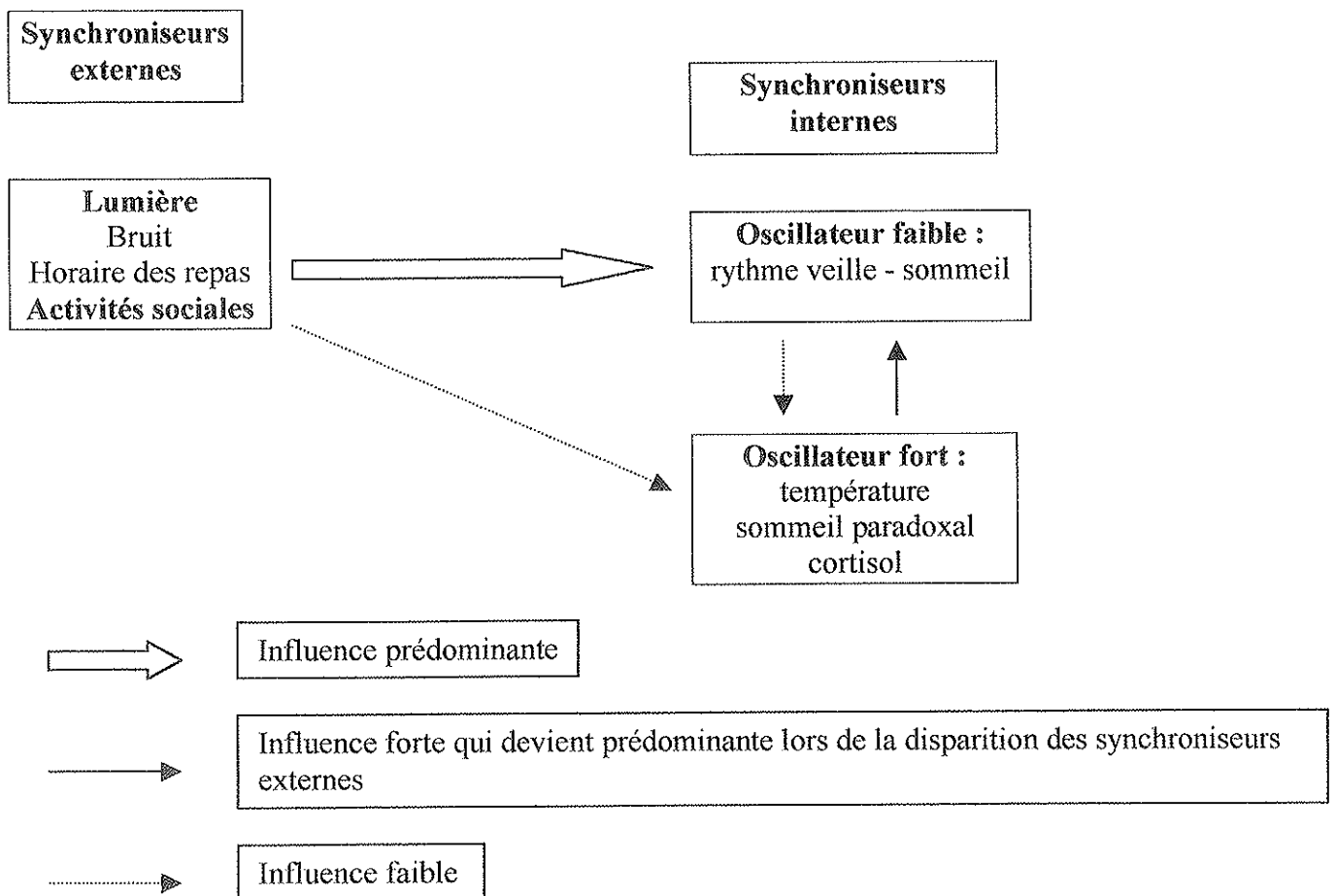


Figure III : influence des synchroniseurs externes et internes sur les rythmes biologiques (P.Vandel et coll., 1997)

Toutes ces définitions permettent de dégager les propriétés fondamentales des rythmes biologiques.

## ***I.4. PROPRIETES FONDAMENTALES DES RYTHMES BIOLOGIQUES***

Les rythmes biologiques (*A.Reinberg et coll., 1987, 1991 et 1993*) ont des propriétés fondamentales similaires chez les plantes et les animaux :

➤ Ils ont une origine génétique, mise en évidence entre autres chez les drosophiles.

Chez l'homme, différents tests montrent que les courbes des monozygotes varient très peu entre elles, alors qu'elles sont franchement différentes chez les dizygotes.

➤ Ils persistent en l'absence de signaux et d'informations temporelles

- Sans modification de leur amplitude ;
- Leur période diffère alors sensiblement de 24 h.

Cependant la période de certaines variables peut différer, de façon importante de celle des autres variables comme l'ont montré les expériences menées en isolement temporel.

➤ Ils peuvent être caractérisés pour une espèce donnée, malgré des différences interindividuelles.

➤ L'emplacement des pics et creux dans l'échelle du temps peut être influencé par des variations cycliques des synchroniseurs.

➤ Ils sont gouvernés par des horloges biologiques centrales.

L'identification des rythmes biologiques a permis le développement de nouvelles disciplines.

## ***I.5. INTERETS***

Les intérêts de la chronobiologie sont nombreux, notamment en pathologie, pharmacologie et thérapie.

## **I.5.1. LA CHRONOPATHOLOGIE**

C'est l'étude des variations périodiques des signes et symptômes d'une maladie, et celle des altérations persistantes de la structure temporelle, liées au processus pathologique. L'incidence d'une maladie dans le temps, le moment de l'apparition d'un symptôme ou de son exacerbation sont des notions banales en médecine. Pendant longtemps, il fut admis que les variations périodiques en pathologie résultaient de l'effet exclusif de facteurs externes. Au contraire, l'approche chronobiologique fait intervenir les variations circadiennes et/ou circannuelles de la vulnérabilité de l'organisme vis-à-vis d'agents agressifs de l'environnement qu'ils soient ou non périodiques (*A.Reinberg et coll., 1991*).

## **I.5.2. LA CHRONOPHARMACOLOGIE**

Elle n'a acquis droit de cité, en tant que discipline scientifique, qu'au début des années 70.

Elle étudie les effets des médicaments (*A.Reinberg et coll., 1991*) :

- En fonction du temps biologique (heure dans l'échelle des 24 h, mois dans l'année... ) ;
- Sur les paramètres qui caractérisent les rythmes biologiques : niveau moyen, amplitude, acrophase, période.

Une meilleure compréhension de ces changements périodiques, donc prévisibles dans le temps, peut être atteinte en prenant en compte trois concepts complémentaires : la chronopharmacocinétique d'un médicament, la chronesthésie et la chronergie.

### **I.5.2.1. La chronopharmacocinétique (ou chronocinétique) d'un médicament**

Elle correspond aux variations prévisibles dans le temps des paramètres qui caractérisent sa pharmacocinétique. Des processus tels que l'absorption, le transport, la distribution, la transformation et/ou l'élimination d'un médicament peuvent avoir des rythmes circadiens de grande amplitude (*A.Reinberg et coll., 1987 et 1991*).

### **I.5.2.1.1. Rythmes circadiens de l'absorption des médicaments dépendant des horaires de traitement**

Des rythmes circadiens endogènes tels que ceux du pH gastro-intestinal, de la motilité de l'intestin, des sécrétions digestives, de la circulation sanguine intestinale... jouent un rôle dont l'importance respective reste à préciser pour chaque médicament. Il a été montré par *S.Nakano et coll. (in P.Vandel et coll., 1997)* que le diazépam, le triazolam, l'amitriptyline seraient absorbés trois fois plus vite à 7 h qu'à 22 h.

### **I.5.2.1.2. Rythmes circadiens de la distribution des médicaments**

Les rythmes circadiens de la perméabilité membranaire sont désignés depuis des années comme un des mécanismes gouvernant les horloges biologiques.

Les rythmes circadiens de la barrière hémato-méningée existent probablement mais demandent à être confirmés (*A.Reinberg et coll., 1991*).

### **I.5.2.1.3. Rythmes circadiens de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques**

Bien que la différence entre le pic diurne et le creux nocturne des protéines auxquelles peuvent se lier les médicaments soit de l'ordre de 10 % chez l'adulte, cette différence peut atteindre 20 % chez le sujet âgé. Il se pourrait que la fraction libre donc active de certains médicaments pendant la nuit soit plus élevée chez les sujets âgés que chez les jeunes (*A.Reinberg et coll., 1991*).

### **I.5.2.1.4. Rythmes circadiens du métabolisme hépatique des médicaments**

Des résultats relatifs aux rythmes circadiens des activités d'enzymes hépatiques et ceux des variations chronocinétiques de certains médicaments montrent une parfaite concordance. Selon *A.H.Nagayama (in P.Vandel et coll., 1997)*, c'est après une prise unique matinale que les concentrations de métabolites hydroxylés d'imipramine et de nortriptyline sont les plus fortes.

### **I.5.2.1.5. Rythmes circadiens de l'excrétion rénale des médicaments**

La rythmicité circadienne des fonctions rénales (filtration glomérulaire, circulation sanguine, pH urinaire, volume aqueux et substances dissoutes, réabsorption tubulaire proximale et distale) a été étudiée par *J.Cambar et coll. (in A.Reinberg et coll., 1991)*.

Une ou plusieurs de ces variations rythmiques ont été impliquées dans l'interprétation des différences liées au temps de l'excrétion urinaire de certains médicaments et de leurs conséquences chronopharmacologiques. L'élimination rénale du lithium est maximale en fin de nuit et début de matinée (*P.Vandel et coll., 1997*).

### **I.5.2.1.6. Rôle de l'alimentation et des horaires des repas**

En se fondant sur les nombreux travaux publiés, il est possible de conclure que l'horaire de la prise d'aliment :

- Ne crée pas les rythmes circadiens de fonctions biologiques et n'explique pas les processus de chronopharmacologie ;
- Peut influencer les paramètres de la cinétique de certains médicaments pour certaines heures d'administration (avance ou retard du temps pour atteindre le pic de concentration), élévation ou abaissement de la concentration maximale en liaison avec la vidange gastrique ;
- N'a que peu ou pas d'effets sur les variations pharmacocinétiques dépendant des horaires d'administration de la plupart des médicaments (*A.Reinberg et coll., 1991*).

## **I.5.2.2. La chronesthésie**

Elle correspond aux variations prévisibles dans le temps de la susceptibilité d'un système cible à un médicament. Ce concept intéresse non seulement les variations liées au temps, la pharmacodynamie (effets corporels du médicament), mais aussi tous les phénomènes métaboliques ou autres, quantifiés au niveau de la cible elle-même. Les paramètres des rythmes circadiens subcellulaires peuvent être altérés en réponse à un agent donné, pour un horaire donné ; par exemple : déplacement de la phase, changement de la période et/ou du niveau moyen des 24 h.

Le fait qu'un agent médicamenteux puisse changer la période (et/ou la phase) d'un système cible A sans altérer celle d'un système cible B peut générer une situation chaotique, lorsque les rythmes de A et de B sont physiologiquement couplés. Il se pourrait que les variations



imprévisibles de certains effets pharmacologiques, observées lors d'administration d'un médicament à débit constant, résultent d'une telle situation (*A.Reinberg et coll., 1991*).

### **I.5.2.3. La chronergie**

Elle correspond aux variations prévisibles dans le temps des effets désirés (chronoefficacité) et non désirés (chronotoxicité) du médicament sur l'organisme entier.

Il existe un rythme circadien de la toxicité des agents potentiellement nocifs (la chronotoxicité) ou encore un rythme circadien de la tolérance des organismes à ces agents (la chronotolérance), *A.Reinberg et coll., 1991*.

## **I.5.3. LA CHRONOTHERAPIE**

*F.Halberg et coll. (in A.Reinberg et coll., 1991)* ont proposé de définir la chronothérapie comme étant « un traitement administré en fonction de facteurs temporels, en particulier en fonction des rythmes biologiques ».

« Docteur, à quelle heure dois-je prendre mon médicament ? ». Selon *A.Reinberg et coll. (1991)* bien que l'idée scientifique pour le choix de l'heure d'administration des médicaments soit née au début du 19<sup>ème</sup> siècle, la chronothérapie n'est réellement entrée en pratique qu'en 1970. Entre ces deux dates, la recommandation des heures de prise du médicament et/ou d'une mesure thérapeutique répondait à une seule préoccupation : le malade ne doit pas oublier de prendre ses médicaments. Pour lui faciliter la tâche, les événements quotidiens que sont le lever, les trois repas et le coucher sont pris comme repères temporels. En 1939, *A.Jöres (in A.Reinberg et coll., 1991)* parlait de « la stupidité des trois fois par jour ». En effet, une thérapie fondée sur la théorie homéostatique comporte trop de risques pour être acceptée :

➤ Aussi surprenant que cela puisse paraître, l'effet placebo n'est pas identique au cours des 24 h : *A.Bicakova et coll., Pollman et coll. (in B.Bruguerolle, 1984)* ont montré les modifications des rythmes circadiens liées à l'heure d'administration d'un placebo. De même, l'administration de doses égales, équidistantes et répétées d'un médicament aussi bien que sa perfusion continue à débit constant conduisent à une variation périodique et prévisible des effets désirés et non désirés (figure IV) ;

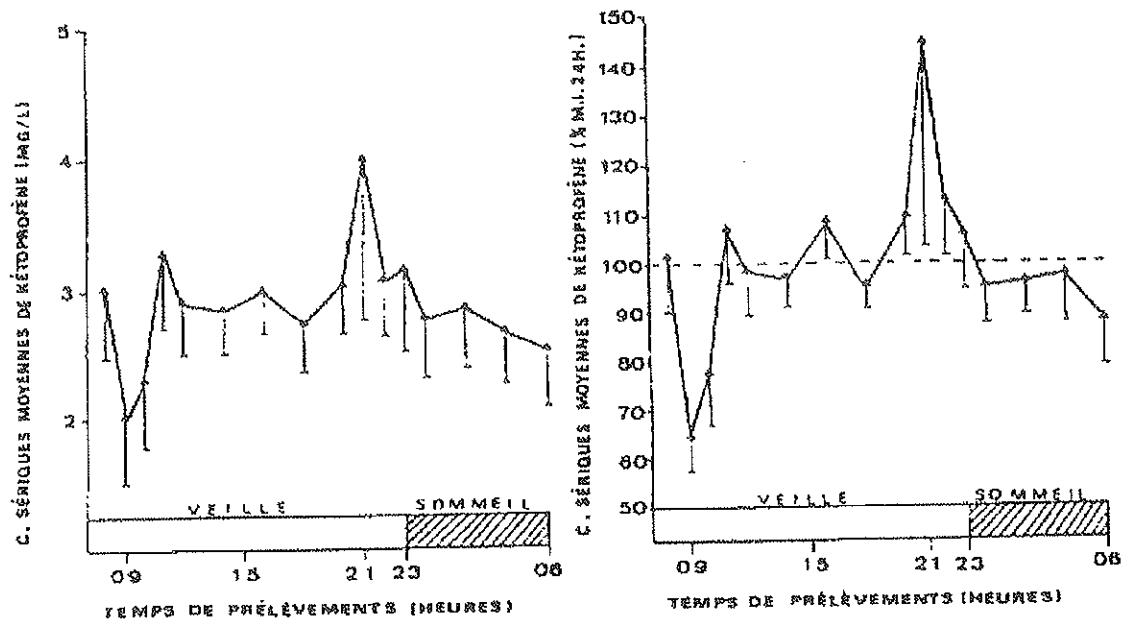


Figure IV : perfusion veineuse continue à débit constant de kétoprofène (*A.Reinberg et coll., 1991*)

« La concentration moyenne de kétoprofène a été mesurée toutes les 2 h pendant 24 h chez 8 patients recevant une perfusion veineuse de cet anti-inflammatoire à débit constant (15 mg/kg/24 h). Les variations de la concentration sont exprimées en mg/l (à gauche) et en p.100 de la moyenne des 24 h (à droite). La différence entre le pic vespéral à 21 h et le creux matinal à 9 h est statistiquement significative ( $P < 0,01$ ). L'excrétion urinaire moyenne du kétoprofène a suivi une variation opposée donc complémentaire de celle du plasma avec un pic matinal entre 5 h et 12 h et deux creux, le premier dans l'après-midi entre 12 h et 16 h et le second dans la soirée entre 20 h et minuit, les différences étant statistiquement significatives ( $P < 0,01$ ). » *A.Reinberg et coll., 1991*.

- La concentration plasmatique constante (= steady state) d'un médicament n'est pas associée à des effets constants dans le temps ;
- Un taux plasmatique constant risque d'être inefficace à certaines heures et toxique à d'autres.

En fait la chronothérapie peut être définie comme étant le choix du moment optimal d'administration d'un agent thérapeutique de manière à :

- Augmenter l'efficacité et la tolérance de cet agent en se fondant sur les données expérimentales de sa chronoefficacité et de sa chronotolérance ;

➤ Répondre de façon optimale aux besoins du patient.

La chronothérapie implique la prise en compte des rythmes circadiens à partir de données chronopharmacologiques et chronoépidémiologiques. Certains médicaments peuvent modifier l'emplacement de l'acrophase et/ou de la période d'un rythme particulier. Cependant, il n'existe pas de médicament susceptible de modifier  $\tau$  et  $\emptyset$  dans tous les rythmes de l'organisme.

La chronobiologie, de part les différents types de rythmicité trouve, en psychiatrie, de nombreuses applications.

## ***I.6. CHRONOBIOLOGIE ET PSYCHIATRIE***

L'apport de la chronobiologie à la psychiatrie est à la fois d'ordre clinique et thérapeutique.

### **I.6.1. RYTHMICITE CLINIQUE**

Le rythme peut se retrouver au cours d'une même journée ou être dépendant du cycle menstruel de la femme ou des saisons. C'est le plus souvent l'humeur qui présente ces types de variations.

#### **I.6.1.1. Selon la journée**

Il est classique de noter une intensité maximale des symptômes dépressifs (douleur morale, anxiété, ralentissement psychomoteur) le matin, ainsi qu'un réveil précoce ; les symptômes s'améliorent en fin de journée. En ce qui concerne l'anxiété, il y aurait aggravation des troubles entre 15 et 19 h (*P. Vandel et coll., 1997*).

#### **I.6.1.2. Selon le cycle menstruel**

En période prémenstruelle, un syndrome dépressif peut apparaître ou s'aggraver ; le nombre de tentatives de suicide est en légère augmentation. Les symptômes somatiques de la période

préménstruelle sont marqués par une augmentation de l'appétit. A ce moment du cycle, il existe une réduction d'amplitude de la courbe de la température (*P. Vandel et coll., 1997*).

### I.6.1.3. Selon les saisons

Il est aussi décrit certaines formes de troubles de l'humeur à évolution périodique. L'incidence maximale des épisodes dépressifs se situe au printemps et à l'automne, et celle des épisodes maniaques au printemps et en été. Le terme de dépression saisonnière englobe cette pathologie dont la clinique et la thérapeutique sont particulières et seront étudiées ultérieurement (*P. Vandel et coll., 1997*).

## I.6.2. RYTHMICITE BIOLOGIQUE

Les rythmes de nombreux paramètres biologiques peuvent être modifiés au cours de certains syndromes psychiatriques. Il s'agit de : la température, la fréquence cardiaque, l'hormone de croissance, la thyroïdostimuline, la mélatonine, la prolactine, les monoamines, et du rythme de sommeil et cortisol (figures V et VI).

Nous allons étudier dans un premier temps ces rythmes chez l'homme sain et nous traiterons dans le chapitre II des altérations chez le sujet déprimé.

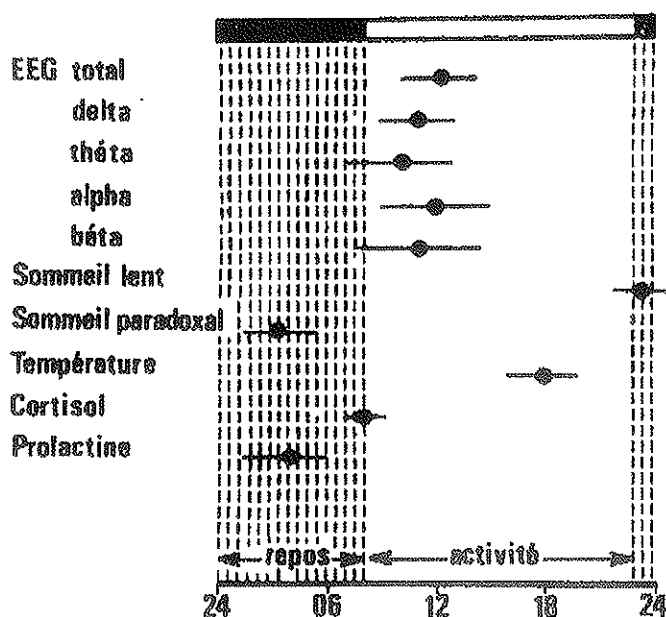


Figure V : aspects de la structure temporelle de l'homme (*B. Bruguerolle, 1984*)

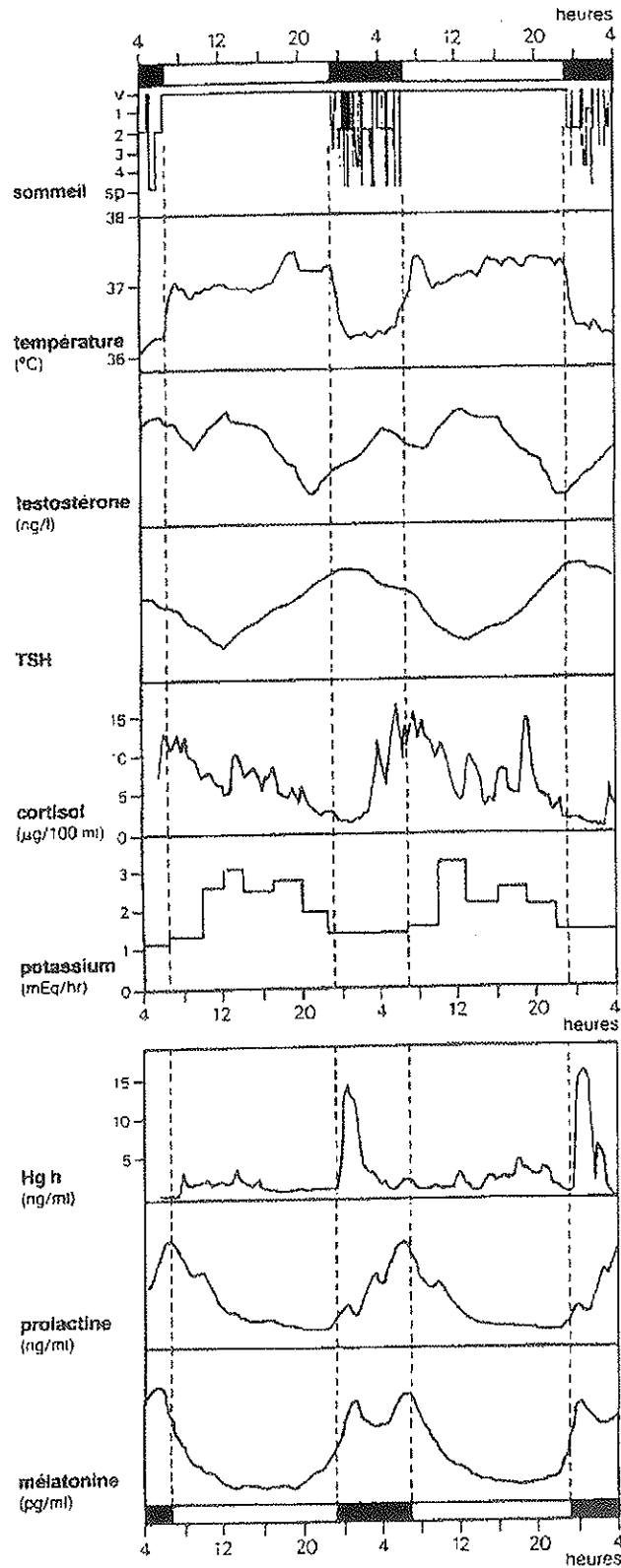


Figure VI : organisation interne de différents rythmes circadiens (E.Souëtre, 1986)

## I.6.2.1. Le sommeil

### I.6.2.1.1. Physiologie

Le cycle veille – sommeil est le plus manifeste de tous les rythmes circadiens. La durée de sommeil est en moyenne de 8 h toutes les 24 h mais il existe de grandes variations interindividuelles.

Les études polygraphiques du sommeil, qui consistent à enregistrer simultanément l'électroencéphalogramme (EEG, mesurant l'activité électrique spontanée des neurones du cortex cérébral), l'électromyogramme (EMG, mesurant l'activité électrique des muscles du menton), l'oculogramme (EOG, mesurant les mouvements des globes oculaires) et l'électrocardiogramme (ECG, mesurant l'activité électrique du muscle cardiaque) ont permis de mettre en évidence l'organisation ultradienne des différentes phases de sommeil (quatre stades de sommeil lent et le sommeil paradoxal), se succédant selon des cycles de 90 à 120 minutes.

L'EEG est primordial pour la différenciation des stades de sommeil lent. L'EOG (caractérisé par des mouvements oculaires rapides) et l'EMG (avec la persistance d'un tonus musculaire aboli) permettent de décrire le sommeil paradoxal. Cette codification est arbitraire, et établie chez l'adulte jeune (*D.Sechter et coll., 1985*).

*L.Garma (1990)* a décrit les différents stades de sommeil :

#### ➤ Le sommeil lent

L'endormissement et le sommeil calme ont pour caractéristiques comportementales la fermeture des paupières et une respiration régulière ; la fréquence cardiaque, la température centrale et le tonus musculaire diminuent progressivement. Les mouvements oculaires rapides disparaissent pour laisser la place aux oscillations lentes.

Le sommeil lent se subdivise en quatre stades durant lesquels le sujet passe progressivement de l'endormissement au sommeil profond. Les stades 1 et 2 (sommeil lent léger) sont indispensables à la transition entre veille et sommeil, sommeil profond et sommeil paradoxal. Ils constituent le sommeil lent léger. Les stades 3 et 4 correspondent au sommeil profond.

C'est le sommeil véritablement réparateur, contribuant à l'équilibre physiologique du sujet.

#### ➤ Le sommeil paradoxal ou sommeil rapide

C'est celui au cours duquel se produisent les rêves. Il est caractérisé par des mouvements rapides des globes oculaires (REM : rapid eyes movements) et par la suppression de l'activité musculaire tonique malgré de brèves secousses musculaires de nombreuses parties du corps.

Au cours de cet état la respiration devient irrégulière, la tension artérielle diminue avec de brusques à-coups hypertensifs. Le système nerveux central ne maintient plus constante la température corporelle. Il est utile pour l'équilibre psychique du sujet.

La structure interne du sommeil est caractérisée par la succession temporelle du sommeil lent (SL) et du sommeil paradoxal (SP) qui constitue un cycle de sommeil se répétant tout au long de la nuit à intervalles réguliers. Un sommeil nocturne de 8 h est organisé en 5 à 6 cycles de 60 à 100 min, débutant par du SL et s'achevant par du SP.

Chez l'adulte jeune, le sommeil est composé pour 75 % de stades lents, pour 20 à 25 % de sommeil paradoxal et pour moins de 5 % d'éveil. La succession des différents états suit un petit nombre de règles suffisamment stables pour qu'on puisse parler de « logique interne » du sommeil. La structure interne du sommeil de l'adulte se caractérise en effet par la prévalence du SL profond 3 et 4 dans les 2 ou 3 premiers cycles, alors que dans les cycles suivants le stade 2 et le SP dominant.

Le fonctionnement du sommeil dépend, d'une part, d'un processus homéostatique, lié au sommeil lui-même, autorégulé, permettant le maintien d'un niveau moyen de sommeil constant et répondant après un manque de sommeil par une augmentation compensatoire de celui-ci et, d'autre part, d'un processus circadien et ultradien : le rythme veille – sommeil.

#### **I.6.2.1.2. Régulation des états de sommeil**

Les états de sommeil peuvent être régularisés par trois types de modèle :

##### ➤ Régulation homéostatique

*A.A.Borbély (en 1982, in R.Poirrier)* a proposé un modèle tenant compte plus spécifiquement du sommeil et de sa relation indirecte avec un effet circadien. Il est facilité ou inhibé en fonction de certains états particuliers d'un cycle circadien sous-jacent appelé C (pour circadien). C'est au nadir, c'est à dire au minimum de ce cycle que commence à s'accumuler un facteur S (pour sommeil). L'augmentation est progressive, puis brusquement, une fois dépassé le maximum dans l'oscillation du facteur C, le facteur S décroît. Accumulation et chute se font sur un mode exponentiel, un peu à l'image de la charge et de la décharge d'un condensateur électrique. La décharge est une exponentielle négative. La surface située entre l'exponentielle décroissante et la courbe sinusoïde représente la quantité de sommeil prévue par le modèle (figure VII).

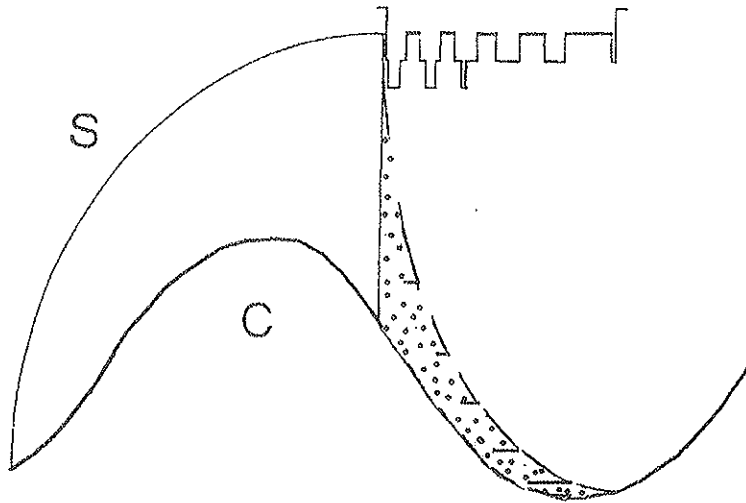


Figure VII : modèle de régulation homéostatique du sommeil (*A.A.Borbély, in R.Poirrier*)

Le facteur C évolue comme la courbe de température interne ou comme le cycle activité – repos. Le facteur S évolue comme le sommeil ou l’une de ses composantes. Ainsi les quantités de sommeil lent profond sont-elles proportionnelles à la surface comprise entre les courbes C et S, pendant la phase de décharge.

Après des expériences de privation totale et prolongée de sommeil, le sommeil lent profond (SLP) augmente beaucoup et rapidement dès la première nuit ; la dette de SLP est donc très rapidement comblée. La récupération du SP est différée, soit en fin de nuit, soit lors des nuits suivantes et dépend de l’horaire de sommeil. Si un tel individu se prive de sommeil pendant une nuit, il poursuit pendant la journée et la nuit l’accumulation du facteur S. Il autorise ainsi, pour la nuit suivante, un point de départ du facteur S initial à la décharge plus élevé (figure VIII). On peut ainsi mettre en évidence une amélioration de son état dépressif. La récupération des différentes fonctions liées au sommeil est mieux assurée. Ce phénomène est utilisé à titre expérimental ou anecdotique dans des traitements de dépressions.



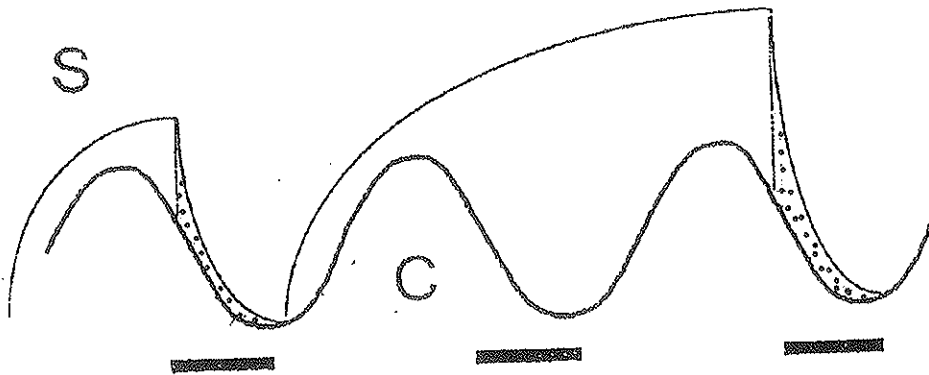


Figure VIII : privation de sommeil d'une nuit dans le modèle de *A.A.Borbély* (in *R.Poirrier*)

La régulation homéostatique implique donc essentiellement la quantité de SLP ; elle peut modifier la structure du sommeil mais a peu d'influence sur sa durée globale.

#### ➤ Régulation circadienne

Elle se superpose à la régulation homéostatique. Il est évident que l'alternance veille – sommeil, d'ailleurs liée à l'alternance lumière – obscurité suit un rythme circadien.

Normalement le sommeil s'établit sur la phase descendante de la température et le réveil survient sur sa phase ascendante. L'épisode principal de sommeil coïncide donc avec le minimum thermique ; la durée du sommeil est d'autant plus brève qu'il a débuté au moment du minimum thermique et elle est d'autant plus longue qu'il a débuté au début de la phase descendante. Le réveil matinal se situe en un point relativement fixe lors de la remontée de la courbe thermique. La quantité de sommeil paradoxal est très liée à la courbe thermique ; le maximum de SP survient lors de son minimum et au début de sa partie ascendante.

Au total, l'organisation circadienne est responsable du moment de survenue et de la durée du sommeil. Ce moment est stable pour un sujet donné. Parfois, une seconde phase de sommeil, plus brève, survient en début d'après-midi. Inversement, il existe des moments au cours desquels le sommeil n'est pas possible et la vigilance maximale, à savoir dans la soirée, 3 h avant la pression du sommeil, et dans la matinée, environ 5 h après le minimum thermique.

Enfin, dans certaines études, un rythme ultradien d'environ 6 h apparaît, souvent masqué par la régulation circadienne prédominante (*M.F.Vecchierini, 1997*).

### ➤ Régulation ultradienne

Le SP répond à un rythme ultradien d'environ 90 min, ce qui permet très probablement d'assurer une quantité à peu près fixe de ce type de sommeil même si la durée du sommeil varie (*M.F. Vecchierini, 1997*).

### I.6.2.1.3. Facteurs de variations

Ils sont fonction de :

#### ➤ L'âge :

- L'adolescence : la puberté est une période de réorganisation du sommeil et de sa structure circadienne. L'adolescent tend à se coucher plus tard et à se lever plus tard ;

- Le vieillissement : il altère le fonctionnement de l'organisation circadienne de l'organisme. Le lever et le coucher ont tendance à être plus précoces (*L. Garma, 1990*) ;

➤ L'activité motrice : sa suppression affaiblit la rythmicité circadienne (*L. Garma, 1990*) ;

➤ L'influence des déplacements d'horaire : les difficultés ressenties par les personnes travaillant de nuit ou en horaires alternants (travail posté) sont liées à des perturbations des rythmes biologiques circadiens (*L. Garma, 1990*) ;

#### ➤ Les synchroniseurs externes :

- La lumière :

Elle peut, à forte intensité (au-delà de 2500 lux) supprimer la sécrétion nocturne de mélatonine et entraîner les rythmes circadiens de la température, du cortisol et de la vigilance. L'effet de l'exposition à la lumière dépend de l'intensité lumineuse utilisée, de sa durée ainsi que du moment circadien où elle a lieu.

- Les facteurs sociaux :

Les repas, le travail, les impératifs horaires ont un rôle de synchroniseur. Chez la personne âgée, les anomalies du rythme veille – sommeil sont améliorées en maintenant les synchroniseurs externes et en les renforçant (*L. Garma, 1990*) ;

➤ Les corrélations entre les habitudes de sommeil, la courbe de température et les caractéristiques de la personnalité.

En fonction des heures de lever et de coucher, *O. Otsberg en 1973 (in D. Sechter et coll., 1985)* définit un groupe de sujets « du matin » qui ont un réveil spontané et se sentent « en forme » dès leur lever ; et des sujets « du soir » dont l'endormissement est plus tardif et qui ont des difficultés à se mettre en train le matin. *M.J. Blake en 1971 (in D. Sechter et coll., 1985)*

considère que les sujets introvertis correspondent aux premiers alors que les sujets extravertis correspondent aux seconds.

*J.A.Horne et O.Otsberg en 1976 (in D.Sechter et coll., 1985)* observent que les sujets du matin ont un maximum de température précoce et que les sujets du soir ont ce maximum en fin d'après-midi. Ils notent également une nette corrélation entre la courbe de température et les variations des performances chez les sujets du soir.

Le sommeil des petits dormeurs et des sujets du matin apparaît stable, qu'ils soient en période de travail ou de repos. Leurs possibilités optimales de vigilance sont proches de leur maximum de température, en début d'après-midi, et leur organisation temporelle serait mieux adaptée aux exigences de la vie socio-professionnelle. C'est l'inverse chez les sujets du soir, leurs horaires de sommeil sont beaucoup plus irréguliers et, chez eux, les maximums de température et de vigilance ne coïncident qu'en période de vacances (*D.Sechter et coll., 1985*).

Les variations individuelles des horaires et de la durée du sommeil sont très importantes et pourraient pour certains être corrélées avec la courbe thermique, les possibilités de vigilance, voire avec le degré d'introversion des sujets.

#### **I.6.2.1.4. Troubles du sommeil**

*E.D.Weitzman en 1981* a décrit quatre catégories principales de troubles (*in D.Sechter et coll., 1985*) :

- Les insomnies, les troubles de l'endormissement et du maintien du sommeil  
Ils s'observent lors de nombreuses affections psychiatriques (troubles de l'humeur, personnalité névrotique et anxieuse). Ils peuvent être liés à l'abus d'alcool ou d'hypnotique (ou à leur sevrage) ;
- Les troubles du sommeil associés à des anomalies des horaires de veille et de sommeil ;
- Les hypersomnies, dont la plupart sont associées à des troubles respiratoires ou correspondent au syndrome de Gélineau, la narcolepsie ;
- Les parasomnies correspondent au somnambulisme, à l'énurésie et aux terreurs nocturnes, aux érections douloureuses nocturnes et aux migraines.

Nous insisterons, ici, sur le deuxième point, c'est à dire les troubles du sommeil associés à une altération du cycle veille – sommeil. Ils sont décrits par *L.Garma (1990)*.

Les perturbations endogènes du système circadien correspondent à un défaut de synchronisation par rapport aux horaires conventionnels d'activité et de repos.

➤ Anomalie de la phase du sommeil avec persistance de la période de 24 h

Les troubles endogènes de l'horaire éveil – sommeil sont liés à des décalages (retard ou avance) entre la phase du rythme veille – sommeil et le régime de 24 h de l'horaire social habituel. Ce n'est pas une insomnie à proprement parler, puisque le sommeil, une fois commencé, peut être de bonne qualité et réparateur.

- Syndrome de retard de phase (concerne surtout la dépression saisonnière)

Le patient ne peut pas s'endormir, quelle que soit la fatigue accumulée, avant une heure très tardive. Quand il doit se lever aux heures habituelles il manque de sommeil et subit les effets de ce manque.

- Syndrome d'avance de phase (concerne les dépressions)

Le besoin de dormir survient très tôt dans la soirée (20 h). Cette avance de phase pourrait correspondre à ce qui s'observe assez fréquemment chez le sujet âgé. Elle pourrait être liée à une altération des mécanismes de régulation des relations de phase entre les différents rythmes biologiques (*L.Garma, 1990*).

➤ Syndrome du rythme veille – sommeil différent de 24 h

Il a été décrit par *L.Garma (1990)*. Ce type de trouble dépend d'un rythme circadien veille – sommeil de période supérieure ou inférieure à 24 h, ne se laissant pas entraîner par les synchroniseurs. Il se rencontre chez des personnes ayant des contraintes sociales minimales et une personnalité limite.

➤ Syndrome hypernycthéméral

Il traduit l'existence d'un cycle veille – sommeil de plus de 24 h, dont la période serait allongée sur 25 à 27 h (comme en conditions libre cours), ne pouvant se synchroniser avec la journée « sociale » de 24 h. Les patients ne peuvent s'endormir qu'un peu plus tard chaque soir, et apparaît une dérive progressive des horaires de sommeil qui se retrouvent totalement désynchronisés par rapport aux horaires habituels à certaines périodes (*D.Sechter et coll., 1985*).

Ce syndrome est décrit comme rare et se retrouve essentiellement chez trois types de personnes selon *M.F.Vecchierini (1997)* :

- Adolescents ayant des facteurs de personnalité favorisant ;
- Sujets atteints de cécité : le synchroniseur lumière est sans effet, du fait de l'atteinte de la voie rétinohypothalamique. Les patients présentent aussi le plus souvent des troubles des rythmes circadiens de la mélatonine et de la température ;
- Sujets présentant des lésions ou tumeurs de la région suprachiasmatique entraînant un trouble de l'horloge biologique.

Le respect, le rétablissement de rythmes d'éveil et de sommeil spontanés peuvent améliorer des pathologies psychiatriques.

### I.6.2.2. La mélatonine

La mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine est une neurohormone sécrétée principalement par la glande pinéale ou épiphyse et également produite, mais en beaucoup plus faible quantité, par la rétine. Sa synthèse est réalisée à partir d'un neurotransmetteur (la sérotonine) sous un contrôle noradrénergique (*B.Beaufils, 1990*).

La mélatonine est synthétisée selon un rythme circadien très marqué avec un maximum pendant la phase d'obscurité. Ce rythme ne subit que très faiblement l'influence du niveau d'activité de l'individu, des repas ou encore du cycle veille – sommeil, c'est pourquoi cette hormone est considérée comme un excellent marqueur du rythme circadien. Cette rythmicité est générée par les noyaux suprachiasmatiques et entraînée par l'alternance lumière – obscurité. Le signal lumineux reçu par la rétine est transmis au noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus puis par des voies multisynaptiques complexes, au ganglion cervical supérieur qui lui-même envoie l'information à la glande pinéale (*Y.Touitou, 1996*), comme le montre la figure IX.

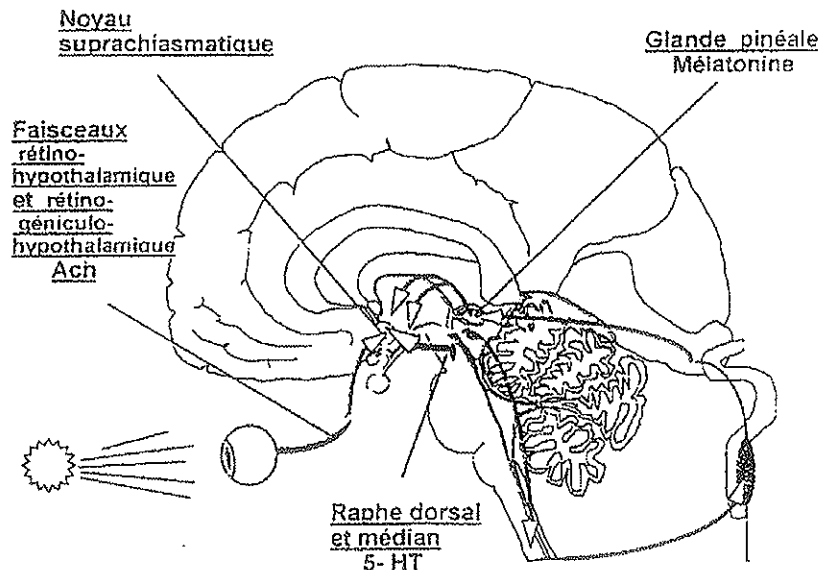


Figure IX : les principales structures impliquées dans les mécanismes d'action de la lumière sur la mélatonine (*R.Poirrier*)

L'effet inhibiteur de la lumière sur la sécrétion de mélatonine a été confirmé chez l'homme pour une intensité de l'ordre de 2500 lux (*D.Sechter et coll., 1985*). Chez l'homme le rythme circadien de la mélatonine persiste en condition de déprivation de sommeil et de décalage de phase du cycle repos – activité. De plus, il existe des variations circannuelles de la sécrétion de mélatonine : maximum en janvier et juillet, minimum en avril et octobre (*J.Arendt et coll., en 1977, in D.Sechter et coll., 1985*). Celle-ci, outre son action de synchronisation de différents rythmes biologiques circadiens et infradiens, et peut-être du fait de cette action, aurait une action modulatrice sur les systèmes monoaminergiques de veille et de sommeil.

- Elle assure en effet la régulation de la fonction gonadique chez les mammifères ayant un cycle annuel de reproduction ;
- Elle est en relation étroite avec l'ACTH (adrenocorticotrop hormone) et le cortisol. Ces derniers diminuent lors de l'augmentation nocturne de la mélatonine. *L.Wetterberg en 1983 (in D.Sechter et coll., 1985)* envisage que la glande pinéale exerce une action inhibitrice sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en sécrétant un facteur inhibiteur du CRF (corticotropin releasing factor) ;
- Elle semble participer à la régulation des états de vigilance. Les pics de mélatonine plasmatiques sont corrélés aux performances les plus réduites et à la somnolence la plus importante (*A.Akerstedt et coll., in D.Sechter et coll., 1985*).
- Action sur l'axe thyroïdienne

La sécrétion de la thyroïde est influencée par la photopériode. La mélatonine diminue les concentrations de thyroxine et de TSH (thyroïd stimulating hormone) plasmatiques si elle est administrée à la fin de la photopériode (*D.Sechter et coll., 1985*).

- Mélatonine et vieillissement

Les concentrations plasmatiques de mélatonine varient avec l'âge : élevées dans la petite enfance, elles diminuent pour se stabiliser chez l'adulte, puis baissent significativement avec le grand âge (*D.Sechter et coll., 1985*).

Selon *Y.Touitou et coll. (1996)*, en plus de la lumière, de nombreux autres facteurs contrôlent le rythme de sécrétion de mélatonine. Il s'agit des champs magnétiques, d'un certain nombre d'hormones, du stress, des facteurs nutritionnels. Les médicaments agissant sur le système nerveux central peuvent directement stimuler (comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine = IRS, les neuroleptiques, la clonidine, le carbachol) ou inhiber la synthèse de mélatonine (comme les  $\beta$  bloquants, les benzodiazépines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens = AINS, la caféine, le glutamate, le muscinol, les inhibiteurs de synthèse protéique) selon *J.Sclafar (1998)*.

### I.6.2.3. Les monoamines cérébrales

Les neurotransmetteurs, notamment la sérotonine et les catécholamines, ainsi que leurs précurseurs et leurs métabolites présentent des rythmes circadiens et infradiens. *V.Euler et coll. en 1965 (in D.Sechter et coll., 1985)* furent les premiers à décrire le rythme circadien de la noradrénaline, de l'adrénaline et de leurs dérivés urinaires. Globalement, la sécrétion est maximale durant la journée et minimale pendant le repos nocturne. Mais il est important de différencier les variations circadiennes directement liées à l'activité motrice, du véritable rythme circadien endogène de la noradrénaline ou d'un de ses métabolites. Des études, chez le singe, montrent que les taux de sérotonine dans le liquide céphalorachidien, présentent une variation circadienne parallèle à ceux de la mélatonine. Il est établi, de plus, que les monoamines cérébrales conditionnent les différentes sécrétions hormonales, et qu'elles jouent un rôle majeur dans la régulation des états de veille et de sommeil, notamment par leur action sur la substance réticulée et sur la libération de facteurs hypnogènes (*D.Sechter et coll., 1985*). Le blocage de la sérotonine dans le NSC entraîne la suppression des rythmes circadiens, et le blocage du GABA (acide gamma-aminobutyrique) entraîne des déphasages majeurs de la sécrétion de l'ACTH.

### I.6.2.4. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

La CRH stimule la sécrétion d'ACTH qui elle-même stimule la synthèse des stéroïdes surrénaliens, surtout celle du cortisol. Il existe plusieurs boucles de rétroaction, surtout négatives : la sécrétion de CRH est freinée par l'ACTH (boucle courte) et par les glucocorticoïdes (boucle longue) ; la sécrétion d'ACTH est également freinée par le cortisol (*B.Beaufils, 1990*).

Les variations nyctémérales des taux de 17 céto et 17 hydroxy-corticostéroïdes sont connues depuis longtemps, et en 1964, *Pincus et F.Halberg (in D.Sechter et coll., 1985)* confirmaient l'existence d'un rythme circadien du cortisol. *E.Weitzman en 1974 (in D.Sechter et coll., 1985)* a démontré chez l'adulte sain en conditions normales, grâce à des prélèvements plasmatiques effectués toutes les 20 min pendant 24 h que la sécrétion de cortisol s'effectue en quatre phases :

➤ Une phase 1 d'une durée de 6 h, de sécrétion minimale : elle débute 4 h avant l'endormissement et se poursuit pendant les deux premières heures de sommeil. La batyphase, approchant 0  $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$  se situe dans cette période ; l'endormissement a un effet inhibiteur sur la sécrétion de cortisol (*P.Coudert et coll., 1993 et D.Sechter et coll., 1985*) ;

- Une phase 2 d'une durée de 3 h, de sécrétion nocturne préliminaire, entre la troisième et cinquième heure de sommeil (*D.Sechter et coll., 1985*) ;
- Une phase 3 d'une durée de 4 h, de sécrétion maximale : elle apparaît entre la sixième heure de sommeil et la première heure suivant le réveil. Elle correspond à l'acrophase du pic de la sécrétion ; elle approche 10 à 15  $\mu\text{g}/100\text{ mL}$  (*D.Sechter et coll., 1985*) ;
- Une phase 4 d'une durée de 11 h, de sécrétion intermittente durant la journée (*D.Sechter et coll., 1985*). Les repas sont suivis d'un pic de sécrétion de cortisol (*P.Coudert et coll., 1993*).

C'est donc l'heure habituelle de lever qui synchronise ces rythmes à grande inertie, d'où l'importance de la régularité du lever dans toute approche des troubles du sommeil et de l'éveil. Le cortisol a une fonction activatrice et il est possible que le pic matinal de cortisol, au réveil, ait une fonction de « mise en route » de l'organisme (*P.Lemoine et coll., 1990*).

Le profil de sécrétion du cortisol est très stable, reproductible de façon identique chez un même individu. Un rythme circannuel de sa sécrétion a été démontré, avec un pic survenant au printemps entre les mois de mars et de mai (*Y.Touitou, in D.Sechter et coll., 1985*). Après un décalage horaire se manifestant par une inversion du cycle veille – sommeil, un délai de une à trois semaines est nécessaire pour que son profil de sécrétion retrouve une relation de phase normale avec les états de vigilance. On peut donc envisager qu'il soit engendré par un oscillateur fort, différent de celui régulant le cycle du repos et de l'activité. La sécrétion du cortisol peut être influencée par différentes maladies endocriniennes, notamment la maladie de Cushing, mais aussi par différentes pathologies psychiatriques, le stress, les troubles de l'humeur (*D.Sechter et coll., 1985*).

### **I.6.2.5. L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HHT)**

La TRH (thyrotropin releasing hormone) est un tripeptide hypothalamique qui stimule la synthèse et la libération de TSH (thyroïd stimulating hormone). La TSH stimule la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. Ces dernières agissent en retour à la fois au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse où elles modulent respectivement la sécrétion de TRH et de TSH. Mais la TRH a de nombreuses autres actions, à la fois endocrines (stimulation de la libération de prolactine et dans certains cas d'hormone de croissance) et non endocrines (*B.Beaufils, 1990*).



Chez le sujet normal, le tracé de 24 h de la TSH montre un pic très caractéristique pendant la nuit (sans être apparemment associé à un stade particulier du sommeil). Pendant la journée son rythme est relativement stable (*A.Weeke et J.Weeke, in J.Mendlewicz, 1987*).

### I.6.2.6. La prolactine

Les taux plasmatiques s'élèvent 60 à 90 min après l'endormissement, puis plusieurs pics sécrétoires surviennent jusqu'à ce que soit obtenue la concentration maximale entre 5 et 7 h du matin. Une chute de la sécrétion survient rapidement après le réveil et le minimum se situe entre 10 et 12 h. Son rythme de sécrétion semble dépendant du sommeil, stimulé au début du sommeil lent et inhibé par le sommeil paradoxal. La libération de prolactine est modifiée chez la femme en fonction de sa période d'activité génitale, mais également en réponse à différents stimuli tels que l'hypoglycémie, le stress et de nombreux psychotropes (*D.Sechter et coll., 1985*) comme le montre la figure X.

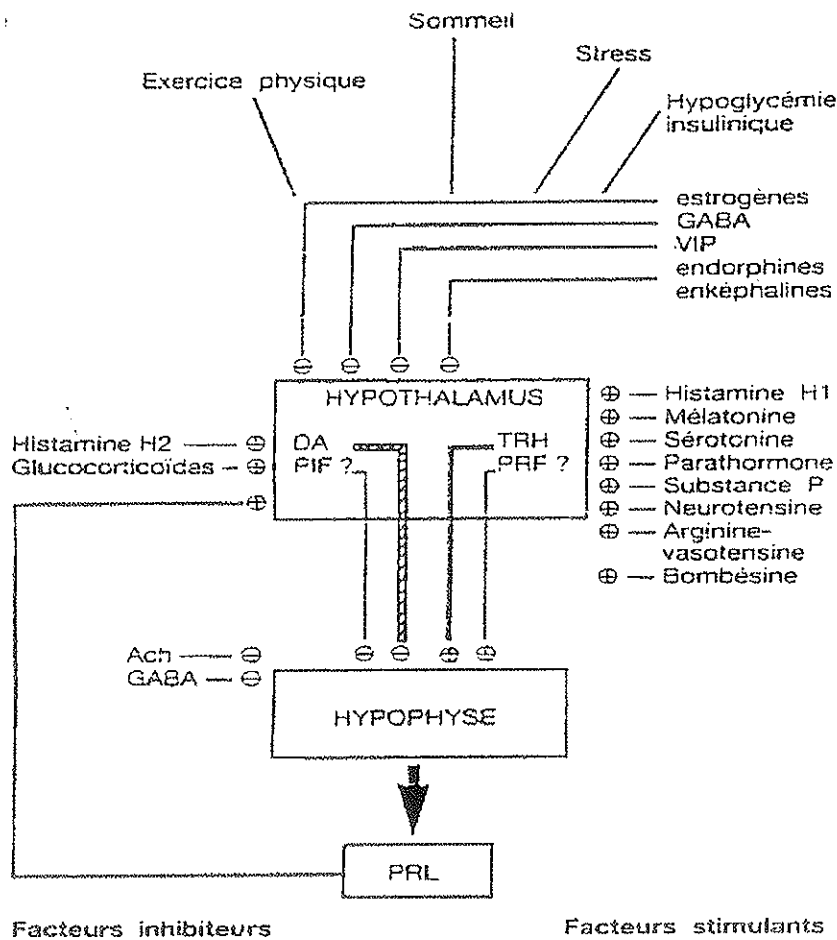


Figure X : régulation de la prolactine (*E.Chandezon, 1993*)

### I.6.2.7. L'hormone de croissance

La sécrétion de l'hormone de croissance (GH) est stimulée par la dopamine, la noradrénaline (récepteur  $\alpha$ ), la sérotonine ; et inhibée par la noradrénaline (récepteur  $\beta$ ) et le GABA (*M.Ansseau et coll., 1992*).

Le pic de sécrétion survient au début du sommeil, 20 à 30 min après l'endormissement et se poursuit pendant 1 à 2 h. La libération est étroitement liée aux premiers cycles du sommeil lent, et les pics les plus significatifs sont superposables aux stades 3 et 4 de ce sommeil. Une modification des horaires de sommeil entraîne une modification parallèle du rythme de sécrétion de GH, qui semble engendré par le même pacemaker que celui régulant le cycle veille – sommeil. De plus, le sommeil lent et la sécrétion d'hormone de croissance sont également augmentés chez l'enfant par rapport à l'adulte, à partir du 3<sup>ème</sup> mois lorsque le cycle veille – sommeil est bien établi (*D.Sechter et coll., 1985*).

### I.6.2.8. La température

La température est une variable physiologique facilement mesurable et directement soumise aux influences centrales hypothalamiques. Les légères variations autour de 37°C ne se font pas de façon aléatoire mais selon un rythme bien établi avec un minimum nocturne et un maximum diurne, déjà décrit par *Jurgensen en 1873*, (*in D.Sechter et coll., 1985*). Ce rythme circadien n'existerait pas chez le nouveau-né, mais se développerait vers l'âge de 3 à 6 semaines, pour se synchroniser sur 24 h vers le 5<sup>ème</sup> mois. Le minimum apparaît vers 3 h, et l'acrophase se situe dans l'après-midi ou en début de soirée (*N.Kleitman en 1948 in D.Sechter et coll., 1985*).

Différents auteurs ont démontré que ce rythme est très stable, qu'il est très peu influencé par l'alimentation et que le principal agent thermorégulateur qu'est l'activité motrice ne le modifie pratiquement pas comme le montre la figure XI (*A.Reinberg, in D.Sechter et coll., 1985*).

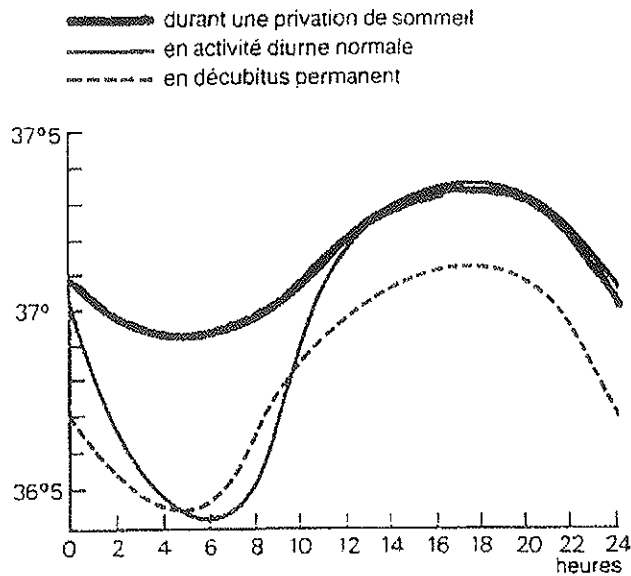


Figure XI : influence de l'activité sur la courbe thermique (E.Souétre, 1986)

## I.6.3. VARIATIONS INDIVIDUELLES

L'étude objective des rythmes biologiques en psychiatrie se heurte à de nombreuses difficultés méthodologiques. En effet, de nombreux facteurs peuvent modifier ou masquer l'expression des rythmes endogènes.

### I.6.3.1. Les variations de l'organisation temporelle en fonction de l'âge

Il existe, chez le sujet âgé, des modifications de certains rythmes. Leur amplitude est souvent diminuée. Une élévation des taux du cortisol libre et des catécholamines, une diminution du pic nocturne de sécrétion de l'hormone somatotrope, des variations saisonnières de la prolactine sont ainsi rapportées par Y.Touitou en 1983 (in P.Vandel et coll., 1997). La période du rythme de la température corporelle est légèrement raccourcie. L'horaire du sommeil tend à avancer, les réveils nocturnes sont fréquents et la somnolence diurne s'accroît. Les phénomènes de désynchronisation interne sont plus fréquents et le temps de resynchronisation

après un décalage horaire est fonction de l'âge (plus grandes difficultés d'adaptation à l'environnement).

### **I.6.3.2. Les variations individuelles du cycle veille - sommeil et du rythme de la température**

Les habitudes de sommeil sont très variables d'un sujet à l'autre et selon *G.S.Tune* en 1969 (*in P.Vandel et coll., 1997*), elles seraient fonction de l'âge, mais aussi de la personnalité.

La quantité de sommeil profond varie peu selon les individus et ne dépend pratiquement pas de la durée totale de sommeil. Par contre, plus on dort et plus la durée du sommeil paradoxal est longue. C'est, avec le sommeil léger ce qui fait la différence entre « petits » et « grands » dormeurs.

Nous avons vu précédemment les relations existant entre le sommeil et le rythme de la température corporelle en condition d'isolement temporel. Il existe une désynchronisation interne entre ce rythme et celui du cycle veille – sommeil, ainsi qu'avec celui du sommeil paradoxal qui reste couplé à celui de la température. Certains auteurs ont tenté d'établir des corrélations entre les habitudes de sommeil, la courbe de température et les caractéristiques de la personnalité (*P.Vandel et coll., 1997*).

### **I.6.3.3. Les variations liées à des circonstances extérieures**

#### ➤ Le travail de nuit

La durée du sommeil diurne et du sommeil paradoxal est d'autant plus courte que le sujet se couche tard dans la matinée, alors que la quantité de sommeil lent profond reste pratiquement identique.

La relative résistance de l'organisation circadienne des systèmes de veille et de sommeil rend compte de la double difficulté rencontrée : rester éveillé la nuit et dormir le jour. Cette difficulté est aggravée par la lutte contre les synchroniseurs habituels imposés par le décalage horaire (*D.Sechter et coll., 1985*).

#### ➤ Le travail posté

Les sujets qui le pratiquent sont soumis à des alternances des horaires de travail et de repos marquées par des déphasages brutaux lors de chaque rotation, qui donnent lieu à des phénomènes successifs de désynchronisations internes et de resynchronisations. Pour éviter les inconvénients de ce type de travail, il conviendrait d'utiliser des rotations rapides tous les

deux à trois jours, qui ne permettent pas à l'organisme de s'adapter aux nouveaux horaires et diminuent le risque de désynchronisation interne (*D.Sechter et coll., 1985*).

➤ Les voyages aériens transmériidiens

Ils peuvent eux aussi entraîner des phénomènes de désynchronisation interne entre les cycles veille – sommeil et les autres variables physiologiques.

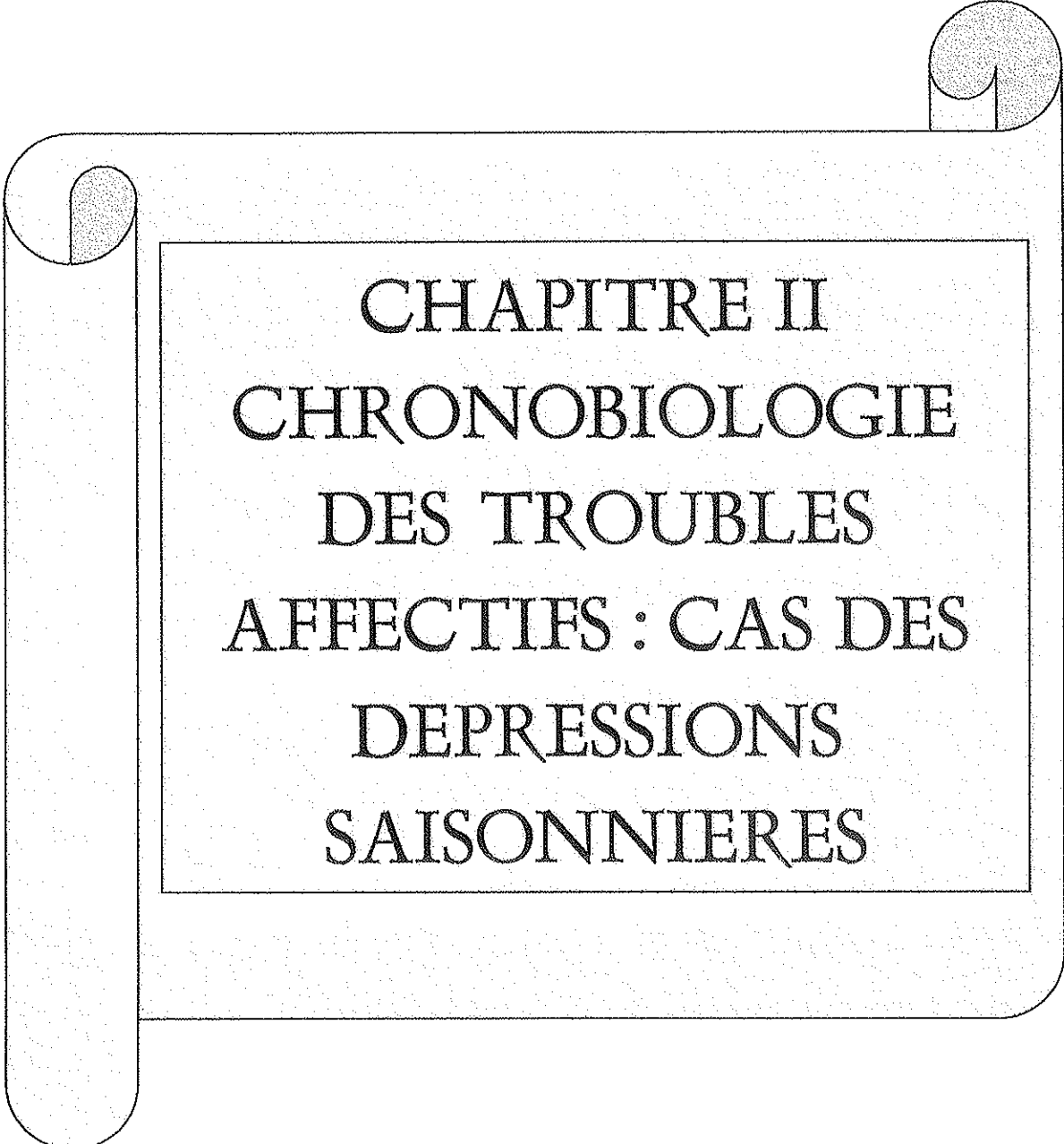
- La resynchronisation s'effectue à des vitesses différentes selon les paramètres : le cycle veille – sommeil se modifie et s'adapte au nouvel horaire assez rapidement, en un à deux jours, alors que les rythmes de la température ou du cortisol ne le font qu'en une à trois semaines.

- La durée de l'ajustement au nouvel horaire dépend du sens du changement de phase. Pour une variable donnée, d'un sujet donné, l'ajustement est plus rapide après un retard qu'après une avance de phase du synchroniseur. En général, l'ajustement au nouvel horaire est plus rapide après un vol d'est en ouest qu'après un vol d'ouest en est. Cet effet n'est ni dû au déplacement géographique ni au nouvel environnement.

- Pour la même espèce animale et la même variable physiologique, la vitesse d'ajustement varie d'un sujet à l'autre (*D.Sechter et coll., 1985*).

## ***I.7. CONCLUSION***

La chronobiologie permet de répondre à la question quand dans l'espace temporel un processus se manifeste. Les rythmes biologiques sont représentés par une fonction sinusoïdale : le cosinor, et sont caractérisés par l'amplitude, l'acrophase, le méso, la période. Ils sont influencés par les horloges biologiques (dont le principal représentant est le NSC) et par des synchroniseurs externes (les plus puissants chez l'homme sont de nature socio-écologiques). Il est à noter qu'en l'absence de synchroniseurs externes le sujet maintient une rythmicité circadienne en libre cours, mais il est également possible d'imposer aux rythmes une périodicité différente de la physiologie. Ce point est intéressant pour le traitement de certaines maladies psychiatriques qui nécessitent une resynchronisation. C'est le cas de la dépression saisonnière qui peut être traitée par la lumière.



CHAPITRE II  
CHRONOBIOLOGIE  
DES TROUBLES  
AFFECTIFS : CAS DES  
DEPRESSIONS  
SAISONNIERES

## ***II.1. LES TROUBLES AFFECTIFS***

*M.Papousek (in V.Viot-Blanc, 2000)* fut le premier à envisager la participation de désordres circadiens dans le cadre des troubles de l'humeur : il postulait que la dépression serait favorisée par une désynchronisation interne chez des individus prédisposés. Bien que les liens entre rythmes biologiques et dépression paraissent encore ésotériques, il est néanmoins intéressant de noter qu'un certain nombre de symptômes physiques, plus ou moins proches de la dépression, semblent accompagner certaines désynchronisations chronobiologiques : asthénie, baisse des performances, dysphorie, troubles du sommeil, irritabilité, troubles digestifs, de l'humeur, anxiété ...

*E.Souêtre (1986)* a défini trois modèles chronobiologiques de la dépression reposant tous sur la théorie d'une désynchronisation.

### **II.1.1. MODELES CHRONOBIOLOGIQUES DE LA DEPRESSION**

#### **II.1.1.1. Modèle de coïncidence interne**

Cette théorie s'appuie sur l'avance de phase des rythmes biologiques de nombreux paramètres observée lors de la dépression. Ce modèle considère qu'il existe dans la dépression une dissociation de fonctionnement entre les deux principales horloges cérébrales : l'oscillateur fort et l'oscillateur faible. On admet une prédisposition génétique à la désorganisation des horloges biologiques (figure XII) : c'est sur ce terrain affaibli qu'interviendraient les effets désynchronisants de certains produits (tels l'alcool, les hypnotiques, les xanthines) ou de stimuli chronobiologiques anormaux (tels que le décalage des heures de repas, d'endormissement, l'éclairage artificiel) pour aboutir à un état de désynchronisation interne. L'amélioration clinique observée lors des décalages de sommeil s'interpréterait alors comme la conséquence d'une resynchronisation artificielle mais effective, l'oscillateur faible (contrôlant le rythme repos – activité) étant avancé de quelques heures pour être synchronisé avec l'oscillateur fort.

Les antidépresseurs eux, agiraient directement sur l'oscillateur fort (contrôlant les rythmes du cortisol, de la température et de la tendance à dormir en sommeil paradoxal) en allongeant la période et en corrigeant ainsi l'avance de phase des rythmes circadiens de certains paramètres rapportée lors des troubles de l'humeur (E.Souêtre, 1986).

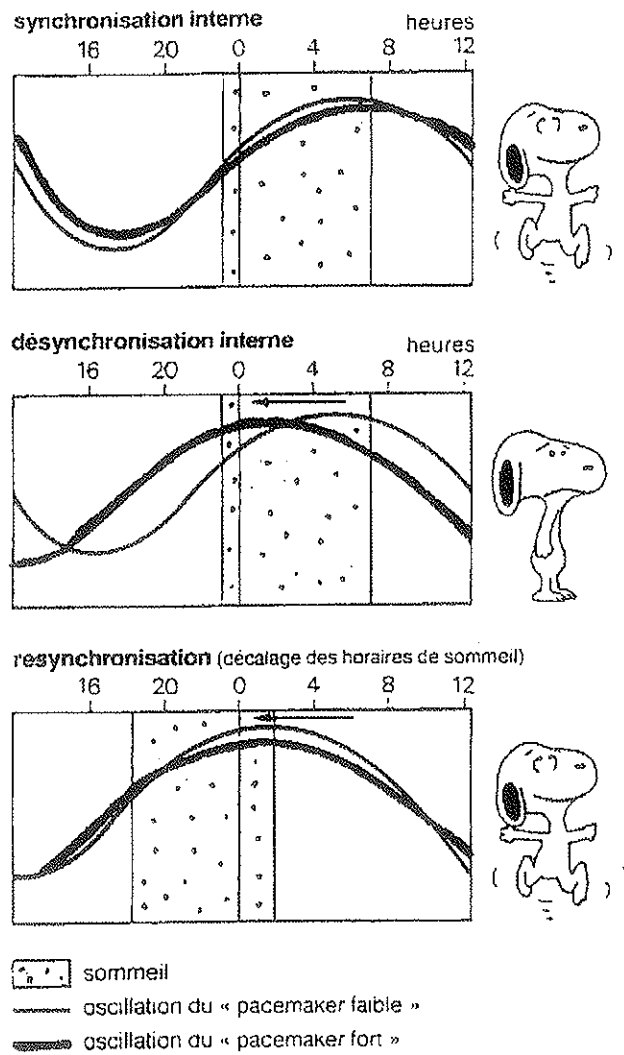


Figure XII : modèle de coïncidence interne (E.Souêtre, 1986)



### II.1.1.2. Modèle de coïncidence externe

Ce modèle complète le précédent, il est basé sur l'observation du phénomène d'hibernation chez l'animal. Il semble en effet, que certains animaux mais aussi probablement l'homme, ont une période chronobiologique circadienne critique se situant dans la deuxième partie de la nuit. Ces « temps de moindre résistance » représentent des époques de fragilité définies par leur tendance potentielle à la désynchronisation et leur capacité à favoriser les manifestations cliniques : c'est l'horaire le plus fréquent de l'inversion de phase qui marque la transition brutale de la mélancolie en manie ou réciproquement. C'est aussi l'horaire d'amélioration des dépressions endogènes lors des suppressions totales de sommeil, l'horaire du réveil proposé lors des suppressions de sommeil de la deuxième moitié de la nuit et lors du processus d'avance de phase.

Ces « temps de moindre résistance » s'observent dans le nycthémère mais aussi dans le mois à l'époque menstruelle, dans l'année au printemps et en automne.

Chez l'animal, quand la lumière du jour recouvre cette période critique, il perçoit bien un stimulus chronobiologique ; il est donc informé de la saison, ce qui déterminerait en partie son activité (figure XIII). Bien que la lumière soit de moindre importance chez l'homme, et que l'existence d'une période critique reste hypothétique, il a été observé une covariation inverse entre photopériode et certaines dépressions récurrentes hivernales. Un certain nombre de rythmes resteraient donc soumis à la périodicité naturelle des 24 h alors que d'autres, faute d'informations structurées et de coordination suffisante, oscilleraient sur leur propre période (*E.Souétre, 1986*).

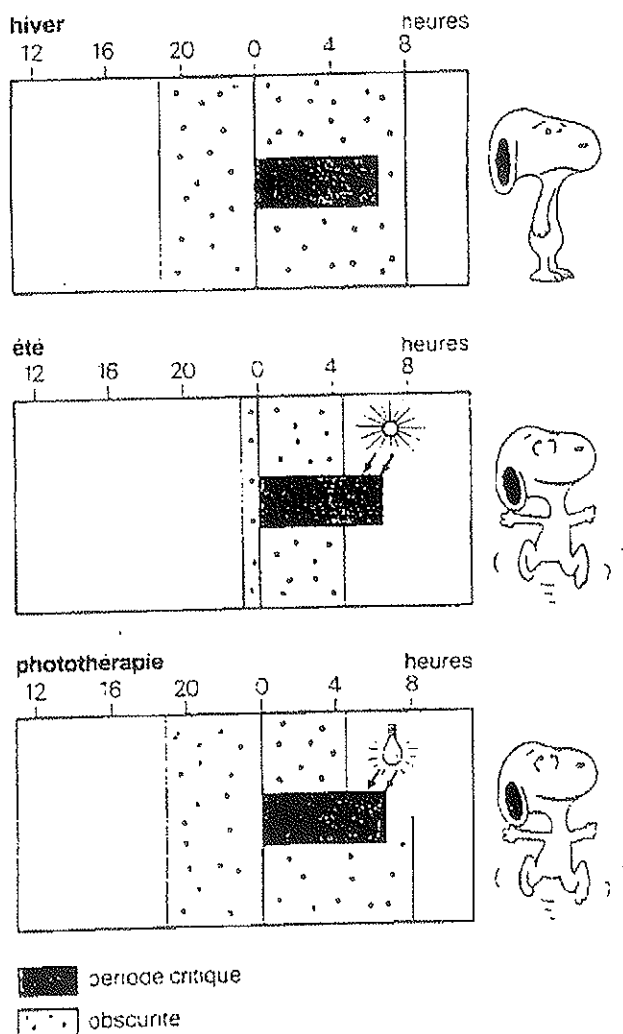


Figure XIII : modèle de coïncidence externe (E.Souète, 1986)

### II.1.1.3. Troisième modèle chronobiologique de la dépression

Ce modèle s'appuie d'une part sur l'observation d'études chronobiologiques longitudinales de la dépression, d'autre part sur leur comparaison avec les résultats d'expérience en isolation temporelle chez l'homme sain. Il apparaît en effet que les perturbations rythmiques observées dans la dépression ne peuvent se résumer à une simple avance de phase d'un oscillateur par rapport à l'autre, mais s'apparentent plutôt à une désorganisation, chaque rythme évoluant pour son propre compte avec sa propre période. Ceci se confirme d'ailleurs lorsqu'on s'aperçoit que les anomalies chronobiologiques des déprimés sont étrangement comparables à celles des sujets sains mis en conditions constantes, c'est à dire coupés de toute information

sur le temps. Cette rupture chronobiologique serait d'ailleurs largement entretenue par les symptômes dépressifs eux-mêmes : éveil matinal, anorexie, retrait social, apragmatisme.

Dans cette hypothèse, le traitement de la dépression consisterait à renforcer le couplage horloge – environnement, soit en renforçant la puissance des synchroniseurs externes, soit en augmentant la sensibilité de l'individu à son environnement. Ce modèle permettrait en outre d'expliquer, partiellement au moins, la nette prévalence des dépressions et des suicides au printemps et en automne, périodes d'équinoxe correspondant à des variations rapides des repères du cycle lumière – obscurité (*E.Souêtre, 1986*).

La symptomatologie dépressive : éveil matinal, variation diurne et saisonnière de l'humeur, périodicité de la clinique a conduit à la mise en évidence de perturbations graves des rythmes circadiens dans la dépression endogène. Celles-ci, qu'il s'agisse d'anomalies de phase ou d'amplitude, ont été décrites pour pratiquement tous les rythmes biologiques, mais tout particulièrement pour les rythmes de sécrétion hormonaux (*N.Dantchev et coll., 1993*).

## **II.1.2. ALTERATIONS DES RYTHMES BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DEPRESSIVE : DESYNCHRONISATION**

### **II.1.2.1. Le sommeil**

Selon *H.J.Aubin (1990)*, le sommeil est perturbé dans 90 % des dépressions majeures. La figure XIV permet de comparer l'organisation temporelle du sommeil des sujets déprimés par rapport à des témoins.

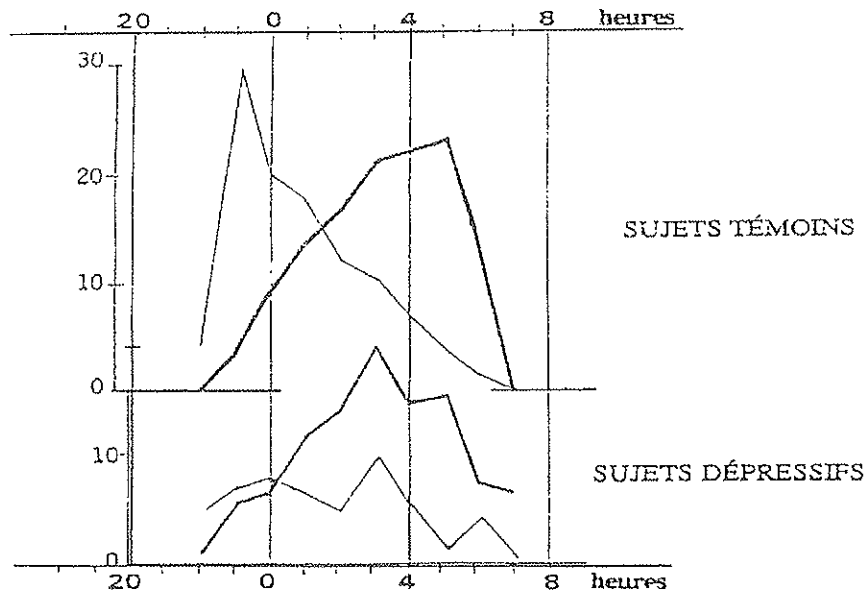


Figure XIV : organisation du sommeil (lent ——— paradoxal - - - - ) en minutes par heure de sommeil (E.Chandezon, 1993)

Les altérations les plus fréquemment rencontrées (H.J.Aubin, 1990) sont :

- Des troubles de la continuité du sommeil : allongement de la latence d'endormissement, augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, réveil matinal précoce ;
- Une diminution de la quantité des stades 3 et 4 ;
- Une modification du sommeil paradoxal : raccourcissement de la latence du SP, prédominance du SP en début de nuit, augmentation de la quantité de SP et de la densité des mouvements oculaires rapides (figure XV). Ces anomalies ont été regroupées sous le terme de désinhibition précoce du SP par V.Viot-Blanc (2000) et traduiraient une avance de phase à l'intérieur même du sommeil.

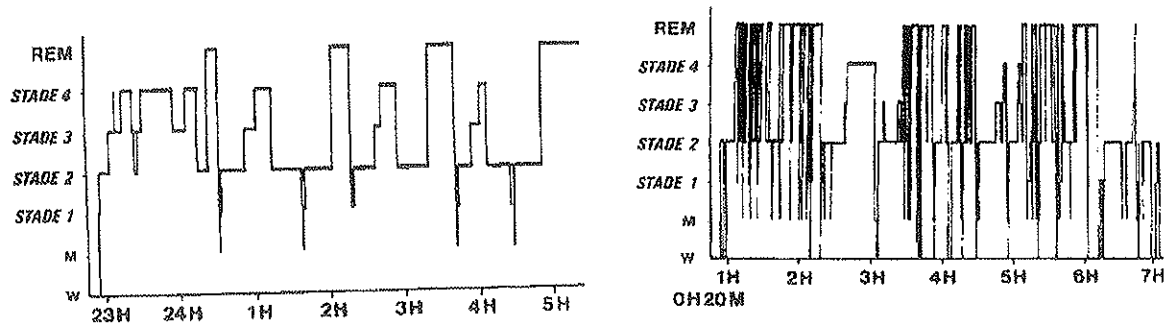


Figure XV : comparaison d'un hypnogramme d'un sujet normal (à gauche) et d'un sujet déprimé (à droite), *J.Mendlewicz (1987)*

La spécificité des perturbations polygraphiques n'est pas clairement établie. Les altérations de la continuité du sommeil et de la quantité de stades 3 et 4 sont communes à de nombreux troubles psychiatriques (anxiété généralisée, schizophrénie, troubles obsessionnels-compulsifs, démence). Le raccourcissement du SLP qui semblait être l'élément le plus spécifique de la dépression se retrouve également dans les troubles obsessionnels-compulsifs. Ces anomalies de la distribution des différents stades du sommeil correspondent donc à une avance de phase du sommeil paradoxal et un retard de phase du sommeil lent profond. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une désynchronisation des deux oscillateurs qui contrôlent respectivement chacun de ces deux stades de sommeil (*N.Dantchev et coll., 1993*). Le sommeil du déprimé ressemble sur de nombreux points au sommeil du sujet âgé.

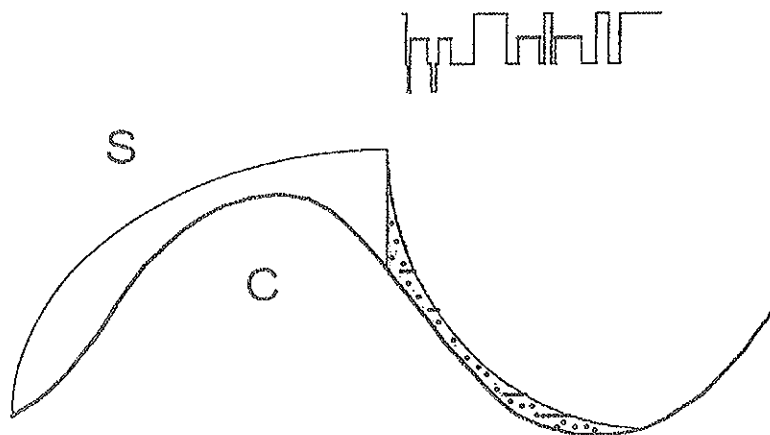


Figure XVI : représentation d'un état dépressif sévère selon *A.A.Borbély (in R.Poirrier)*

L'insuffisance d'accumulation du facteur S permet de prévoir, en fonction de la dynamique des courbes C (normale) et S (d'un niveau trop bas), la raréfaction du sommeil lent profond et une zone de fragilité du sommeil au milieu de la nuit. Au moment de la décharge (c'est à dire au moment de la phase propice au sommeil), on obtient moins de sommeil, un éveil matinal précoce et éventuellement une avance de phase de sommeil paradoxal (figure XVI).

### II.1.2.2. La mélatonine

Lorsqu'on étudie le rythme de sécrétion de la mélatonine chez des patients déprimés, on observe des altérations importantes du rythme nyctéméral. Chez un patient en dépression endogène, le pic nocturne est nettement avancé et il apparaît avant l'endormissement ce qui n'est pas le cas chez les témoins (figure XVII). L'amplitude du rythme est diminuée et associée à une hypersécrétion nocturne de cortisol (*V.Viot-Blanc, 2000*).

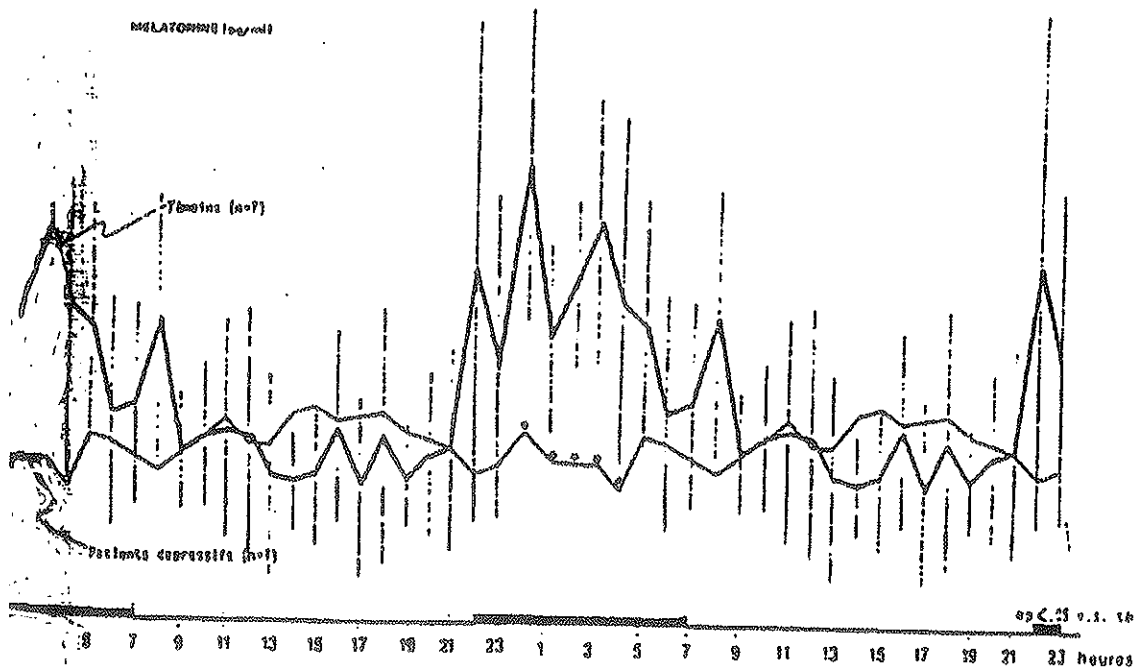


Figure XVII : comparaison des chronogrammes de mélatonine plasmatique de sujets dépressifs (N = 7) et témoins (N = 7), *E.Chandezon, 1993*

La diminution de sécrétion de mélatonine dans la dépression a été remise en question (N.Dantchev et coll., 1993).

Après traitement, en phase de rémission, il y a une certaine tendance à la normalisation : on ne voit plus l'avancement de phase et la désynchronisation est moindre (J.Mendlewicz, 1987) comme le montre la figure XVIII.

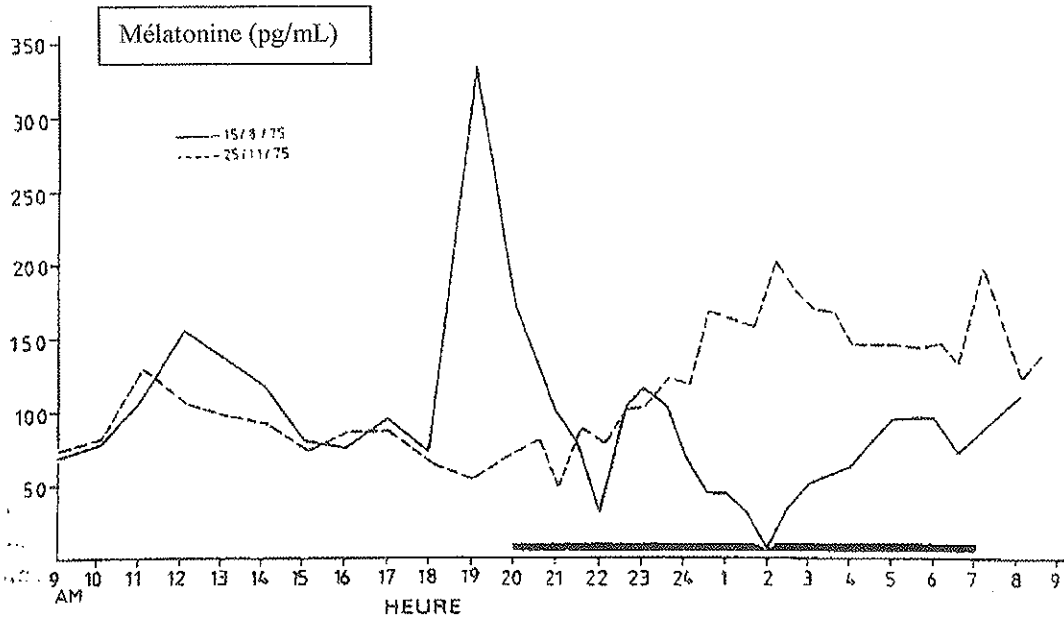


Figure XVIII : sécrétion de 24 h de la mélatonine chez un patient déprimé avant et après traitement (J.Mendlewicz, 1987)

### II.1.2.3. Les monoamines cérébrales

L'hypothèse catécholaminergique de la dépression est ancienne et postule que cette affection est associée à un déficit de son activité. Il semblerait que les sous-types de dépression associés à des taux effondrés de MHPG (3-méthoxy-4-hydroxy-phényl-glycol, le métabolite principal de la noradrénaline) répondent préférentiellement aux antidépresseurs agissant sur les systèmes noradrénergiques. En effet, les taux de noradrénaline sont abaissés dans les syndromes dépressifs (P.Coudert et coll., 1993).

➤ H.Allain (1995) note qu'une hypersensibilité des adrénorécepteurs est corrélée à la maladie dépressive.

➤ Dans la plupart des études, il apparaît que les concentrations du 5 HIAA (acide 5-hydroxy indolacétique) dans le liquide céphalo-rachidien sont effondrées ce qui constitue un risque de comportement suicidaire. La dépression est associée à une augmentation du nombre des

récepteurs post-synaptiques de type 5 HT<sub>2</sub>, laissant suggérer un déficit fonctionnel pré-synaptique sérotoninergique, expliquant ainsi l'hypersensibilité réactionnelle post-synaptique (H.Allain, 1995).

➤ L'hypothèse cholinergique comme cause de la dépression est ancienne. Un excès de fonctionnement cholinergique serait une caractéristique de la dépression, fait sous-tendu par le rôle dépressogène des substances cholinomimétiques. L'acétylcholine augmente les taux de GH, de  $\beta$  endorphine, de  $\beta$  lipotropine, d'ACTH et de cortisol. Chez le déprimé, une hypersensibilité des récepteurs muscariniques centraux et périphériques est admise. Les anticholinergiques augmentent les niveaux de la thymie (H.Allain, 1995).

## II.1.2.4. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

### II.1.2.4.1. Test à la dexaméthasone

La dexaméthasone (DXM) est un corticoïde de synthèse puissant dont l'administration a normalement pour effet de freiner la libération du cortisol surrénalien en bloquant la libération de la CRH et de l'ACTH ; il s'agit donc d'un mécanisme qui mime les effets physiologiques normaux de régulation de l'axe par rétroaction négative du cortisol. Il fut introduit par *Liddle en 1960 (in P.Linkowski, 1987)* pour l'étude et le diagnostic de la maladie de Cushing. Le test simplifié, fut appliqué en clinique psychiatrique par *P.E.Stokes (1966) et B.J.Carroll (1968), in P.Linkowski, 1987.*

#### ➤ Méthodologie

Le test est maintenant bien standardisé : 1 mg de DXM est administré à 23 h, c'est à dire au moment où la cortisolémie est basse ; à cette dose, l'inhibition de la libération du cortisol persiste au moins 24 h. Les prélèvements sanguins sont réalisés le lendemain à 8 h, 16 h, 23 h. On considère qu'il n'y a pas suppression à partir d'une valeur seuil de la cortisolémie de 5  $\mu\text{g/dL}$ . Quelle que soit la technique de dosage, les résultats entre 4 et 7  $\mu\text{g/dL}$  s'avèrent délicats à interpréter (*B.Beaufils, 1990*).

#### ➤ Intérêt diagnostique

D'après les études initiales de *B.J.Carroll et coll. en 1981 (in M.Ansseau et coll., 1992)* la sensibilité du test pour le diagnostic de dépression endogène s'élevait à 67 % et sa spécificité à 96 %. Des proportions importantes de patients non supprimeurs ont été décrites dans de nombreuses pathologies psychiatriques. Divers facteurs pourraient jouer un rôle dans la perturbation du test : le stress lié à l'hospitalisation, la perte de poids, l'âge (*G.W.Arana et coll., in M.Ansseau et coll., 1992*). D'autre part divers facteurs méthodologiques pourraient



expliquer certains mauvais résultats diagnostiques : méthodologie et qualité du dosage, absence de respect des critères d'exclusion (*B.J.Carroll et coll., in M.Ansseau et coll., 1992*).

➤ Intérêt pronostique

Le test à la dexaméthasone (DST) se normalise au moment de l'amélioration clinique et la normalisation d'un test anormal peut précéder la rémission clinique complète. En cas de persistance d'un test pathologique, même avec une guérison clinique apparente, le pronostic d'une rechute rapide est particulièrement sévère (*F.Holsboer et coll., in P.Linkowski, 1987*) plus particulièrement en ce qui concerne le risque suicidaire (*B.J.Carroll et coll., in P.Linkowski, 1987*).

Un test anormal indique la nécessité d'un traitement biologique. En effet, ces patients répondent peu au placebo ou à la psychothérapie. Cependant, la majorité des études ne montrent ni de différence dans le taux de réponse entre déprimés supprimeurs et non supprimeurs après DST (en effet 76 à 82 % des patients déprimés avec un DST positif répondent favorablement au traitement, de même que 64 à 74 % des sujets avec un DST négatif, *H.Allain, 1995*) ; ni d'implication d'un DST pathologique dans le choix d'un antidépresseur sélectif de type noradrénergique ou sérotoninergique (*P.R.Joyce et E.S.Paykel, in M.Ansseau et coll., 1992*).

➤ Sensibilité combinée du test à la dexaméthasone avec d'autres marqueurs biologiques de la dépression (*P.Linkowski, 1987*)

Les résultats combinés du test à la dexaméthasone et du test au CRH seront vus plus loin. Une association particulièrement intéressante du test à la dexaméthasone et d'un autre marqueur biologique de la dépression, la latence d'apparition de la première phase du sommeil paradoxal est illustrée dans l'étude de *J.Mendlewicz et coll. (in P.Linkowski, 1987)*. Les patients non supprimeurs présentent une latence REM significativement plus courte que les supprimeurs (figure XIX).

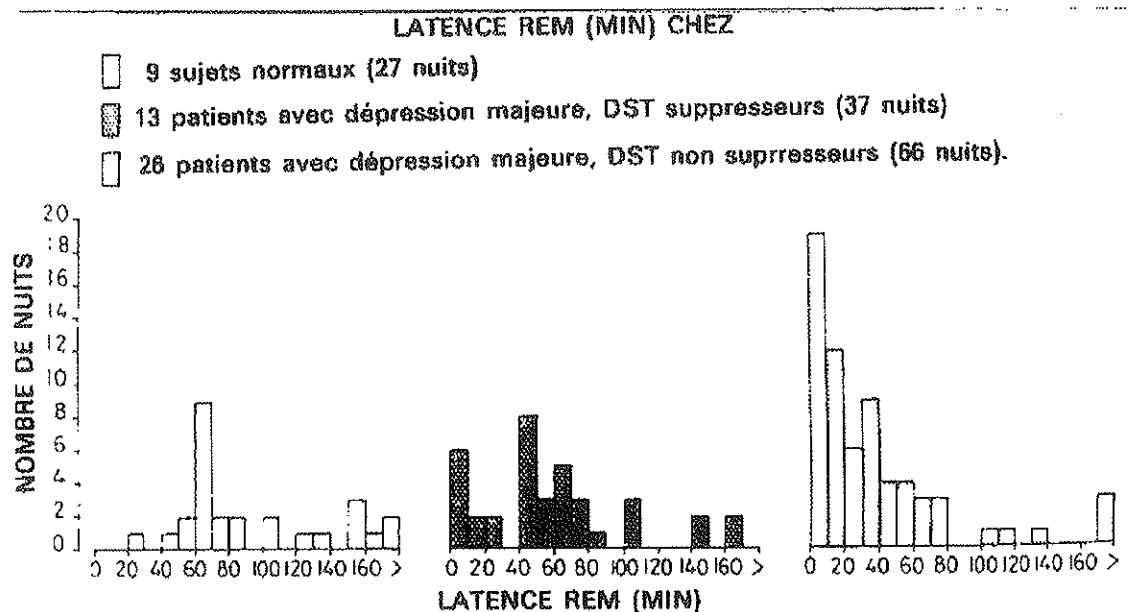


Figure XIX : distribution des latences REM chez des sujets normaux et chez des patients déprimés supprimeurs et non supprimeurs au DST (*A.Lesur, 1990 b*)

La sensibilité combinée (au moins une des deux mesures pathologiques) est de 87 %. L'existence des deux tests anormaux se retrouve chez 59 % de patients tandis que leur spécificité est de 100 % (*P.Linkowski, 1987*).

#### II.1.2.4.2. Autres tests

##### ➤ CRH

Chez le déprimé, la CRH du liquide céphalo-rachidien est diminuée, de même que son nombre de récepteurs frontaux (*H.Allain, 1995*).

##### ➤ ACTH

L'administration d'ACTH exogène produit normalement une stimulation surrénalienne. Plusieurs études ont mis en évidence une réponse cortisol significativement plus grande chez les déprimés, phénomène interprété comme dû à une hypertrophie surrénalienne, constatée anatomiquement. La difficulté réside dans le constat d'une hypercortisolémie associée à de nombreuses maladies, notamment psychiatriques (*H.Allain, 1995*).

##### ➤ Vasopressine

L'arginine vasopressine (AVP), analogue de l'ADH (antidiuretic hormone), stimule la sécrétion de cortisol. Dans la dépression on observe une réponse de cortisol à la stimulation par l'AVP significativement plus élevée que chez les sujets sains (*B.Beaufils, 1990*).

### ➤ Tolérance à l'insuline

L'induction rapide d'une hypoglycémie, par injection intraveineuse d'insuline, stimule la sécrétion de CRH et par là celle d'ACTH. La réponse à ce test est perturbée chez les déprimés : diminution de la réponse cortisol, inhibition de la réponse ACTH avec hypersensibilité de la surrénale à l'ACTH (*B.Beaufils, 1990*).

### II.1.2.4.3. Cortisol dans la dépression

*E.J.Sachar et coll. (1973), in J.Mendlewicz, 1987* ont été parmi les premiers à faire des études chronobiologiques hormonales chez des patients dépressifs. Ils ont mis en évidence une désynchronisation du rythme de 24 h du cortisol plasmatique avec l'apparition de nombreux pics sécrétoires durant le nycthémère qui se traduisent par un état d'hypersecretion cortisolémique (figure XX).

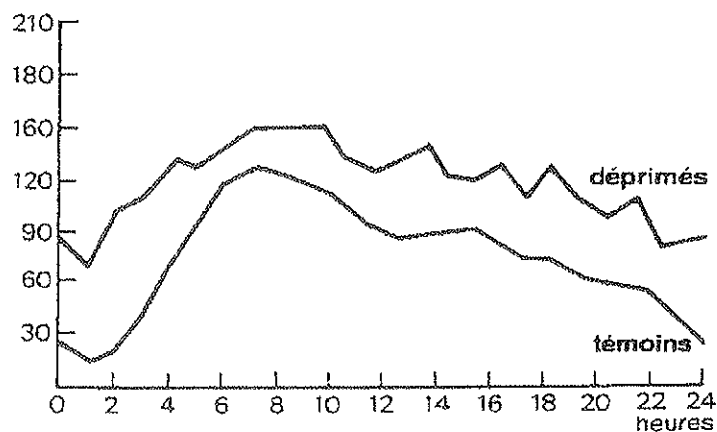


Figure XX : comparaison du profil circadien du cortisol plasmatique chez les déprimés et chez des témoins (*E.Souëtre, 1986*)

En période dépressive, le cortisol plasmatique présente une nette augmentation de l'amplitude des épisodes sécrétoires lors de la période d'endormissement caractérisée habituellement par une inhibition sécrétoire maximale (*P.Coudert et coll., 1993*).

Ce type de profil circadien du cortisol est aussi rencontré dans la maladie de Cushing, mais les patients déprimés n'en présentent ni les signes cliniques ni biologiques. Cet état d'hypercortisolémie avec désynchronisation du rythme de 24 h (avance de phase, courbe des 24 h aplatie, survenue précoce du premier épisode sécrétoire...), permet peut être d'expliquer

pourquoi certains patients déprimés endogènes sont des non supprimeurs du cortisol après administration de dexaméthasone. Après rémission clinique, le tracé nyctéméral du cortisol semble progressivement retourner à la normale. Des anomalies comparables sont également décrites pour les rythmes de l'ACTH dans la dépression (*J.Mendlewicz, 1987*).

La disparition, fréquente chez les déprimés, du pic de cortisol pourrait être rapprochée de la lassitude au réveil de ces patients, alors que l'hypercortisolémie anarchique observée dans ce type de pathologie serait corrélée à l'état d'anxiété, d'hypervigilance diurne et d'émotivité ainsi qu'aux troubles du sommeil observés au cours de cette maladie ; car nous avons vu précédemment la fonction activatrice du cortisol (*P.Lemoine et coll., 1990*). L'avance de phase du rythme de sécrétion de cortisol serait corrélée à l'avance de phase du sommeil paradoxal (*N.Dantchev et coll., 1993*).

Pour *V.Viot-Blanc (2000)*, il semble exister une avance de phase attestée par une avance du pic de sécrétion et de son minimum, cependant toutes les études ne retrouvent pas ce résultat. L'amplitude du rythme ne paraît pas modifiée et l'absence de rétrocontrôle mis en évidence par le test à la DXM ne semble pas liée à une anomalie de phase.

## **II.1.2.5. L'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (HHT)**

### **II.1.2.5.1. Test à la TRH**

Il consiste en la mesure de la réponse TSH à l'administration de TRH synthétique.

➤ *Méthodologie (B.Beaufils, 1990)*

On administre 200 à 500  $\mu\text{g}$  en intraveineuse de TRH le matin, puis on fait des dosages toutes les 30 min pendant 2 à 3 h. La réponse physiologique est une augmentation notable de la concentration sérique de TSH. Certains facteurs peuvent théoriquement influencer les résultats du test et doivent être contrôlés : âge, sexe, cycle menstruel, insuffisance rénale, endocrinopathie, état nutritionnel.

➤ *Intérêt diagnostique (B.Beaufils, 1990 et M.Ansseau, 1992)*

Il existe une diminution de l'amplitude moyenne significative chez le déprimé.

Il n'existe jusqu'à présent aucune relation claire entre la perturbation du test au TRH et la réponse au traitement antidépresseur. Le fait de savoir si l'inhibition de la réponse constitue un marqueur trait (le test reste pathologique) ou un marqueur d'état (normalisation du test à la guérison) de la dépression est controversé. Quelques auteurs ont montré que la normalisation du test sous traitement s'associait plus volontiers à une réponse favorable aux antidépresseurs

tricycliques ou à la sismothérapie, ou, à l'inverse, que la persistance d'une réponse émoussée à l'issue du traitement était susceptible de prédire la survenue d'une rechute dans les six mois. L'inhibition de la réponse TSH à la TRH n'est pas spécifique de la dépression et s'observe avec une grande fréquence chez les alcooliques, les états limites ou les schizophrènes ; dans l'anorexie mentale le pic de TSH a souvent une apparition retardée mais son amplitude est normale.

➤ Association du test à la TRH et du test à la DXM

La présence d'une cortisolémie élevée peut inhiber la réponse TSH : compte tenu de la fréquence des perturbations de l'axe HHS dans la dépression, plusieurs auteurs ont recherché l'existence éventuelle de corrélation entre les résultats du test à la TRH et l'existence d'une hypercortisolémie ou d'une non suppression par la DXM ; les études disponibles sont contradictoires.

Sont identifiés par l'un des deux tests de 67 à 84 % des patients unipolaires seuls, selon les études (*P.Linkowski, 1987*).

#### **II.1.2.5.2. TSH dans la dépression**

Dépression et hypothyroïdie partagent un certain nombre de symptômes cliniques et il semble qu'un pourcentage significatif de déprimés ait en fait une hypothyroïdie, le plus souvent cliniquement latente. Chez les patients unipolaires dépressifs, le pic nocturne de TSH n'apparaît plus pendant la nuit, mais pendant la journée. Il y a en quelque sorte un avancement du pic nocturne de TSH (figure XXI). Il semblerait exister une altération du rythme de TSH (*J.Mendlewicz, 1987*).

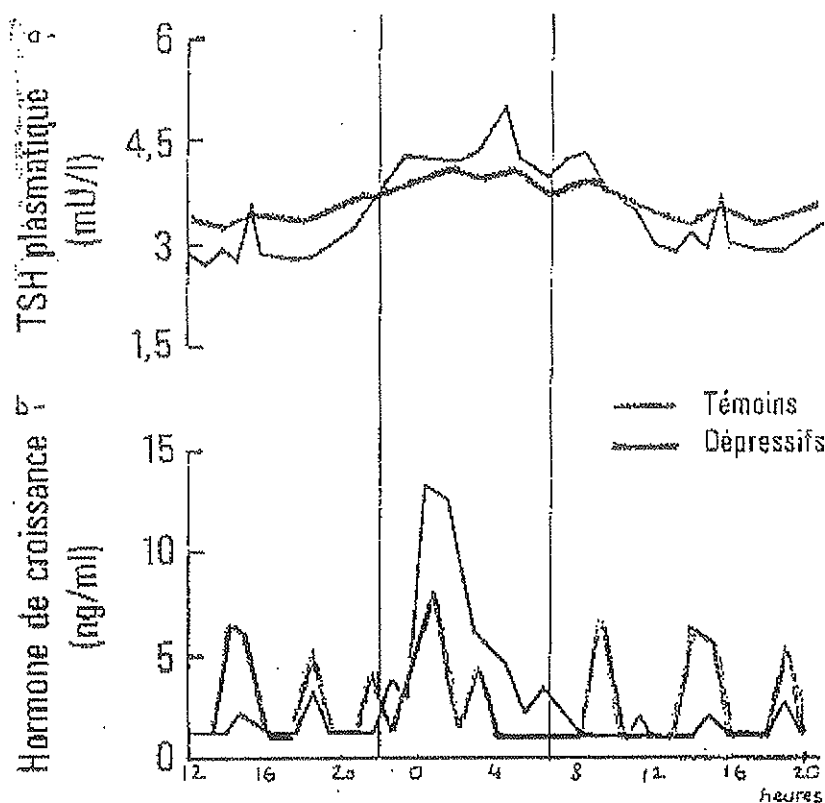


Figure XXI : rythme circadien de la TSH et GH dans la dépression (*E.Chandezon, 1993*)

### II.1.2.6. La prolactine

On n'observe aucune modification significative de la sécrétion circadienne de la prolactine chez les femmes unipolaires en phase dépressive. Par contre chez les patients déprimés bipolaires, des anomalies de désynchronisation des rythmes de prolactine apparaissent d'une manière spectaculaire. Le rythme de prolactine est présent, mais il y a avancement de phase avec apparition d'un pic principal pendant la journée chez certains patients. Les anomalies du rythme de la prolactine se voient donc surtout chez les bipolaires et les anomalies de TSH chez les unipolaires (*J.Mendlewicz, 1987*).

L'étude de la sécrétion de prolactine après stimulation par la TRH a produit des résultats contradictoires. En contrôlant rigoureusement l'effet du sexe et le status ménopausique, *J.Mendlewicz (in P.Linkowski, 1987)* a pu établir que la réponse en prolactine après stimulation par la TRH était significativement aplatie chez les patients unipolaires et bipolaires postménopausiques comparée aux contrôles normaux mais qu'elle n'était pas significativement perturbée dans le groupe de patientes préménopausiques uni- et bipolaires.

Comme pour la TSH, l'aplatissement de la réponse en prolactine persiste après guérison clinique (*P.Linkowski et coll., 1987*).

### **II.1.2.7. L'hormone de croissance (GH)**

Chez les patients déprimés, *J.Mendlewicz et coll. (1987)* ont observé une hypersécrétion diurne de la GH en particulier chez les unipolaires. Le pic nocturne précoce de GH était absent chez la majorité des déprimés unipolaires qui présentaient parfois un pic majeur de préendormissement, traduisant donc un avancement de phase. Ces anomalies ne s'expliquent pas par les perturbations de sommeil.

Alors qu'une réponse en GH après stimulation par la TRH ne se produit pas dans les circonstances physiques normales, plusieurs études ont rapporté une réponse positive anormale de la GH après injection de TRH chez les patients déprimés. Une réponse anormale en GH s'observerait aussi chez les patients souffrant d'anorexie mentale. Mais d'autres études mettent en doute ce résultat (*P.Linkowski, 1987*).

#### **II.1.2.7.1. Test à la somatostatine**

La somatostatine est sécrétée par l'hypothalamus et inhibe la libération de la GH. Elle augmente le métabolisme des neurones aminergiques et cholinergiques, stimule la libération de la sérotonine, inhibe celle de l'acétylcholine et a des effets variés sur la libération de noradrénaline selon la région cérébrale. La libération de somatostatine est stimulée par la dopamine, l'acétylcholine, la GH, la neurotensine, la substance P, la T3 (3,5,3' triiodothyronine)... et elle est inhibée par le GABA, le VIP (vasoactive intestinal peptide). Plusieurs études ont montré une diminution significative du taux de somatostatine dans le liquide céphalo-rachidien de patients déprimés, que ces derniers soient comparés à des sujets sains ou à des schizophrènes. Il semble s'agir plutôt d'un marqueur d'état puisque le taux de somatostatine tend à se normaliser à la guérison de l'épisode dépressif (*B.Beaufils, 1990*).

### II.1.2.7.2. Test à la clonidine

La clonidine stimule la sécrétion de GH chez le sujet normal. *N.Matussek et coll. en 1980 (in M.Ansseau et coll., 1992)* ont mis en évidence une diminution de la réponse en GH chez les déprimés majeurs, représentée par la figure XXII.

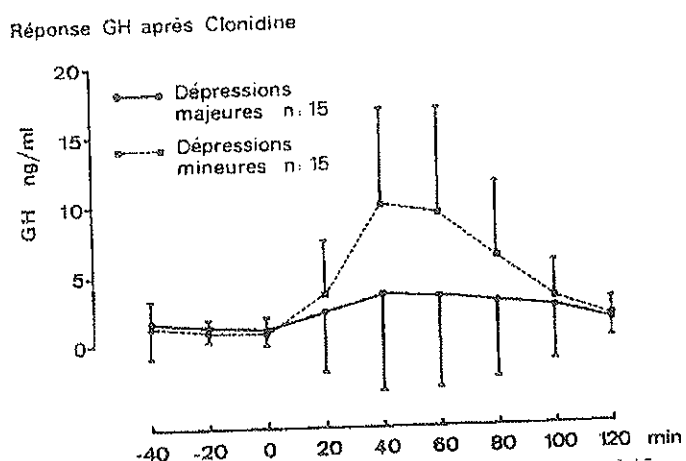


Figure XXII : comparaison de la réponse en hormone de croissance (GH) après injection intraveineuse lente de clonidine (0,15 mg) chez 15 déprimés majeurs et 15 déprimés mineurs appariés par l'âge et le sexe (*M.Ansseau et coll., 1992*)

La méthodologie du test à la clonidine n'est pas standardisée.

#### ➤ Intérêt diagnostique

Plusieurs groupes indépendants ont confirmé la diminution de réponse en GH après administration de clonidine chez les déprimés majeurs comparés aux sujets normaux ou aux déprimés mineurs. Mais des résultats pathologiques ont été décrits dans d'autres affections psychiatriques comme le trouble-panique ou la démence. Différents facteurs non spécifiques pourraient jouer un rôle dans la perturbation du test à la clonidine : l'âge, le status ménopausal, l'éthylisme, la période du cycle menstruel, et tout particulièrement la prise récente d'antidépresseurs (*M.Ansseau et coll., 1992*).

#### ➤ Intérêt pronostique

Le test à la clonidine semble représenter un marqueur trait de la maladie dépressive. En effet, les déprimés retestés après guérison complète de leur épisode dépressif gardent la même perturbation. Alors qu'une réponse pathologique ne prédit pas de réponse préférentielle à un antidépresseur noradrénergique ou sérotoninergique, une réponse normale chez un patient



déprimé constitue un bon indice prédictif pour le choix d'un antidépresseur de type sérotoninergique (*M.Ansseau et coll., 1992*).

### II.1.2.8. La température

Plusieurs études ont retrouvé, chez les déprimés, une diminution d'amplitude du rythme de la température, en particulier un minimum nocturne élevé. Il existerait une avance de phase plus ou moins marquée selon que l'on compare les sujets à eux-mêmes après guérison ou à des témoins sains. Le minimum thermique se situerait donc en milieu de nuit, au moment du réveil précoce, selon *V.Viot-Blanc, 2000*, sans avance de phase selon *N.Dantchev et coll., 1993* et *P.Coudert et coll., 1993*.

### II.1.2.9. Conclusion

L'importance des effets de masquage liés aux modifications des synchroniseurs (comportementaux et métaboliques) et du rythme veille – sommeil dans les états dépressifs ne permet pas de conclure à la spécificité de ces anomalies (par ailleurs inconstantes), et encore moins à leur rôle causal dans la dépression.

Troubles circadiens et dépression : cause ou conséquence ?

Il n'est guère possible à l'heure actuelle de répondre à cette question. L'implication de la sérotonine dans les troubles de l'humeur ne fait guère de doute, même si rien ne permet de dire que ce rôle est causal. L'hypercorticisme qui est un des candidats sérieux pour être le facteur causal de la dépression, comporte une dysrégulation de la sécrétion circadienne. La mise en évidence des dérèglements hypothalamo-hypophysaires dans la dépression a contribué à en préciser la part biologique. Les interrelations très étroites qui existent entre les différents axes font qu'il est difficile d'envisager une anomalie isolée mais plutôt une cascade de phénomènes. Tous les processus biologiques ont une régulation circadienne, on peut donc comprendre que toute perturbation affecte la synchronisation de l'ensemble (*V.Viot-Blanc, 2000*).

## II.2. LES DEPRESSIONS SAISONNIERES

« Chant d'automne »

Bientôt nous plongerons dans les froides ténèbres ;  
 Adieu, vive clarté de nos étés trop courts !  
 J'entends déjà tomber avec des chocs funèbres  
 Le bois retentissant sur le pavé des cours.

...

Il me semble, bercé par ce choc monotone,  
 Qu'on cloue en grande hâte un cercueil quelque part.  
 Pour qui ? C'était hier l'été ; voici l'automne !  
 Ce bruit mystérieux sonne comme un départ.

C.Baudelaire, *Les Fleurs du Mal*

### II.2.1. HISTORIQUE

Au début de notre ère, *Arétée de Cappadoce* a rapporté un cas de dépression traitée par des bains de soleil. *J.E.Esquirol* (18<sup>ème</sup> siècle) a été le premier à supposer une relation causale entre les troubles dépressifs et la saison, et à prescrire des voyages au soleil. *E.Kraepelin* (19<sup>ème</sup> siècle) note l'incidence des rechutes saisonnières. *E.Durkheim* (19<sup>ème</sup> siècle) observe deux pics de suicide, au printemps et à l'automne (*P.Lemoine, 1995*).

En 1898, le « Belgique » et son équipage ont été bloqués dans les glaces de l'Antarctique pendant un an ; le médecin à bord (*Docteur Cook*), avait reconnu l'effet néfaste de l'obscurité sur les membres de l'équipage : « l'hiver et l'obscurité se sont lentement mais inexorablement abattus sur nous... On lit aisément sur le visage de mes compagnons combien les pensées sont noires et leur humeur maussade. Les hommes restent assis... tristes, et abattus, perdus dans des rêveries mélancoliques ». Le *Docteur Cook* rapporte même l'effet bénéfique de la lumière : « la lumière artificielle vive soulageait ceci jusqu'à un certain point, mais tout organisme animal paraissait laissé dans un état comparable à celui d'une planète privée de soleil » (*D.Attar-Lévy, 1997*).

*Régis* (1901) dans son *Précis de Psychiatrie*, mentionne qu'il « n'est guère possible d'établir l'influence comparative des différents climats sur la production de la folie en raison de la multiplicité et surtout de la diversité des causes qui se surajoutent à elle » (*D.Attar-Lévy, 1990*).

Plus récemment, en 1984, des auteurs américains, *N.E. Rosenthal et coll.* (in *D. Attar-Lévy, 1989*), ont proposé d'isoler une nouvelle catégorie diagnostique, le trouble affectif saisonnier (TAS) ou seasonal affective disorder (SAD) ou dépression saisonnière ou encore dépression hivernale. Elle est caractérisée par la survenue d'épisodes affectifs périodiques rythmés par les changements de saison (figure XXIII).

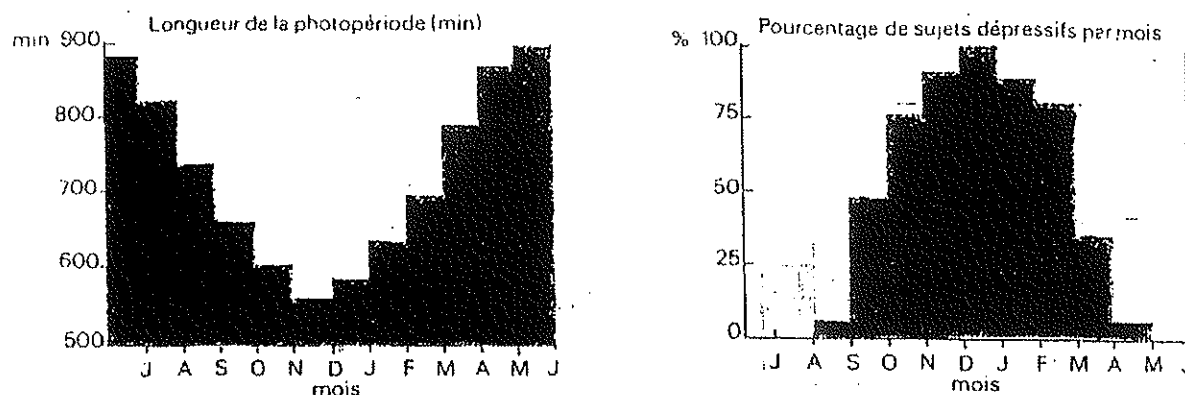


Figure XXIII : covariation inverse entre SAD et photopériode (*E. Chandezon, 1993*)

Cette figure représente la covariation inverse existant entre le pourcentage de sujets présentant un syndrome dépressif récurrent en fonction du temps (en mois), et la longueur de la photopériode (durée d'illumination naturelle) au cours de la même époque. Il semble bien qu'il y ait coïncidence d'une part entre la période hivernale, la longueur du jour et d'autre part entre le taux de rechutes dépressives (*N.E. Rosenthal, in E. Chandezon, 1993*).

L'intérêt porté aux dépressions saisonnières se justifie par ses particularités cliniques, par les hypothèses étiopathogéniques qu'elle suscite, ainsi que par sa sensibilité à de nouveaux traitements antidépresseurs tels que la photothérapie (*D. Attar-Lévy et coll., 1989*).

## II.2.2. EPIDEMIOLOGIE

Selon *P. Lemoine (1995)* la prévalence de la maladie varie en fonction de l'intensité du syndrome. Afin de résoudre ce problème, *M.R. Eastwood* puis *S. Kasper* individualisent les sujets présentant, de façon non pathologique, des difficultés en hiver.

### II.2.2.1. Le subsyndrome

➤ *S.Kasper et coll., 1989* dans l'une des premières études en population générale, menée dans le Maryland, montrent que seulement 7,6 % de l'échantillon étudié ne ressent aucune variation saisonnière de l'humeur ou du comportement. 61,2 % des sujets décrivent des variations. 17,3 % ont des scores comparables à ceux de 90 % des sujets traités pour SAD.

En ce qui concerne le deuxième item (à quel mois vous sentez-vous le plus mal ?), 42,3 % des sujets répondent janvier ou février, et 9,6 % juillet et août. Les signes d'hiver sont à l'inverse de ceux rapportés en été (anorexie, amaigrissement, insomnie).

Enfin 27 % des sujets répondent positivement à la question « ces changements vous posent-ils un problème ? »

➤ *M.Terman (in P.Lemoine, 1995)*, à New-York, trouve 50 % des sujets avec un pattern hivernal et 12 % avec un estival. 25 % d'entre eux disent que leurs variations saisonnières posent un problème.

➤ *C.Thompson (in P.Lemoine, 1995)* trouve en Angleterre des chiffres comparables.

### II.2.2.2. Le SAD

➤ En population générale : *S.Kasper (in P.Lemoine, 1995)* trouve 4,3 % de dépression saisonnière, 13,5 % de S-SAD, et 0,7 % de syndrome estival.

Les chiffres sont comparables pour *M.Terman (in P.Lemoine, 1995)*.

➤ En fonction de la latitude : pour éliminer les facteurs socioculturels tels les fêtes de fin d'année, la Toussaint, la rentrée scolaire, il est utile de vérifier les prévalences du SAD dans l'hémisphère sud. En Australie, où les hivers sont habituellement doux et ensoleillés, *P.Boyce et coll. (1988)* et *D.Attar-Lévy (1990)* trouvent des résultats comparables en terme d'épidémiologie et de sémiologie. 80 % des sujets SAD rapportent une réduction des symptômes lorsqu'ils séjournent plus près de l'équateur ou une aggravation lorsqu'ils s'en éloignent. *A.J.Levitt (Canada News Wire, association des psychiatres du Canada)* va dans ce sens « bien que la fréquence semble être plus importante à mesure que le lieu de résidence s'éloigne de l'équateur, l'intensification des symptômes n'est pas nécessairement linéaire. Il est impossible d'affirmer qu'ils sont strictement causés par les heures réelles de clarté ». Il semble donc que le facteur latitude influence la survenue des dépressions hivernales récurrentes par le biais de la durée quotidienne d'éclairement.

➤ En fonction du sexe, de l'âge, et des événements de vie : toutes les études trouvent une prévalence très supérieure chez la femme (au moins 4 à 5 femmes pour 1 homme). Alors que chez les hommes, les scores ne semblent pas varier avec l'âge, chez la femme, les notes culminent entre 20 et 40 ans et sont aggravées par les événements de vie. Le trouble existerait aussi chez l'enfant et l'adolescent. Le SAD représenterait entre 16 et 39 % de l'ensemble des dépressions. Cependant pour *A.Lesur (1990 a)* les SAD semblent être rares. *R.W.Lam et A.J.Levitt, en 1999*, trouvent une prévalence de 0,8 à 2,2 % et une prédominance de 1,6 femme pour 1 homme.

Des études ont démontré que plus de 88 % des patients SAD ont eu dans leur famille au moins un membre atteint de problèmes dépressifs ou psychiatriques, dont 17 % de dépression hivernale parmi les parents de premier degré (*D.Attar-Lévy et coll., 1990*). Des antécédents familiaux d'alcoolisme ont été par ailleurs relevés (de 7 % à 28 % selon les études) ; cependant, il n'existe pas encore de données concernant l'influence des saisons sur l'appétence éthylique de ce groupe de déprimés, alors que deux cas d'abus saisonnier de cocaïne ont été décrits. Le début des troubles thymiques précède la toxicomanie, celle-ci étant utilisée comme automédication antidépressive (*D.Attar-Lévy, 1990*).

### II.2.3. CLINIQUE

Elle a été décrite par *D.Attar-Lévy et coll. (1989, 1990 et 1997)*. Les épisodes débutent habituellement entre octobre et décembre, et durent environ trois à quatre mois. Certains sujets signalent une anxiété anticipatoire dès juillet-août. La description classique comprend une triade symptomatique dite atypique, constante d'une année sur l'autre :

➤ Hypersomnie (97 % des cas) : c'est un allongement du temps passé au lit (lever plus tardif, coucher plus précoce, besoin de siestes), un certain degré de somnolence mais qui n'exclut pas une plainte d'insomnie (endormissement difficile, réveils nocturnes), selon une étude clinique de *N.E.Rosenthal et coll. (1984)* et *P.A.Bick (1986)* ;

➤ Boulimie sucrée (66 % des cas) : c'est en fait une hyperphagie orientée vers les hydrates de carbone (carbo-hydrats craving). Il s'agit d'un besoin incoercible d'aliments sucrés qui ne revêt pas le caractère culpabilisant de la boulimie « vraie » et n'entraîne pas de vomissements provoqués ou de prise de laxatifs. Parfois, la prise de café ou d'alcool, voire de tabac, en représente un équivalent. Mais 19 % rapportent une anorexie ;

➤ Prise de poids : c'est le corollaire de l'hyperphagie. Elle reste en général limitée (3 à 10 kg). Il ne s'agit pas d'un plaisir gourmand, mais d'une compulsion, d'un besoin de manger, afin d'avoir « plus d'énergie » ou de « ne plus avoir froid ».

L'hypomanie de printemps serait le mode de résolution le plus fréquent, mais s'agit-il d'une manie vraie, situant le SAD parmi les troubles bipolaires ou d'une sorte de phénomène rebond, de compensation « légitime » pour des sujets restés en léthargie pendant plusieurs mois ?

Selon *N.E.Rosenthal (1984) et D.Attar-Lévy (1997)*, tous les patients rapportent un sentiment de tristesse et un ralentissement psychomoteur avec une asthénie parfois importante. L'humeur de ces sujets apparaît plus proche de la dysphorie aboulitique que de la douleur morale ; les idées ou tentatives de suicide sont rares (33 % dans le SAD contre 70 % dans les dépressions). Au cours de ces épisodes, les patients décrivent souvent un état de tension dans leur couple et une baisse de la libido (69 %). Dans le même temps, ils rapportent des difficultés professionnelles dues à leur manque d'initiative, ou à des difficultés relationnelles associées à une anxiété (72 %), une irritabilité (90 %) avec susceptibilité et une tendance à l'isolement. Néanmoins, le retentissement social de ces dépressions est en règle générale modéré : un arrêt de travail est nécessaire dans 47 % des cas, et une hospitalisation dans 10 à 18 % des cas. Selon les études, 7 à 51 % des patients n'ont jamais reçu de traitement, ce qui confirme l'intensité modérée du tableau symptomatique.

Par ailleurs, on relève des plaintes somatiques diverses à type de céphalées, de crampes musculaires, de constipation, ou de frilosité... Dans 50 % des cas on retrouve un syndrome prémenstruel.

## II.2.4. ELEMENTS DIAGNOSTIQUES

Pour *N.E.Rosenthal (in D.Attar-Lévy, 1990)* les désordres affectifs saisonniers représentent un sous-groupe des psychoses maniacodépressives bipolaires se caractérisant par des épisodes dépressifs récurrents.

La classification américaine du DSM IV (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) ne considère pas les dépressions saisonnières comme une entité diagnostique autonome. Les troubles affectifs saisonniers représentent un sous-groupe spécifique parmi les épisodes dépressifs majeurs récurrents ou les troubles bipolaires, au même titre que la dépression de type mélancolique ou la dépression du post-partum (figure XXIV).

Spécifier si : avec caractère saisonnier (peut s'appliquer aux modalités évolutives des épisodes dépressifs majeurs, des troubles bipolaires I et II ou du trouble dépressif majeur récurrent).

A. Il existe une relation temporelle régulière entre la survenue des épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire I ou bipolaire II ou du trouble dépressif majeur récurrent et une période particulière de l'année (p. ex. : début régulier des dépressions majeures à l'automne ou en hiver).

N.B. Ne pas inclure les cas où il y a une relation évidente entre la saison et un stress psychosocial (p. ex. : chômage régulier chaque hiver).

B. Les rémissions complètes (ou la transformation d'une dépression en une manie ou une hypomanie) surviennent aussi au cours d'une période particulière de l'année (p. ex. : disparition de la dépression au printemps).

C. Présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs au cours des deux dernières années, confirmant la présence d'une relation temporelle saisonnière selon la définition des critères A et B. Aucun épisode dépressif majeur de caractère non saisonnier n'est survenu au cours de cette période.

Au cours de la vie entière du sujet, les épisodes dépressifs majeurs saisonniers (décrits ci-dessus) sont nettement plus nombreux que les épisodes dépressifs majeurs non saisonniers.

Figure XXIV : critères du DSM IV : spécification du caractère saisonnier (*D. Attar-Lévy, 1997*)

Les critères diagnostiques du DSM IV n'ont pas été approuvés unanimement par les experts. Ils leur reprochent de ne pas inclure les symptômes de dépression atypique. Les critères temporels exigés sont trop rigides. Le DSM IV exige la survenue de deux épisodes de dépression majeure débutant à l'automne ou à l'arrivée de l'hiver au cours des deux dernières années, et l'absence de dépression majeure non saisonnière pendant cette période, ainsi qu'une rémission au printemps ou à l'arrivée de l'été. Les formes évolutives à tendance saisonnière ne peuvent être diagnostiquées selon le DSM IV, que dans le cadre d'un trouble bipolaire ou d'un trouble dépressif majeur récidivant. Sont exclus les cas où il y a une relation évidente entre la saison et un stress psychosocial (*Smithkline Beecham, 1996*).

Ce sous-groupe mériterait d'être isolé en tant que catégorie clinique à part entière du fait de la spécificité de sa séméiologie, de ses caractéristiques épidémiologiques, et de sa réponse thérapeutique.

En plus de la forme grave de dépression saisonnière, il existe une forme plus légère et beaucoup plus répandue. Le sentiment dépressif n'existe pas et les patients ne recherchent pas d'aide médicale bien que les troubles persistent au moins quatre semaines chaque hiver et ce, lors de deux années successives. Il s'agit du sub-SAD (S-SAD) qui se manifeste en hiver par le manque d'énergie, une baisse de la créativité, de la sociabilité, une humeur médiocre, le

prolongement de la durée du sommeil et la consommation accrue d'hydrates de carbone avec prise de poids. Il touche surtout les femmes qui ressentent une atteinte de leur sentiment de bien-être et de leur capacité de travail. Il n'y a pas de retentissement socioprofessionnel ou familial (*Smithkline Beecham, 1996*).

Sur le plan quantitatif, un certain nombre d'échelles sont utilisées. *N.E. Rosenthal (in D. Attar-Lévy et coll., 1990)* a proposé le SPAQ (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire), qui évalue les fluctuations annuelles de poids, les heures de sommeil pendant l'hiver, l'effet des saisons ou de la météorologie sur l'humeur. Il permet de définir un score de saisonnalité (de 0 à 24). Il situe le S-SAD entre 8 et 10 ; au-dessus il s'agit du SAD proprement dit.

Le SSQ (Seasonal Screening Questionnaire), (*in D. Attar-Lévy et coll., 1990*), récapitule les dates de chaque épisode, leur traitement, les antécédents de manie ou de dépression estivale ainsi que les antécédents familiaux.

Actuellement, en ce qui concerne l'évaluation de la gravité de la dépression et de l'amélioration sous traitement, l'échelle la plus utilisée est celle d'Hamilton, augmentée de six items pour le SAD (HRSD-SAD = Hamilton Rating Scale for Depression Seasonal Affective Disorder Version). Ces six items reprennent les symptômes suivants : hypersomnie, augmentation de l'appétit, appétence pour les hydrates de carbone, problèmes sociaux, fatigue, variation au cours de la journée. Le score maximal est de 26 (*S. Sartori et coll., 1996*).

Le SAD représente un modèle prototype de dépression avec désorganisation complète des rythmes. Il existe des décalages de phase pour les rythmes de sommeil, température, mélatonine, et endocriniens (*N. Dantchev et coll., 1993*).

## II.2.5. VARIATIONS CHRONOBIOLOGIQUES DANS LA DEPRESSION SAISONNIERE

### II.2.5.1. Le sommeil

Selon *H.J. Aubin (1990)*, les modifications polygraphiques sont un allongement de la latence d'endormissement, une augmentation du temps de sommeil total, une diminution des quantités des stades 3 et 4, une augmentation de la quantité de SP, sans modification du SPL ou de la densité du REM.

Si on reprend le modèle de *A.A. Borbély (in R. Poirrier)*, il faut évoquer, dans le SAD, une diminution de l'amplitude du facteur C ainsi qu'une augmentation de sa période. Ce



phénomène d'allongement de la période du facteur C ne s'observe que pendant la période automnale ou hivernale, c'est à dire au moment où le marqueur de temps essentiel qui est la lumière diminue tant dans son intensité que dans sa photopériode. Le sommeil augmente (figure XXV).

En été, le facteur C évolue avec une période proche de 24 h, soit spontanément, soit sous l'influence des cycles jours – nuits grâce à l'intensité lumineuse ambiante. Le sommeil est alors normal.

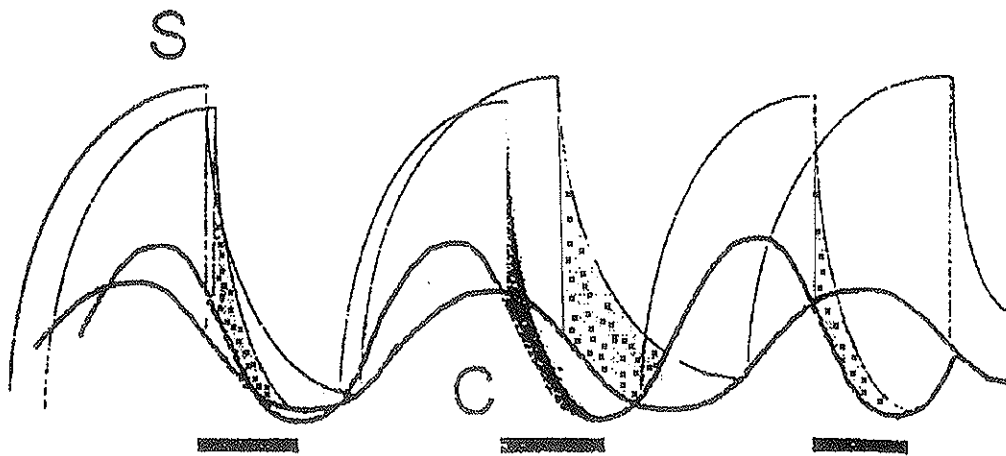


Figure XXV : représentation d'un état de dépression saisonnière selon *A.A.Borbély* (in *R.Poirrier*)

L'effet de la photothérapie dans ce cas serait d'augmenter l'amplitude du facteur C et d'en diminuer la période permettant ainsi au facteur S de ne pas trop s'accumuler.

### II.2.5.2. La mélatonine

L'équipe de *A.J.Lewy* (in *A.Lesur, 2000*) a mis en évidence un retard de phase de sécrétion de la mélatonine au cours de l'hiver. Il a été montré qu'une intensité inférieure à 2500 lux était efficace pour traiter le SAD ; on peut se demander si elle ne suffit pas à bloquer la mélatonine, sinon les citadins qui ne sont jamais soumis à 2500 lux pendant au moins quatre à cinq mois devraient tous être déprimés.

Une administration de mélatonine à des sujets SAD ayant répondu à la photothérapie, n'amène pas de rechute ; le traitement par des  $\beta$  bloquants inhibant la sécrétion de mélatonine, n'a pas d'effet antidépresseur. Tous ces arguments ont affaibli l'hypothèse mélatonine (*N.E.Rosenthal et coll. in M.C.Blehar et coll., 1989*).

Dans la dépression, de nombreuses études ont constaté des taux sanguins abaissés de mélatonine au cours des dépressions sévères, mais d'autres études ont récusé ces résultats. Aucun des essais cliniques dans lesquels la mélatonine était associée à d'autres traitements n'ont montré une efficacité de la mélatonine dans cette indication.

Dans les trois ans à venir, les dérivés de cette substance jusqu'ici interdite en France seront disponibles sur ordonnance. Il s'agit d'une forme retard de la neurohormone et de l'acrométaline, un analogue (et agoniste) des récepteurs de la mélatonine aux propriétés antidépressives, développé par les laboratoires Servier. En effet, la non brevabilité de la mélatonine, hormone naturelle est un frein du côté industriel (*S.Cabut, 2000*). L'indication du SAD a été évoquée, mais il n'y a pas d'études prévues pour l'instant.

### II.2.5.3. Les monoamines cérébrales

L'appétence pour les sucres est régulée par la sérotonine. Avant d'hiberner, certains animaux, en fonction de la photopériode et de la température, modifient leur consommation en hydrates de carbone et leur poids (*P.Lemoine, 1995*). Le déficit en sérotonine pourrait jouer un rôle important dans l'étiologie de la dépression hivernale. L'attrait excessif qu'exercent de manière caractéristique les hydrates de carbone sur les patients atteints de SAD est interprété par de nombreux chercheurs comme l'expression d'un mécanisme de contre-régulation qui provoque une augmentation de la concentration de sérotonine au niveau de la fente synaptique. Les médicaments sérotoninergiques (les IRS) sont capables de s'opposer efficacement à la consommation excessive d'hydrates de carbone (*Smithkline Beecham, 1996*).

L'hypothèse d'un déficit des mécanismes sérotoninergiques est actuellement soutenue par les observations suivantes :

- *Buckwalt et MacGrath (in S.Sartori et coll., 1996)* rapportent une réponse favorable à l'administration de L-tryptophane, un précurseur de la sérotonine, chez les patients atteints de SAD ;
- *O'Rourke et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* montrent que l'administration d'un agoniste de la sérotonine, le D-fenfluramine, donne une réponse positive supérieure à celle obtenue avec un placebo chez des patients souffrant de SAD.

Chez ces mêmes patients, *F.Jacobsen (in S.Sartori et coll., 1996)* rapporte un effet euphorisant après une perfusion de M-chlorophénylpipérazine, un agoniste sérotoninergique.

Il existerait aussi une diminution de l'amplitude des rythmes circadiens comme l'attestent certaines études mettant en évidence un abaissement nocturne des taux plasmatiques de prolactine, GH, TSH (*A.Lesur, 2000*).

#### **II.2.5.4. Les anomalies oculaires**

Plusieurs équipes se sont intéressées à la recherche d'une éventuelle anomalie oculaire existant comme un facteur causal ou épiphénomène chez les sujets souffrant de SAD. Elles s'appuient sur le fait que les sujets développent un syndrome dépressif pendant l'hiver, lors d'une période de faible luminosité, réversible à l'exposition lumineuse artificielle (*C.Remé et coll., 1990*).

En 1991, *R.W.Lam et coll. (in B.Vidgrain-Vibreau, 1994)* ont montré que les sujets souffrant de SAD avaient des anomalies de capacité d'adaptation rétinienne à la lumière compatibles avec une subsensibilité à la lumière. Ces sujets seraient incapables d'adapter leurs systèmes de photorécepteurs à la diminution de la luminosité survenant en hiver et capteraient ainsi une quantité de lumière qui serait insuffisante au maintien d'un état thymique stable. Une exposition à la lumière intense pourrait alors normaliser la sensibilité à la lumière en augmentant l'activité synthétique des photorécepteurs rétiniens. Mais une autre étude vient infirmer le rôle éventuel d'anomalies oculaires dans la pathogénie du SAD (*B.Vidgrain-Ribreau, 1994*).

#### **II.2.5.5. Le rôle de la vitamine D**

*Stumpf (in B.Vidgrain-Ribreau, 1994)* s'appuie sur le fait que la prévalence du SAD est corrélée à la latitude et que la quantité d'ultraviolets reçue par des sujets est d'autant plus élevée que la latitude est basse. Selon lui, l'information concernant l'alternance jour – nuit est transmise au système nerveux central, non seulement par la voie rétino-hypothalamique et la sécrétion de mélatonine, mais aussi par le biais d'un autre circuit : la voie cutanée et la sécrétion de vitamine D. Cette dernière aurait une action antagoniste à celle de la mélatonine. Il existerait aussi des récepteurs à la vitamine D dans le pancréas, elle stimulerait directement la sécrétion d'insuline ce qui pourrait expliquer l'appétence pour les glucides. L'auteur utilise aussi, pour appuyer son hypothèse, un argument concernant l'efficacité de la photothérapie : une exposition unique à la lumière provoque une augmentation du taux de vitamine D en 48 h, alors que celui-ci diminue rapidement en 3 jours pour atteindre sa valeur initiale au bout de 7 jours. Il établit un parallèle entre ces délais et ceux nécessaires pour obtenir

l'amélioration des symptômes sous photothérapie, ou ceux qui précèdent la rechute après arrêt du traitement. De plus, il remarque que l'efficacité de l'exposition à la lumière dépend essentiellement de la durée et de l'intensité ; variables qui affectent directement le taux de vitamine D sanguin.

## II.2.6. CONCLUSION

Selon *D. Attar-Lévy et coll. (1989)*, les sujets déprimés SAD ne diffèrent des témoins que par une plus grande amplitude de leurs cycles et une modification plus intense des fluctuations saisonnières de l'humeur et des symptômes végétatifs, ce qui peut être considéré comme une variante de la normale.

Il existerait une diminution de l'amplitude des rythmes circadiens comme l'attestent certaines études mettant en évidence un abaissement des taux plasmatiques nocturnes de prolactine, GH et TSH.

Les conséquences tant théoriques que pratiques du « blues de l'hiver » ne peuvent être éludées, notamment dans les pays septentrionaux. C'est un facteur de risque de dépressions, voire de conduites toxicophiliques et addictives. Il est sans doute lié à une désynchronisation des rythmes circadiens, induite par les saisons. Il peut ainsi être rapproché d'autres troubles psychophysiologiques induits par les saisons (*A. Lesur, 2000*).

## II.3. CONCLUSION

	Dépression	SAD
<b>Sommeil</b>	Allongement de la latence d'endormissement ↘ des quantités des stades 3 et 4 ↗ de la quantité de SP	Sans modifications du SLP ou de la densité du REM  ↗ du sommeil total
<b>Modèle de A.A. Borbély</b>	Insuffisance du facteur S ↘ du SLP et ↘ du sommeil avance de phase du SP retard de phase du SLP	↘ de l'amplitude du facteur C ↗ de sa période ↗ du sommeil
<b>Mélatonine</b>	Avance de phase ↘ de l'amplitude du rythme	Retard de phase
<b>Monoamines</b>	↘ Noradrénaline ↘ 5 HIAA excès de fonctionnement cholinergique	↘ sérotonine

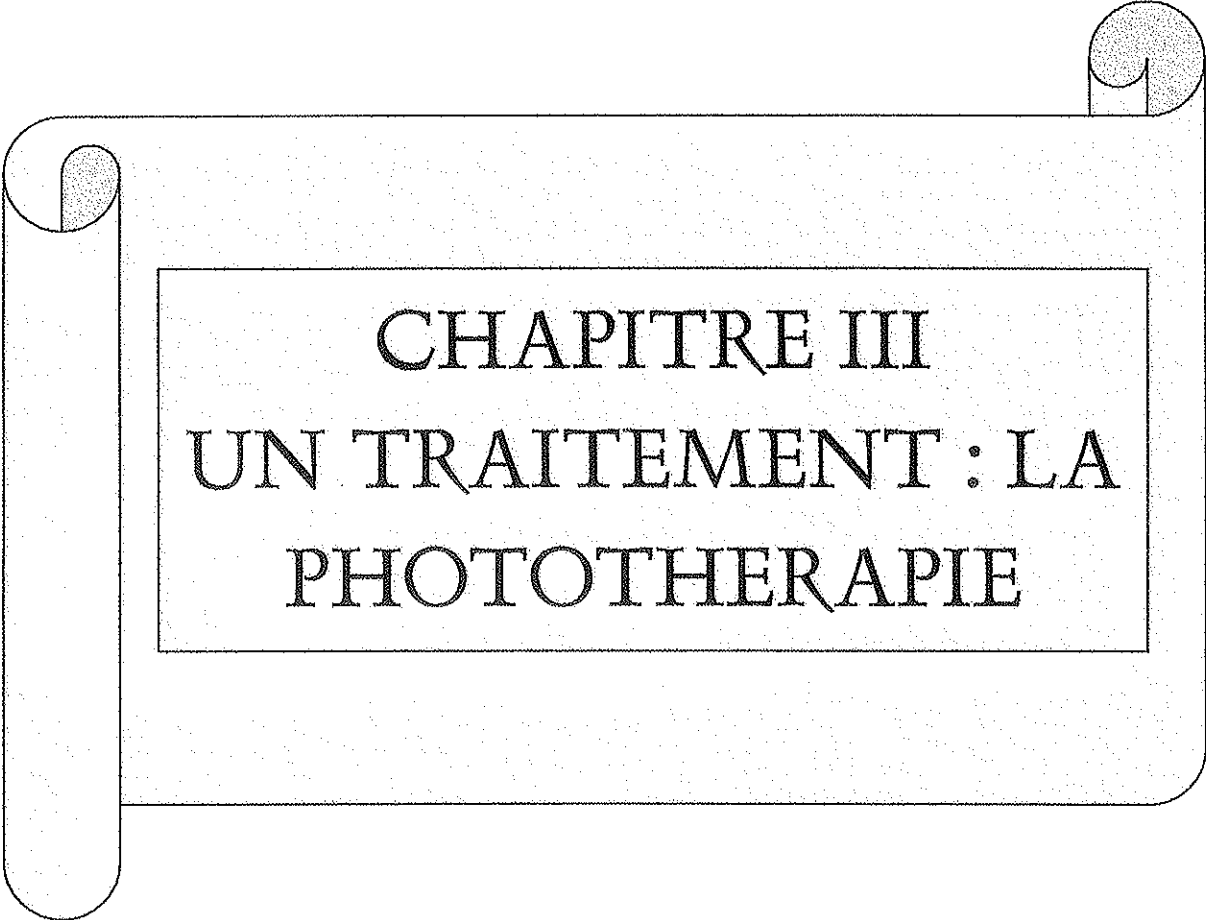
Figure XXVI : comparaison des variations chronobiologiques de la dépression et du SAD

En dehors de ces rythmes biologiques perturbés, on trouve d'autres facteurs plus spécifiques à chacune des deux affections.

Ainsi, au-delà des hypothèses d'avance de phase dans les dépressions et de retard dans le « blues de l'hiver », il existerait, du point de vue biologique, un lien entre les modifications observées chez les déprimés, chez les sujets souffrant de troubles chronobiologiques et ceux qui sont affectés du « blues de l'hiver » : la moindre amplitude des rythmes biologiques, à laquelle s'associent une désynchronisation et une instabilité de ces derniers (A. Lesur, 2000).

En psychiatrie la chronothérapie est basée sur un essai de resynchronisation par influences externes ou manipulation des rythmes circadiens. Elle s'appuie sur les observations de nombreux rythmes cliniques et biologiques lors de dysfonctionnements psychiques.

Le retard de phase observé dans le SAD est corrigé par la photothérapie matinale.



CHAPITRE III  
UN TRAITEMENT : LA  
PHOTOTHERAPIE

La dépression s'accompagne d'une destruction de la réalité temporelle de l'individu. A l'inverse on peut lutter contre la dépression en cherchant à rétablir cette temporalité. Les études chronobiologiques des années 1980 ont vu progresser la connaissance du rôle structurant des synchroniseurs, et plus particulièrement de la lumière.

Le psychiatre qui conseille au patient de sortir marcher dans le jardin fait de la chronothérapie sans le savoir. En effet la lumière du soleil nous met de bonne humeur, nous redonne moral et énergie (S.Royant-Parola, 2000).

### ***III.1. LA PHOTOTHERAPIE***

« Le soleil »

...  
 Ce père nourricier, ennemi des chloroses,  
 Eveille dans les champs les vers comme les roses  
 Il fait s'évaporer les soucis vers le ciel,  
 Et remplit les cerveaux et les ruches de miel.  
 C'est lui qui rajeunit les porteurs de béquilles  
 Et les rend gais et doux comme des jeunes filles,  
 Et commande aux moissons de croître et de mûrir  
 Dans le cœur immortel qui toujours veut fleurir !

Quand, ainsi qu'un poète, il descend dans les villes,  
 Il ennoblit le sort des choses les plus viles,  
 Et s'introduit en roi, sans bruit et sans valets,  
 Dans tous les hôpitaux et tous les palais.

C.Baudelaire, *Les Fleurs du Mal*

Si Régis en 1905 (in D.Attar-Lévy et coll., 1989 et 1990) mentionnait déjà dans son « Précis » le terme de « photothérapie », l'idée d'un effet antidépresseur de la lumière est née de deux observations. La première concerne la récurrence saisonnière de certaines dépressions sensibles à la variation de la photopériode ; la seconde s'appuie sur les travaux effectués sur la mélatonine qui ont pu mettre en évidence son rôle dans les processus comportementaux d'hibernation ou de reproduction chez l'animal, ainsi que la suppression de sa sécrétion chez l'homme sous l'effet d'une lumière de 1500 à 2500 lux d'intensité.

### III.1.1. PRINCIPE

Sur le plan thérapeutique, l'équipe du National Institute of Mental Health (*N.E.Rosenthal et coll., 1985*) a comparé l'efficacité d'une lumière brillante fluorescente de 2500 lux à celle d'une lumière faible, jaune fluorescente de 100 lux pendant deux semaines d'application séparées d'une semaine sans traitement. Les patients, après avoir subi un bilan ophtalmologique complet, sont assis ou en mouvement devant un écran diffuseur en plastique, qui laisse traverser la majorité des rayons UV d'une batterie de huit lampes fluorescentes distribuant l'ensemble des couleurs. Les sujets se trouvent chez eux ou à l'hôpital, à une distance de 1 à 1,50 m de l'écran et doivent regarder régulièrement (environ une fois par minute) la source lumineuse, sans dormir, environ 3 heures à l'aube et 3 heures au coucher du soleil (*D.Attar-Lévy et coll., 1989 et A.Lesur 1990 a*).

Les résultats objectivent l'effet bénéfique de la lumière brillante pour laquelle la plupart des sujets rapportent un effet antidépresseur. La lumière de faible intensité s'avère quant à elle inefficace (*A.Lesur, 1991*).

En pratique, la cure se déroule pendant 7 à 14 jours, puis le traitement est consolidé par une exposition matinale quotidienne, souvent moins longue (en fonction de la météorologie) (*D.Attar-Lévy, 1997*).

### III.1.2. MECANISME D'ACTION

Dans le cadre des dépressions saisonnières plusieurs questions ont été posées par *A.Lesur (1990 b et 1991)*.

#### III.1.2.1. La photothérapie agit-elle comme un placebo ?

L'effet placebo du traitement a été évoqué devant la composante symbolique et émotionnelle de la douleur (*D.Attar-Lévy, 1991*).

Cette hypothèse est d'autant plus discutée que la mise au point de protocoles thérapeutiques incluant des procédures de contrôle indiscutable reste une gageure ; les sujets ne pouvant être « aveugles » à leur traitement (lumière brillante versus lumière faible), ni être insensibles à la composante symbolique et émotionnelle liée à la source lumineuse. Les défenseurs de la photothérapie avancent comme principal argument que les taux de réponse placebo rapportés



chez les sujets déprimés traités par des médicaments oraux varient de 20 à 40 %, taux qui restent inférieurs à la réponse thérapeutique obtenue par la photothérapie. De plus, la réponse thérapeutique ne suit pas toujours l'idée que les patients s'en font à priori. Les études de *C.I.Eastman et coll.* et *M.Terman et coll.* (in *D.H.Avery, 1998*) ont montré la supériorité de la luminothérapie sur les conditions placebo, même si les conditions environnementales sont difficilement maîtrisables (l'exposition solaire naturelle peut varier de façon importante selon les sujets et conduire ainsi à des conclusions erronées ne tenant pas compte de la durée réelle de l'exposition).

*C.I.Eastman et coll.* (1998) ont montré que l'efficacité n'atteint une signification statistique qu'après la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement. Ceci semble expliquer pourquoi les études précédentes ne pouvaient pas démontrer une différence entre la photothérapie et l'effet placebo. Le traitement (en général deux semaines) était trop court.

Autres arguments des défenseurs de la photothérapie : l'inefficacité de la lumière chez les sujets déprimés non saisonniers, l'efficacité même en cas de dépression grave. La cure d'entretien peut rester efficace des mois durant, sans atténuation de l'effet thérapeutique. Mais toute comparaison est rendue difficile par l'absence de véritable groupe contrôle ou par l'inexistence d'un traitement de référence des dépressions hivernales (*D.Attar-Lévy, 1990 et coll., 1990*).

### **III.1.2.2. La photothérapie agit-elle en supprimant la sécrétion de la mélatonine ?**

Les recherches sur la mélatonine furent la justification théorique des premières utilisations de la photothérapie. Dans cette optique, l'augmentation de la photopériode agirait en permettant d'obtenir un pattern de sécrétion de mélatonine similaire à celui existant en été. La photothérapie agirait, dans le cadre du SAD, en diminuant la sécrétion de la mélatonine. Cependant de nombreux résultats récussent l'hypothèse impliquant la mélatonine, comme principal « médiateur » dans l'étiopathogénie des SAD (*D.Attar-Lévy et coll., 1990*). Aucune étude n'a mis en évidence de relation entre une possible diminution de la sécrétion de la mélatonine et l'effet thérapeutique. De même, la suppression pharmacologique de la sécrétion de la mélatonine ne s'avère pas antidépressive et l'administration de mélatonine n'annule pas l'effet antidépresseur de la lumière (*A.Lesur, 1990 b et 1991*), comme nous l'avons déjà vu.

Des études menées par *R.Joffre et coll.* (in *S.Sartori et coll., 1996*) indiquent que la suppression de la sécrétion de mélatonine n'est pas indispensable à l'obtention de l'effet

antidépresseur de la photothérapie. La suppression de la sécrétion de la mélatonine par la lumière reste un marqueur de l'efficacité de la photothérapie, selon *I.McIntyre et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)*. Les taux de mélatonine, avant et après traitement des dépressions saisonnières par la lumière, ne sont pas apparus comme des facteurs prédictifs d'un succès ou d'un échec du traitement (*J.Sclafar, 1998*).

Il n'en reste pas moins que le mécanisme d'action du traitement passe par « les circuits neuronaux oculaires », puisque l'exposition uniquement cutanée (filtres posés sur les yeux, permettant tout au plus la lecture) ne présente pas d'efficacité, contrairement à une exposition uniquement oculaire (toute surface cutanée étant cachée), *D.Attar-Lévy (1991)*.

D'après *C.Thompson et coll. (1997)* le groupe SAD (au contraire du groupe contrôle) a montré une avance des rythmes de la mélatonine en réponse à la photothérapie. Dans une étude, 12 patients et 12 témoins sont exposés à une photothérapie matinale pendant l'hiver. Le profil de la mélatonine et la sensibilité à la lumière ont été mesurés avant et après traitement. Actuellement le rôle de la mélatonine dans le trouble affectif saisonnier n'est plus considéré comme crucial, mais plutôt comme indirect.

### **III.1.2.3. Hypothèse d'un trouble du rythme circadien**

La lumière serait le plus puissant des synchroniseurs des rythmes circadiens. La photothérapie induirait en 2 à 3 jours une resynchronisation des oscillateurs endogènes (*D.Attar-Lévy, 1991*).

Les sujets atteints de SAD auraient durant l'hiver un retard de phase des rythmes circadiens. La photothérapie corrigerait cette anomalie. Ainsi, l'efficacité des expositions matinales s'expliquerait par l'avance de phase qu'elles induiraient tandis que l'inefficacité des expositions vespérales tiendrait à l'absence de correction possible puisqu'au contraire elles induiraient théoriquement un retard de phase (*D.Attar-Lévy, 1990, et coll., 1990 et A.Lesur 1990 b et 1991*).

### **III.1.2.4. Privation de sommeil**

Il est possible que la privation de sommeil ou l'avance de phase du sommeil (ou les deux) puisse être nécessaire pour observer une réponse antidépressive ; mais elle ne peut être suffisante (*N.E.Rosenthal et coll., 1985*).

Afin de tenir compte de la privation partielle de sommeil impliquée par l'exposition matinale à l'aube, les essais récents fixent l'heure du lever pendant la semaine d'observation, en

fonction de celle imposée par la photothérapie (*D.Attar-Lévy, 1991*). En effet, il a été montré qu'une privation de sommeil constitue, en soi, un outil thérapeutique de certaines dépressions. Ses effets, chez des patients déprimés, ont été confirmés par de très nombreuses études. Tous les types de dépression peuvent répondre à la privation de sommeil : endogène réactionnelle, saisonnière, uni- ou bipolaire, psychotique, avec une amélioration plus importante pour les dépressions endogènes que pour les névrotiques. L'amélioration de l'humeur est immédiate et complète, et peut aller jusqu'à l'inversion maniaque. Certaines études suggèrent que la privation de sommeil prédirait et potentialiserait la réponse aux antidépresseurs. A l'inverse, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine permettraient de potentialiser les effets de la privation de sommeil. Les effets bénéfiques de la privation de sommeil sur l'humeur s'opposent donc à l'idée communément admise que le manque de sommeil peut provoquer ou aggraver un trouble de l'humeur (*V.Viot-Blanc, 2000*).

Il est alors difficile de tirer des conclusions quant à l'efficacité réelle de l'exposition lumineuse puisque celle-ci est combinée à un autre facteur (*R.L.Sack et coll., 1990*).

### **III.1.2.5. Autres hypothèses**

Il existe de nombreux systèmes capables de perturber la synthèse et la sécrétion de mélatonine, entre autres, les stéroïdes, la FSH (follicle stimulating hormone), la prolactine, la somatostatine, certains inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), d'où la nécessaire prudence dans l'interprétation des résultats et les tentatives d'applications pratiques. Inversement, de nombreux paramètres physiologiques ont aussi des modifications saisonnières chez les mammifères, par exemple, le tryptophane, la cystéine, la température (*D.Attar-Lévy et coll., 1990*).

Il n'est pas exclu que la lumière puisse avoir un impact sur certains neuromédiateurs, en particulier la sérotonine (*A.Lesur, 1991*).

L'importance du clignement oculaire sensible à la lumière, évoque l'implication du système dopaminergique (*D.Attar-Lévy, 1991*).

### **III.1.3. CRITERES D'EFFICACITE**

Depuis l'étude du NIMH de 1984, l'efficacité antidépressive de la photothérapie a été rapportée par différentes équipes à travers le monde (Etats-Unis, Suisse, Grande-Bretagne)

malgré le manque de consensus sur les mécanismes d'action en cause et les critères d'efficacité (*A.Lesur, 1991*).

### III.1.3.1. Intensité lumineuse

En se fondant sur le fait que seules les intensités lumineuses supérieures à 2500 lux (correspondant à l'intensité lumineuse obtenue dans un logement au printemps) s'avéraient avoir un effet physiologique chez l'homme (suppression de la mélatonine), la majorité des études ont été conduites de façon à obtenir un éclairage au moins égal à 2000 lux dans un but thérapeutique et d'au plus 500 lux dans un but contrôle (ces dernières intensités s'étant en général avérées inefficaces). Toutefois, d'autres études ont rapporté depuis une efficacité thérapeutique à 300 lux (*A.Wirz-Justice, in A.Lesur, 1991*) ou après 30 min d'exposition à 10000 lux (*M.Terman, in M.C.Blehar et coll., 1989, et in A.Lesur, 1991*). Cette stratégie permettrait d'une part d'améliorer le pourcentage de guérison et d'autre part de favoriser la faisabilité du traitement en diminuant les durées d'exposition (*A.Lesur, 1991*). Le problème du seuil d'intensité thérapeutique et de validité de l'exposition placebo (< 500 lux) reste donc posé. *Grota et coll. (in D.Attar-Lévy, 1991)* signalent moins de rechutes après l'arrêt d'une exposition de forte intensité (2000 lux). L'effet « rémanent » du traitement semble plus prononcé chez les femmes, probablement plus sensibles à la lumière. Si ce résultat venait à être confirmé, il expliquerait pour une part la forte prévalence féminine de cette pathologie. Le spectre utilisé dans cette étude (300 lux à spectre complet) explique peut être le fait que la lumière d'éclairage ordinaire (jaune, d'environ 300 lux) ne prévienne pas mieux des rechutes dépressives. L'intensité apparaît donc importante dans l'effet « rémanent » ; le spectre, dans l'efficacité thérapeutique de la lumière (*D.Attar-Lévy, 1990 et 1991 et coll., 1990*).

### III.1.3.2. Source lumineuse

L'ensemble des équipes utilise des sources de lumière artificielle permettant d'obtenir un spectre complet proche de celui de la lumière naturelle. L'existence d'un léger rayonnement ultraviolet ou infrarouge (IR) peut être éliminé par l'utilisation de filtres adéquats. La source lumineuse est en règle générale un écran diffuseur que le patient doit regarder périodiquement (*A.Lesur, 1990 a*).

### III.1.3.3. Longueur d'ondes

Très peu d'études, aux résultats souvent divergents, ont cherché à évaluer l'efficacité d'un type donné de longueur d'onde. Pour tenter d'individualiser la part respective entre l'intensité et le spectre dans le rôle thérapeutique de la lumière, *Grota et coll. (in D. Attar-Lévy, 1991)* modifient la distance séparant le sujet de l'écran. Ils utilisent ainsi le même spectre pour la comparaison de l'intensité dans l'efficacité thérapeutique (celle-ci varie de façon inversement proportionnelle à l'éloignement de la source).

Quant à l'utilisation de lumières jaune ou rouge, comme contrôles, elle apparaît discutable sur le plan méthodologique par l'absence d'« aveugle ».

*G. Brainard et coll. (in S. Sartori et coll., 1996)* retrouvent une amélioration plus sensible chez les patients exposés à la lumière blanche que chez ceux exposés à la lumière bleue ou rouge, à intensité égale.

*D.A. Oren et coll. (in S. Sartori et coll., 1996)* trouvent un effet antidépresseur plus important avec une lumière verte (associée à un effet chez les hypomaniaques) qu'avec une lumière rouge (associée à un effet dans la dépression) et attribuent cet effet à la plus grande longueur d'onde du rayonnement vert (onde moyenne du spectre). Ce rayonnement vert donne cependant un résultat équivalent à celui de la lumière blanche traditionnellement utilisée.

*K. Steward et coll. (in S. Sartori et coll., 1996)* comparent l'administration d'une lumière verte (lumière de longueur d'onde restreinte mais produisant une grande luminance) à une lumière blanche (lumière de longueur d'onde étendue mais de moindre luminance). Dans cette étude, ils trouvent un effet positif plus important avec la lumière blanche, mais remarquent qu'un seul patient sur 12 ne répond qu'à la lumière verte.

L'utilisation d'une lumière rouge pendant l'automne et l'hiver donne un résultat supérieur à l'utilisation d'un spectre complet (*P.S. Mueller et coll., 1986*). L'utilisation d'une lumière bleue-verte pendant le printemps et l'été améliore les symptômes.

L'intérêt de rechercher la longueur d'onde efficace réside dans le fait de pouvoir éliminer les UV-B (285-315 nm de longueur d'onde), qui sont susceptibles de provoquer des cataractes et des cancers cutanés. *R. Lam et coll. (in S. Sartori et coll., 1996)* montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre des patients traités avec l'entièreté du spectre ou avec un spectre dont les UV-B sont soustraits par un filtre, ce qui indique qu'un traitement par lumière blanche, en bloquant les UV en dessous de 400 nm de longueur d'onde peut se révéler tout à fait satisfaisant.

Aujourd'hui les lampes ont un rayonnement de lumière blanche de 400 à 700 nm et le vert-bleu (500 nm) aurait les fréquences les plus efficaces.

### **III.1.3.4. Durée d'exposition quotidienne**

La première étude du NIMH compare l'efficacité d'une lumière brillante versus faible, administrée à l'aube (de 5 à 8 h) et au coucher du soleil en hiver (de 17 h 30 à 20 h 30). La durée d'exposition quotidienne s'étale entre 2 et 6 h. A partir d'un cas typique de SAD longuement suivi, l'équipe de *A. Wirz-Justice* (in *D. Attar-Lévy, 1990*) avance l'hypothèse d'un effet dose-dépendant, en fonction d'une courbe « dose-réponse » individuelle qu'il serait nocif de dépasser. Cette hypothèse souligne l'imprécision actuelle sur la durée d'exposition thérapeutique. De plus, cette variable présente probablement une interaction avec l'horaire du traitement.

La possibilité d'une participation active du sujet à l'autorégulation du « dosage » du traitement paraît donc importante. (*D. Attar-Lévy 1990, 1991, 1997, et coll., 1990*).

### **III.1.3.5. Durée du traitement**

Elle n'a pas donné lieu à des études contrôlées. La plupart des travaux sur la photothérapie emploient des protocoles couvrant une à deux semaines. S'il semble que, pour certains patients, un traitement de 15 jours puisse permettre d'obtenir une rémission stable, d'autres patients doivent poursuivre le traitement tout au long de la période hivernale afin d'éviter les rechutes qui surviennent au bout de 3 à 4 jours (une étude longitudinale avec un recul de 2 ans a confirmé cette idée). Le traitement efficace d'un épisode hivernal préviendrait l'apparition d'un épisode hypomaniaque au printemps suivant. L'administration préventive, à la fin de l'été, avant la réapparition des symptômes hivernaux, n'a pas fait l'objet d'étude systématique (*A. Lesur, 1991*).

### **III.1.3.6. Horaire de traitement**

Les premières études se fondaient sur l'allongement de la photopériode à l'aide d'un traitement biquotidien ; depuis lors, diverses études ont comparé cette efficacité à celle d'un traitement comprenant une seule séance en milieu de journée (de 12 à 14 h ou de 10 à 14 h), ou une séance matinale (de 6 à 8 h) ou encore vespérale (de 18 à 23 h ou de 20 à 22 h). Les résultats (bien que contradictoires) soulèvent la question du rôle de la photopériode dans le mécanisme d'action de la lumière.

*M.Terman et coll. (in D.Attar-Lévy, 1991 et coll., 1990)* ont analysé l'ensemble des résultats de 29 études en redéfinissant des critères homogènes de rémission : rapport des scores à l'échelle HAM-D post/préthérapeutique  $< 0,50$  et score final à l'échelle de HAM-D  $< 8$ .

En ce qui concerne le premier rapport, *A.Lesur (1991)* a noté les pourcentages de patients présentant une réduction de la symptomatologie dépressive supérieure à 50 % à la HDRS : 66 % pour les expositions matinales, 68 % pour les expositions biquotidiennes, 50 % pour les expositions en milieu de journée, 50 % pour les expositions vespérales, 21 % pour les expositions de faible intensité.

53 % des patients traités le matin, 51 % des sujets traités biquotidiennement, 38 % de ceux recevant une séance vespérale et 32 % de ceux traités en milieu de journée présentent à la fois un score à l'échelle HAM-D post/préthérapeutique  $< 0,50$  et un score final  $< 8$ . Ce dernier critère est plus restrictif.

*M.Terman (in S.Sartori et coll., 1996)* présente les données suivantes : chez des personnes présentant un SAD, soumises à la photothérapie avec une intensité de 2500 lux :

- 65 % des patients SAD répondent à ce traitement, dont :
  - 25 % répondent à l'administration matinale et/ou vespérale ;
  - 37 % répondent exclusivement à l'administration matinale ;
  - 3 % répondent exclusivement à l'administration vespérale ;
- 35 % restent non répondeurs.

Si l'intensité lumineuse est  $< 400$  lux, le taux de réponse est de 11 %.

Les auteurs discutent l'efficacité réelle d'un traitement vespéral ou de milieu de journée (« énergisant » sans être antidépresseur) et l'absence de supériorité d'un traitement biquotidien par rapport à une seule séance matinale (les sujets répondant indifféremment aux deux schémas sont considérés comme placebo – répondeurs). La préférence pour une photothérapie matinale plutôt que vespérale tient aussi à des positions théoriques à l'égard des mécanismes d'action (entre 7 et 9 h).

*S.P.James et coll. (in D.Attar-Lévy et coll., 1989)*, ont rapporté l'efficacité d'un traitement uniquement vespéral, ou d'une exposition en début d'après-midi.

Le traitement matinal réduit de façon plus significative les symptômes dépressifs que le traitement vespéral (*R.L.Sack et coll., 1990*).

*A.Wirz-Justice et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* ne trouvent pas de différences significatives entre une administration matinale ou vespérale. 67 % des patients répondent à une administration matinale (2500 lux, durée d'une demi-heure, à 7 h), et 71 % répondent à une administration vespérale (à 22 h) de même intensité et même durée. Ces résultats vont contre

la nécessité d'une avance de phase par la lumière matinale pour une efficacité clinique (A.Wirz-Justice et coll., 1993).

C.I.Eastman et coll., M.Terman et coll., A.J.Lewy et coll. (in D.H.Avery, 1998) ont montré que la photothérapie matinale avait un effet supérieur.

L'étude de A.J.Lewy et coll., 1998 montre clairement que la photothérapie matinale a un effet antidépresseur au moins deux fois supérieur à une photothérapie vespérale dans le traitement du SAD.

Ces résultats divergents souffrent en fait de nombreuses limites méthodologiques telles que : la taille des échantillons, l'inadaptation des instruments de mesures, l'hétérogénéité des échelles et des degrés de sévérité clinique exigés dans les protocoles expérimentaux, les fenêtres thérapeutiques insuffisantes pour exclure les éventuels placebo – répondeurs (les essais comportent une semaine préthérapeutique, dite de base), l'incertitude sur l'observance en ambulatoire... (D.Attar-Lévy, 1991).

D.H.Avery et coll. (in S.Sartori et coll., 1996), comparent chez des patients présentant un syndrome affectif saisonnier, l'effet d'une photothérapie matinale « classique » à l'administration d'une lumière d'intensité croissante durant les deux dernières heures de sommeil, de 4 à 6 heures du matin, dans une chambre totalement obscure, alors que le patient dort encore. Etant donné que les paupières sont perméables à la lumière et que les rétines sont plus sensibles à la lumière durant les premières heures de la matinée, ils espèrent ainsi obtenir un effet positif. Cependant, si les patients se sentent subjectivement améliorés, les effets secondaires sont importants : réveils matinaux précoces, céphalées, agitation, tension musculaire. Or ces symptômes étant inclus dans l'échelle de Hamilton, ils affectent le score et l'amélioration escomptée s'en trouve biaisée. D.H.Avery (in S.Sartori et coll., 1996) émet l'hypothèse que ce moyen de photothérapie pourrait se révéler efficace et pratique par rapport aux contraintes que présente une administration matinale « classique » grâce à une avance de phase et à un réveil précoce.

De même, P.S.Mueller (1989), pense qu'un traitement avec 300 Watts d'une lumière incandescente pendant le sommeil (de 4 h à 7 h) semble être plus efficace et plus facile pour les patients répondeurs. La lumière est mieux perçue, à travers les paupières, quand le patient est endormi.



### III.1.4. EFFETS SECONDAIRES

*D.A.Oren et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)*, chez des patients soumis à une photothérapie sans contrôle de la durée ni de l'intensité lumineuse reçue (ce qui biaise l'information) mettent en évidence : une fatigue des yeux dans 26 % des cas, des céphalées dans 25 % des cas et une insomnie dans 24 % des cas.

*A.J.Levitt et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* soumettent 105 patients à une photothérapie de trois intensités différentes (60 lux, 600 lux, 3500 lux) à raison d'une demi-heure chaque matin et ce durant quatre semaines. Un effet secondaire apparaît dans 58 % des cas, deux dans 30 % et trois dans 13 % des cas, avec par ordre de fréquence décroissante : fatigue des yeux, insomnie, céphalées, douleurs musculaires, nausées. Il ne semble pas y avoir de rapport entre l'intensité lumineuse utilisée et les effets secondaires. Ils sont peu fréquents et transitoires.

Parmi les effets secondaires, c'est le risque d'une toxicité oculaire, particulièrement au niveau rétinien, qui est le sujet le plus controversé. En l'absence de nuage, le soleil produit à son apogée une intensité lumineuse de 100000 lux. Chez le singe, il faut une exposition de 12 h de façon continue à cette intensité pour provoquer des lésions rétiniennes. Selon *M.Waxler et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)*, des précautions particulières doivent être prises chez les patients atteints de diabète, de rétinite pigmentaire, de décollement de rétine ou de dégénérescence maculaire liée à l'âge, ainsi que chez les patients prenant une médication potentiellement phototoxique. Un examen oculaire préalable ne serait utile que pour détecter ces pathologies, mais ne serait en aucun cas prédictif par rapport à une éventuelle phototoxicité au niveau oculaire dans la population générale. Il est aussi utile d'écarter une cataracte qui ferait écran au signal lumineux (*D.Attar-Lévy, 1991 et 1997*).

Certains auteurs (*A.J.Levitt et coll. et R.Wang et coll., in S.Sartori et coll., 1996*) font état d'une potentialisation des troubles oculaires à la photothérapie par une prise concomitante de certaines médications, telles que le lithium, les phénothiazines, et les tricycliques. Selon *R.Wang et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* cette phototoxicité serait provoquée par tous les composés qui contiennent un noyau tricyclique, hétérocyclique ou porphyrique, y compris les tétracyclines, qui, sous l'effet de la lumière, forment des composés phototoxiques. Ces divers composés seraient à éviter durant un traitement par photothérapie.

Lorsqu'un patient SAD présente des troubles du sommeil ou de fortes tensions intérieures, la photothérapie doit être utilisée avec prudence. Les effets secondaires à long terme sont rares et disparaissent lors de la modification de la durée d'exposition ou de la distance séparant le

sujet de l'écran (*D.Attar-Lévy, 1991*). Les réactions hypomaniaques ou maniaques à la photothérapie sont observées plus souvent chez les patients atteints de trouble affectif bipolaire. Elles sont réversibles à la réduction de la durée du traitement.

### **III.1.5. CONTRE-INDICATIONS**

Malgré l'absence de modification fonctionnelle ophtalmologique, la photothérapie est contre-indiquée en cas de photoallergies, de traitement photosensibilisant ou de porphyrie cutanée. Elle est par ailleurs non indiquée chez des sujets trop impulsifs ou instables (*D.Attar-Lévy et coll., 1989, 1990, 1991 et 1997*).

### **III.1.6. INDICATIONS DE LA PHOTOTHERAPIE**

Le résultat des recherches effectuées par les chercheurs de nombreux pays démontre que le domaine d'application de la photothérapie est très vaste. La lumière vive peut être utilisée sans inconvénient dans presque toutes les classes de la population :

- Chez les enfants : pour combattre le stress, les troubles de sommeil, la fatigue, pour améliorer la concentration, la mémorisation et donc les résultats scolaires ;
- Chez les adolescents et les adultes : outre les applications précédentes, l'utilisation de la lumière vive est très efficace chez les femmes souffrant de dépression prémenstruelle (selon une enquête, 50 % des femmes réglées sont concernées) ;
- Chez les personnes âgées : elles représentent un groupe de population à risque, du fait de la diminution de la vie à l'extérieur. Les troubles de la mémoire, du sommeil, du comportement de la vivacité d'esprit répondent bien à un traitement par la lumière vive, dirigée ou d'ambiance (*J.J Pech*).

L'effet antidépresseur de la lumière est employé spécifiquement dans le traitement des SAD, mais pas uniquement. *M.Terman (in M.C.Blehar et coll., 1989)* lui donne d'autres applications avec des méthodes pouvant différer de celles étudiées précédemment.

#### **III.1.6.1. La dépression saisonnière**

C'est l'indication majeure : elle sera détaillée dans le chapitre suivant (III.2).

## III.1.6.2. Autres indications

### III.1.6.2.1. Les troubles bipolaires

Si les patients présentant une dépression majeure ne répondent que partiellement à la photothérapie, en revanche *J.Deltino et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* ont montré que les patients présentant un trouble bipolaire sont répondeurs. Ils obtiennent un taux d'amélioration de 90,3 % (selon les critères d'amélioration du SIGH-DAS) et ce quelle que soit l'intensité lumineuse administrée. Or, en 1981 déjà, *A.J.Lewy et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* démontrent qu'une exposition à une lumière de 500 lux est suffisante chez 50 % des patients présentant une psychose maniacodépressive pour inhiber la sécrétion de mélatonine, alors qu'une intensité d'au moins 1500 lux est nécessaire chez le sujet normal. Ces deux observations permettent d'émettre l'hypothèse que les patients maniacodépressifs présentent une sensibilité particulièrement importante à la lumière. Cependant ces résultats sont controversés, à cause des différences de latitude, et d'intensité lumineuse reçue pendant la journée (*N.Dantchev et coll., 1993*).

Ainsi, comme on peut le constater, si le fait que les patients qui présentent une psychose maniacodépressive répondent à la photothérapie est un argument en faveur d'une unité diagnostique avec le syndrome affectif saisonnier, en revanche, le fait que les patients bipolaires soient sensibles à des intensités lumineuses inférieures pose la question de savoir si le mécanisme physiopathologique est similaire ou tout à fait opposé (*S.Sartori et coll., 1996*).

### III.1.6.2.2. Les dépressions non saisonnières

Selon *D.Attar-Lévy (1991)*, bien que les résultats apparaissent divergents, la potentialisation des chimiothérapies antidépressives par la lumière paraît intéressante.

### III.1.6.2.3. L'insomnie

La photothérapie est indiquée dans toutes les formes liées à des états dépressifs légers ou dans l'insomnie psychophysiologique (c'est à dire l'insomnie où il y a des facteurs de conditionnement et de stress, facteurs pouvant perturber les rythmes circadiens). On admet à ce niveau que la photothérapie joue un rôle de resynchronisation des différents éléments circadiens qui agissent au niveau du rythme veille – sommeil. Il est d'autre part reconnu que, parmi les techniques non pharmacologiques, la photothérapie est actuellement, dans cette indication, le traitement le plus efficace (*R.Poirrier*).

#### **III.1.6.2.4. Les hypersomnies**

Les hypersomnies non saisonnières liées à un retard de phase avec difficultés d'endormissement et de réveil, répondent favorablement à 2 h d'exposition matinale (entre 6 h et 9 h) de lumière brillante (2500 lux), *D.Attar-Lévy (1991)*.

#### **III.1.6.2.5. Les troubles du sommeil de la personne âgée**

On constate que les personnes âgées présentent fréquemment une avance de phase du rythme circadien. Elles vont se coucher tôt et leur baisse de température s'installe plus précocément que chez les sujets jeunes. Il en résulte des réveils nocturnes prolongés ainsi que de la fatigue diurne. Dans ce cas, la photothérapie est proposée en soirée, pour retarder l'irruption spontanée du sommeil (*R.Poirrier*).

#### **III.1.6.2.6. Les désordres chronobiologiques chez les personnes effectuant un travail posté**

En dehors de toute pathologie, on observe chez les sujets qui effectuent un travail nocturne ou chez ceux qui effectuent un travail posté différents symptômes tels que l'insomnie diurne, la diminution de la vigilance nocturne et des performances durant le travail de nuit avec comme corollaire une incidence accrue des accidents de travail liés à la fatigue. On relève aussi, chez ces mêmes personnes, une augmentation du risque des maladies cardio-vasculaires et gastro-intestinales, ainsi qu'une plus forte incidence de troubles de la fertilité chez la femme.

Plusieurs études (*R.Bootzin et coll. et C.Czeisler et coll., in S.Sartori et coll., 1996*) indiquent que l'exposition à la photothérapie, à raison de quelques heures durant le travail de nuit, permet, chez les travailleurs effectuant un travail de nuit, non seulement d'augmenter la durée et la qualité de leur sommeil diurne, mais aussi d'augmenter leur degré de vigilance durant leur travail nocturne, ce qui diminue le risque d'accident du travail.

Pour *D.Attar-Lévy (1991)*, l'amélioration de la vigilance et de l'humeur est ressentie lors d'une exposition de 30 min à 10000 lux avant le travail du soir.

#### **III.1.6.2.7. Le jet-lag**

Dans le même ordre d'idées, *S.Daan et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* ont utilisé avec succès la photothérapie dans le but de réduire les difficultés dues au décalage horaire chez les personnes qui effectuent des vols transmériidiens. Après un vol transmériidien d'une durée de 9 h, il faut jusqu'à 12 jours pour récupérer une synchronisation optimale avec l'heure locale.

Le moment et la durée de l'exposition à la photothérapie sont dépendants du sens du déplacement (vers l'est ou l'ouest) ainsi que du nombre de fuseaux horaires traversés. Le temps pour une resynchronisation avec l'heure locale pourrait être ainsi diminué de moitié.

Selon *A.Lesur (1990 b)*, pour un vol vers l'ouest on applique le traitement le soir ; pour aller vers l'est on l'applique tôt le matin.

### **III.1.6.2.8. Les diverses maladies caractérisées par une fatigue chronique**

Pour certaines affections où l'on soupçonne qu'une atteinte des voies optiques soit responsable d'une partie des symptômes des patients, on observe des perturbations circadiennes souvent méconnues. Les patients expriment leurs plaintes sous forme de fatigue. Il a ainsi été montré que ce traitement pouvait améliorer les symptômes de fatigue, voire les faire disparaître dans des situations telles que la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson (*R.Poirrier*).

La sclérose en plaques est une maladie dont l'étiologie précise n'a pas encore été mise en évidence. On retiendra la présence d'une augmentation de sa prévalence avec la latitude, tout comme dans le SAD. Alors que la prévalence de la psychose maniacodépressive est de 1 % dans la population générale, celle-ci est de 13 % chez les patients présentant une sclérose en plaques. Enfin, *R.Sandyk (in S.Sartori et coll., 1996)* montre une relation entre la sécrétion de mélatonine et la sclérose en plaques, via la réponse immunitaire.

### **III.1.6.2.9. La fatigue passagère ou chronique**

L'utilisation de la lampe à lumière vive se fera en fonction du moment où se produit la fatigue. Pour une fatigue du matin, les séances auront lieu le matin et le midi ; ou le soir pour une fatigue tardive due au travail de la journée (*J.J.Pech*).

### **III.1.6.2.10. Le stress et l'angoisse**

Une ambiance lumineuse appropriée aide à se relaxer et à se détendre. La photothérapie est efficace pour gérer le stress et les émotions, et retrouver le moral et l'énergie. L'utilisation de la lumière donne de bons résultats lors de la préparation d'examens, ou d'épreuves sportives (*J.J.Pech*).

### III.1.6.2.11. L'obésité et la boulimie nerveuse

Elles sont souvent dues au stress et à la dépression, et à un déséquilibre hormonal. Les études connues à ce jour semblent démontrer l'efficacité de la photothérapie (*J.J.Pech*).

### III.1.6.2.12. Le sevrage alcoolique

La photothérapie offre un intérêt dans les post-cures de sevrage alcoolique car beaucoup de patients, dans cette situation de rémission, présentent plus de risques de rechute en automne et en hiver. On admet que ces rechutes peuvent être prévenues par l'utilisation de photothérapie dès la fin de l'été, aux doses utilisées dans les troubles affectifs saisonniers (*R.Poirrier*).

### III.1.6.2.13. Le syndrome prémenstruel

Il présente les mêmes symptômes que le SAD : tristesse, hypersomnie, hyperphagie, lassitude, irritabilité : pendant la phase lutéale, l'exposition vespérale (19 h – 21 h) seule s'avère efficace (*D.Attar-Lévy, 1991*).

### III.1.6.2.14. La maladie d'Alzheimer

Chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer, *A.Satlin et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* individualisent un syndrome nommé « sundowning » composé d'une augmentation de la confusion et de l'agitation psychomotrice dans le courant de la soirée, d'un sommeil nocturne fragmenté et d'une somnolence diurne. Chez ces patients, des neuroleptiques sont souvent prescrits. Cependant, d'une part l'efficacité de ces substances ne se montre supérieure au placebo que dans 18 % des cas, et d'autre part, elles aggravent le déficit cognitif chez ces patients déjà fragiles. Dans ce cas particulier, on pense que la perturbation massive du cycle veille – sommeil avec inversion de jour et de nuit est liée à des détériorations du noyau suprachiasmatique.

*A.Satlin et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* postulant que ces anomalies sont la traduction d'un trouble du rythme circadien, soumettent 10 patients présentant un tel tableau clinique à une lumière de 1500 lux administrée entre 17 et 19 h pendant trois semaines. Ils obtiennent un effet bénéfique dans 80 % des cas, avec réduction des troubles du sommeil, de la confusion et de l'agitation psychomotrice.

Selon *R.Poirrier* il faut créer des ambiances lumineuses plutôt que des traitements particuliers car on observe un manque d'attention de la part des patients. Ces manques d'attention rendent

les traitements plus difficiles. Il faut en effet obtenir un minimum de collaboration des patients pour regarder pendant un temps suffisant la source lumineuse.

### **III.1.6.2.15. Le psoriasis**

Les dépressions saisonnières et le psoriasis partagent un certain nombre de traits cliniques : les deux pathologies apparaissent généralement entre 20 et 30 ans. Des symptômes dépressifs accompagnent fréquemment les poussées de psoriasis. Les symptômes psoriasiques et dépressifs s'aggravent en hiver et régressent sous l'effet de la lumière (UV dans le cas du psoriasis). Une étude a montré que le psoralène, utilisé dans le traitement du psoriasis, était susceptible de stimuler considérablement la sécrétion de mélatonine chez l'homme. Cette stimulation pourrait atténuer certains symptômes dans des cas de dépression sévère. La sécrétion de mélatonine pourrait également jouer un rôle dans le psoriasis : tout comme chez les sujets dépressifs, la sécrétion nocturne de mélatonine est effondrée chez les malades psoriasiques (*E.Souétre et coll., 1989*).

Après ces quelques définitions de la photothérapie nous allons étudier plus précisément sa principale application : la dépression saisonnière.

## ***III.2. DEPRESSIONS SAISONNIERES ET PHOTOTHERAPIE***

### **III.2.1. MATERIEL ET MODE D'EMPLOI**

Les sources de lumière utilisées actuellement consistent en un ensemble de tubes fluorescents disposés dans un boîtier recouvert d'un écran diffusant. Les tubes produisent une lumière blanche proche de celle de la lumière du jour. Tout le spectre doit être utilisé pour une efficacité maximale. Cependant, les UV et une grande partie des IR ne sont pas indispensables pour l'effet bénéfique de la lumière. Ils sont donc éliminés par l'utilisation de tubes lumineux spécifiques filtrant les rayons dangereux (*J.J.Pech*). Il existe des installations fournissant une intensité lumineuse de 2500 à 10000 lux. Le patient s'installe confortablement, le plus souvent assis, devant la lampe, les yeux ouverts.

Il n'est pas nécessaire de regarder sans arrêt la source lumineuse : quelques secondes, une fois par minute s'avèrent suffisantes. La distance de la lampe à laquelle doit se placer le patient pour obtenir l'intensité lumineuse désirée (par exemple 10000 lux) est indiquée par le fabricant ou peut être mesurée par un appareil approprié. Une étude multicentrique suisse effectuée chez des patients souffrant de SAD, ne montre quant à l'efficacité aucune dépendance du moment de la journée choisi pour le traitement ; ces résultats infirment des données plus anciennes. La durée d'exposition journalière doit être d'au moins trois heures pour une intensité de 2500 lux. En pratique, il convient de choisir le moment qui permet d'obtenir le maximum de compliance de la part du patient. La durée peut être réduite à 50 voire 20 minutes selon les auteurs avec une installation de 10000 lux (*E.Fiorini et coll., 1997*).

Les séances de photothérapie se pratiquent à l'hôpital dans les services psychiatriques ou chez le psychiatre en ville. Il est recommandé de poursuivre le traitement tout au long de la période probable de dépression. Le traitement par la luminothérapie peut être poursuivi à la maison. Certaines sociétés commercialisent divers appareils à lumière blanche qui diffèrent par le modèle, le confort visuel et la puissance (qui doit être spécifiquement réglée pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité). Il existe des lampadaires, des lampes de bureau, des modèles portables, des appliques et des plafonniers (cf annexes A, B, C). Diverses lampes frontales ont été mises au point. Le principe général est de poser sur la tête du patient un casque dont la visière est munie d'une lampe qui émet une intensité lumineuse modulable (en fonction de la sensibilité oculaire de chacun et de la durée d'exposition) en direction des yeux du patient. L'énergie est fournie par une batterie que le patient porte à la ceinture. Cette technique comporte plusieurs avantages. La distance entre la source lumineuse et les yeux du patient ne varie pas. Ce type d'administration permet au patient de vaquer à ces occupations habituelles, puisqu'il garde sa liberté de mouvements (cf annexe D). *I.McIntyre et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* prouvent que cette modalité thérapeutique est efficace, puisque la sécrétion de mélatonine est inhibée. Cette méthode a été employée avec succès par *R.Joffe et coll.* en 1993 (*in S.Sartori et coll., 1996*).

### III.2.2. RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les leaders d'opinion dans le domaine de la photothérapie, dont le professeur *A.Wirz-Justice (in Smithkline Beecham, 1996)*, recommandent de procéder de la manière suivante :

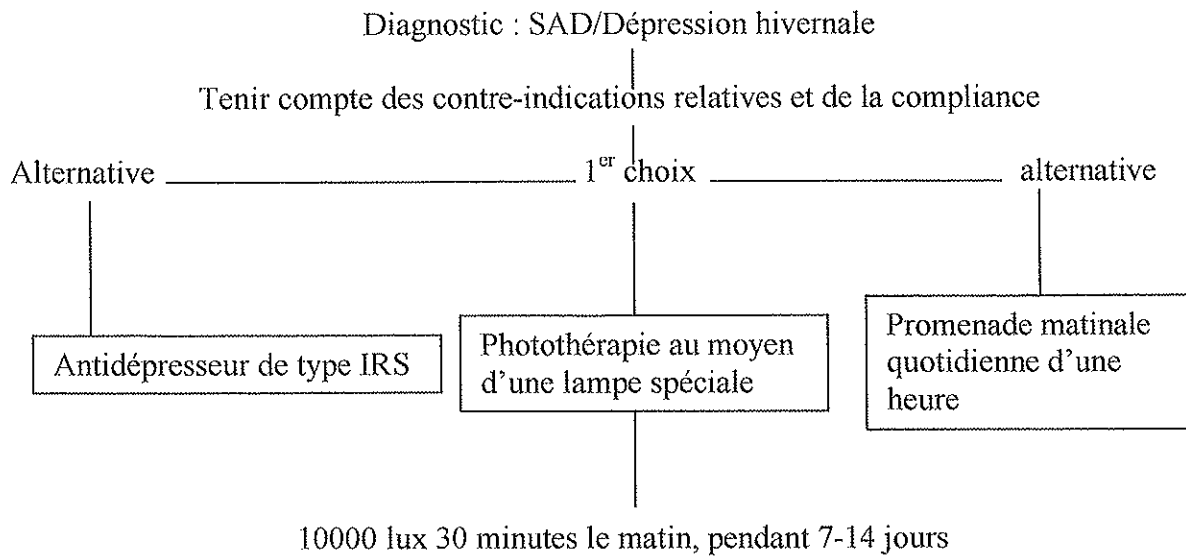


➤ La photothérapie est la méthode thérapeutique de premier choix. Cependant il faut s'assurer que le patient soit susceptible d'accueillir favorablement ce concept, qu'il soit disposé à y consacrer le temps nécessaire et qu'il ne présente pas de contre-indications relatives ;

➤ La photothérapie débute le matin au lever entre 7 et 8 h. L'important est de toujours respecter le même horaire. On recommande une lampe de 10000 lux de lumière blanche avec filtrage des UV. La distance correcte doit être respectée, car l'intensité de l'éclairage est inversement proportionnelle au carré de la distance entre la lampe et le patient. *D.Dawson et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)*, dans une étude très technique, montrent que pour une lumière émise strictement en face d'un patient, si celui-ci se situe exactement à 30 cm de la lampe, l'intensité lumineuse qu'il perçoit est de 20 % inférieure à celle émise par l'appareil. Pendant une à deux semaines, la séance quotidienne est de 30 minutes. Une fois par minute, environ, le patient devrait regarder directement la source lumineuse pendant quelques secondes. 60 à 80 % des patients souffrant de SAD répondent à ce traitement. En général, l'effet antidépresseur se manifeste en 3 à 7 jours. La photothérapie devrait être poursuivie en principe jusqu'au printemps. Lorsque le patient répond à la photothérapie matinale, il peut alors choisir s'il le désire un moment de la journée qui lui convient mieux. Lorsqu'un patient ne répond pas à la photothérapie, il est recommandé, après une à deux semaines, de prolonger les séances jusqu'à 60 minutes, ou encore, autre variante, de faire les séances le soir au lieu du matin. Lorsqu'un patient ne répond pas à la photothérapie après 3 à 4 semaines d'exposition, il convient de passer à un antidépresseur de type IRS. Lorsque la réponse n'est que partielle, un traitement combiné (lumière + IRS) est à prendre en compte.

➤ Les patients sujets à la dépression hivernale doivent-ils faire chaque automne de la photothérapie à titre préventif ? Certains patients font chaque année une dépression hivernale, alors que d'autres sont épargnés plusieurs années consécutives. Il y a de bons arguments aussi bien en faveur du traitement précoce (dès l'apparition des symptômes), que du traitement préventif.

Ces recommandations pratiques sont résumées par la figure XXVII.



- Réponse thérapeutique favorable : poursuite de la photothérapie jusqu'au printemps.
- Réponse thérapeutique partielle ou absence de réponse :
  - Augmenter la durée des séances de photothérapie jusqu'à 60 minutes, pendant 7-14 jours.

Réponse favorable : poursuite de la photothérapie jusqu'au printemps.

- Photothérapie le soir au lieu du matin, pendant 7-14 jours.

Réponse favorable : poursuite de la photothérapie jusqu'au printemps.

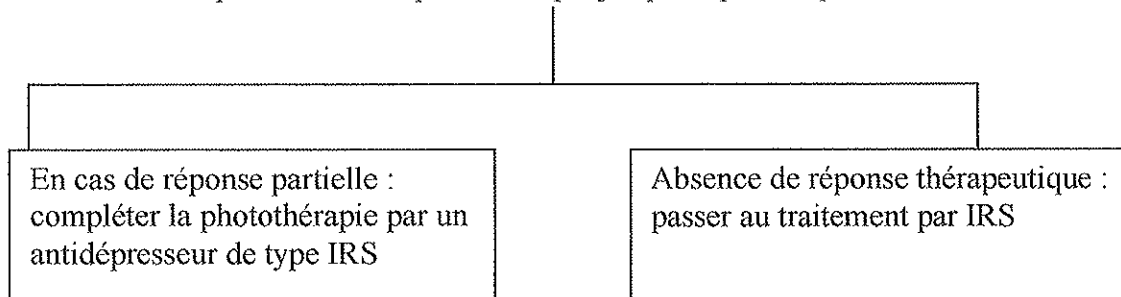


Figure XXVII : traitement de la dépression hivernale : conseils pratiques

### III.2.3. AUTRES TRAITEMENTS DU SAD

Les études actuellement disponibles indiquent que les antidépresseurs de type IRS sont les mieux adaptés au traitement de la dépression hivernale. Dans deux études randomisées, en double aveugle, les IRS ont été plus efficaces que le placebo, ce qui n'est pas le cas pour le moclobémide (IMAO-A). *Lingjaerde et coll. (1993, in lumphothérapie versus médicament)* ont comparé l'effet du moclobémide (Moclamine®) et de la lumière chez 879 patients souffrant de dépression hivernale récurrente. Un groupe de patients était traité par lumphothérapie (1500 lux, 2 h le matin), un autre par moclobémide et le troisième recevait un placebo. Leurs résultats montrent une amélioration marquée de l'état dépressif après une semaine de lumphothérapie. Avec le médicament, cette amélioration est moindre, avec peu de différence entre moclobémide et placebo. Une étude comparant un IRS (la fluoxétine) à la photothérapie (3000 lux par jour pendant 2 h) sur 31 femmes et 9 hommes a montré une efficacité comparable des deux méthodes. 70 % des patients qui ont reçu le médicament antidépresseur ont pu être considérés comme des répondeurs à 5 semaines (diminution de 50 % au moins du score total dans le Hamilton Depression Rating Scale). Dans le groupe de photothérapie, 86 % des patients ont pu être considérés à 5 semaines comme des répondeurs. A ce jour, le traitement combiné (lumière + IRS) n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. On ne dispose pas non plus d'études sur l'efficacité de la psychothérapie chez les patients souffrant de SAD (*Smithkline Beecham, 1996*).

Dans le cadre d'une hypothèse de dysfonctionnement sérotoninergique, *A. Wirz-Justice et coll. (in S.Sartori et coll., 1996)* rapportent le cas d'une patiente présentant une dépression saisonnière traitée alternativement par photothérapie et citalopram (Séropram®), un antidépresseur sérotoninergique. L'amélioration de la symptomatologie dépressive, selon l'échelle de Hamilton est similaire quel que soit le traitement. La lumphothérapie matinale avance et améliore le sommeil tandis que le citalopram le retarde et induit des réveils intermittents. Les deux types de traitement réduisent sélectivement la consommation d'aliments sucrés, parallèlement à l'amélioration de l'humeur, cela impliquant des mécanismes sérotoninergiques. Cependant la prise de citalopram donne plus d'effets secondaires et une réponse plus tardive (deux semaines de prise régulière de citalopram pour obtenir une amélioration, contre une semaine pour la photothérapie). C'est pourquoi, subjectivement, la patiente préfère la photothérapie.

Il semble que les antidépresseurs tricycliques soient moins efficaces et surtout moins bien tolérés dans les dépressions hivernales que dans les dépressions endogènes non saisonnières.

Par contre, des patients traités par la D-fenfluramine (Isoméride<sup>®</sup>), substance inhibant le recaptage de la sérotonine et favorisant la libération de la sérotonine des sites présynaptiques ont été complètement guéris avec des résultats semblables à ceux obtenus avec la lumbinothérapie (*M.Terman et coll., 1989, in lumbinothérapie versus médicaments*).

La chronothérapie proposée par *C.A.Czeisler et coll. (in D.Sechter et coll., 1985)* consiste à retarder systématiquement l'heure du coucher. On soumet le sujet à des journées de 27 h en reculant de 3 h chaque jour l'heure du coucher et celle du lever. Ce décalage quotidien des horaires est continué jusqu'à ce que l'endormissement se situe à l'heure choisie. On établit alors des journées standard de 24 h, le patient devant dorénavant maintenir très fixes ses horaires de sommeil.

D'après *M.F.Vecchierini (1997)*, le traitement par la lumière peut être adjuvant ou être utilisé seul. Dans ce dernier cas, le patient est exposé le matin à une lumière de 3000 lux et doit s'en protéger le soir. Des études montrent que la mélatonine donnée le soir, quelques heures avant l'endormissement, provoque rapidement une avance de l'heure du coucher. Ce bénéfice s'estompe très vite après l'arrêt du traitement, comme pour la photothérapie. La vitamine B12 (cyanocobalamine) à fortes doses est également efficace tant qu'elle est administrée. Elle créerait une avance de phase de la sécrétion de mélatonine, du rythme de la température et du rythme veille – sommeil.

### ***III.3. CONCLUSION***

Du point de vue thérapeutique, si l'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine a pu être évoquée, la photothérapie reste le traitement électif de la dépression saisonnière. Elle présente l'avantage d'une action prédominante sur les symptômes dits atypiques qui sont particulièrement accablants. Les effets secondaires rencontrés sont peu importants et s'atténuent ou disparaissent complètement après quelques séances.

La modalité des cures reste discutée.

Un consensus se dégage cependant sur les points suivants :

➤ L'augmentation de la puissance des écrans permet une diminution de la durée d'exposition. La vision directe de la source lumineuse n'est pas nécessaire, du fait de la

répartition des récepteurs impliqués en périphérie de la rétine et du myosis induit. Elle est déconseillée à cause d'éventuels retentissements rétinien. Il est recommandé 30 min à 10000 lux ;

- Les horaires matinaux semblent les plus appropriés et efficaces ;
- Au-delà d'un effet spécifique curatif, la lumière de forte intensité, notamment dans les pays septentrionaux, aurait un effet légèrement stimulant et apaisant ;
- Utiliser la lumière blanche, sans UV ni IR ;
- L'effet bénéfique est assez rapide et s'exprime en quelques jours contre deux à cinq semaines pour les antidépresseurs. Cependant les symptômes réapparaissent également rapidement à l'arrêt. Ce point justifie les traitements ambulatoires poursuivis durant la période d'expression du handicap.

Enfin, il ne faut pas oublier que l'intensité lumineuse délivrée par les écrans les plus performants restera toujours très inférieure à un éclairage extérieur par temps clair. Ainsi sous nos latitudes, des conseils d'hygiène de vie, notamment des promenades, ne sont pas sans intérêt. L'intensité lumineuse d'un jour d'hiver atteint au minimum 1000 lux le matin et passe à 3000 à 4000 lux à midi. Une promenade d'une heure par jour constitue donc une alternative thérapeutique possible (*E.Fiorini et coll., 1997*).

Une contribution originale du groupe de travail du professeur *A.Wirz-Justice* (*in Smithkline Beecham, 1996*) a montré qu'une promenade matinale d'une heure est aussi efficace contre la dépression hivernale qu'une séance de photothérapie d'une heure à 2500 lux. Le taux des répondeurs a été de 65 % pour les promeneurs et de 67 % pour la lumière artificielle. La promenade matinale a non seulement amélioré les symptômes dépressifs typiques, mais elle a aussi diminué l'envie caractéristique de sucreries au cours de la 2<sup>ème</sup> partie de la journée. Les médecins ne manqueront pas d'attirer l'attention de leurs patients SAD sur cette alternative thérapeutique simple et économique. Quel que soit le temps, la lumière des jours d'hiver suffit largement à dissiper rapidement la dépression hivernale. Mais cette alternative est à moduler en fonction de la faisabilité. La vie moderne, souvent citadine : « métro-boulot-dodo » ne permet pas toujours une promenade quotidienne d'une heure. De même, les personnes souffrant de SAD n'ont plus la force de sortir. Il leur est plus facile de passer 30 min à 1 heure devant une lampe de photothérapie, tout en poursuivant des activités comme la lecture...



DISCUSSION ET  
CONCLUSIONS

Le choix de ce sujet ne nous est pas venu instantanément. Cependant, dès le début nous avons envisagé de parler des rythmes biologiques parce que leur exploration nous paraît complémentaire à notre formation universitaire, et qu'ils ne sont pas abordés dans notre cursus. Le thème étant trop vaste, il a fallu trouver une application dans un domaine précis. La psychiatrie s'est imposée tout naturellement, au cours du premier stage de la 5<sup>ème</sup> année de Pharmacie Hospitalo-Universitaire, passé au sein d'un service psychiatrique.

Nous avons pensé développer la chronopharmacologie des médicaments psychotropes, mais cette technique est peu utilisée et ne semble plus d'actualité.

Sur le conseil de notre Directeur, nous nous sommes orientée vers l'étude de la photothérapie et des dépressions saisonnières, méthode thérapeutique fondée sur les rythmes biologiques. Cette idée avait déjà retenu notre attention à la suite d'un excellent reportage télévisé qui la présentait comme un traitement plein d'avenir.

Après avoir visité un pavillon hospitalier pratiquant la photothérapie, nous avons rencontré un laboratoire fabricant de lampes, ainsi que des pharmaciens proposant ce type de matériel à leur clientèle. Cette entrevue nous a encouragé à faire ce travail car nous avons pris conscience de la place importante du pharmacien dans l'application de cette méthode thérapeutique. Il est dispensateur de conseils, du suivi et fournisseur des appareils. Il engage son entière responsabilité pour l'efficacité et l'innocuité attendues du traitement.

Nous avons souhaité développer plus particulièrement trois parties : un rappel sur les rythmes biologiques pour bien comprendre le sujet, une comparaison de la désynchronisation des rythmes existant dans la dépression et la dépression saisonnière et enfin le traitement de ces dernières par la lumière.

Dans le chapitre I, nous avons vu les trois questions fondamentales de la biologie : où, comment, quand ? C'est à cette dernière que tente de répondre la chronobiologie. Les variations diurnes saisonnières ou menstruelles ont été décrites depuis longtemps, témoignant de l'influence du temps sur l'humeur. Nous avons caractérisé les rythmes biologiques à l'aide d'une fonction sinusoïdale (le cosinor) faisant intervenir les paramètres suivants : la période, l'acrophase, l'amplitude, le méso et le temps.

Les rythmes biologiques sont influencés par les horloges biologiques internes, dont la plus importante est certainement le noyau suprachiasmatique. Il reçoit les informations lumière – obscurité via des connexions nerveuses provenant de la rétine. Certains auteurs n'excluent pas l'existence d'autres oscillateurs, comme la glande pinéale. Une horloge biologique doit être capable d'osciller suivant une période de 24 h sans recevoir d'information temporelle et de conserver cette périodicité de façon stable ; elle doit aussi pouvoir être remise à l'heure et être

ajustée. Ces horloges biologiques sont synchronisées avec l'environnement grâce à des synchroniseurs externes dont le plus important pour l'homme est de nature socio-écologique. Le but est d'assurer l'harmonie entre l'extérieur et l'intérieur et l'équilibre entre la stabilité et l'adaptation.

Cependant, en l'absence de synchroniseurs externes, durant une période supérieure à 15 jours, nous avons noté l'apparition d'un oscillateur faible (rythme veille – sommeil) qui se désynchronise (période = 35 h) et d'un fort (température, sommeil paradoxal, cortisol) qui maintient une périodicité voisine de 25 h.

Un des principaux intérêts de la connaissance des rythmes biologiques est la chronopharmacologie avec la chronocinétique, la chronesthésie et la chronergie des médicaments. Elle nous amène directement à la chronothérapie dont le rôle est de répondre à une question fondamentale que tous les patients ont un jour posé à leur médecin ou pharmacien : « à quelle heure dois-je prendre mon médicament ? ». En effet, même si l'idée du facteur temps n'est pas nouvelle, il faudra attendre les années 1950 pour que la chronobiologie détrône le modèle homéostatique, reconnu à ce jour comme totalement dépassé.

La prise en compte de la dimension temporelle de l'individu n'est pas encore rentrée dans les habitudes de la clinique psychiatrique. Pourtant le recours à des techniques de manipulation des rythmes circadiens n'est pas à négliger dans l'arsenal thérapeutique futur et actuel puisque le pourcentage de patients répondeurs aux antidépresseurs n'est que de 60 %. Il devrait être plus large dans les indications où leur efficacité a été démontrée. L'invention de l'électricité a dégagé nos activités quotidiennes ou saisonnières de l'influence du soleil ; les longs courriers aériens nous ont conduit à veiller ou dormir à contretemps du jour ou de la saison précédents ; le travail posté a inversé ou modifié les horaires de sommeil sans tenir compte du jour ou de la nuit. L'intérêt de pouvoir imposer aux rythmes une périodicité différente de la physiologie permet le traitement de certaines maladies caractérisées par une désynchronisation. C'est le cas de la dépression saisonnière. Elle fait l'objet du chapitre II.

Cette dernière est caractérisée par un retard de phase des rythmes de nombreuses hormones et catécholamines, ainsi que par une augmentation du sommeil total ; ceci à la différence de la dépression qui est plutôt caractérisée par une avance de phase, une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, ainsi qu'un réveil matinal précoce. Il est difficile de donner trop de détails car la différenciation entre dépression et SAD n'est pas toujours mentionnée par les auteurs. Les modifications des synchroniseurs ne permettent pas de savoir si elles sont une cause ou une conséquence de la dépression. La sérotonine est impliquée dans



les troubles de l'humeur, et régule l'appétence pour les hydrates de carbone. Les interrelations très étroites qui existent entre les différents axes font qu'il est difficile d'envisager une anomalie isolée, mais plutôt une cascade de phénomènes. Il est probable qu'il n'y a pas de dérèglement unique pour tous les déprimés, mais des anomalies diverses associées pouvant prendre des visages différents selon l'amplitude et le sens des décalages.

*E.Souète* a défini trois modèles chronobiologiques de la dépression, reposant tous sur la théorie d'une désynchronisation :

- Modèle de coïncidence interne : il faut avancer l'oscillateur faible ;
- Modèle de coïncidence externe : fondé sur l'existence de temps de moindre résistance ;
- Troisième modèle : il faut renforcer le couplage horloge – environnement.

Un regain d'intérêt concernant l'influence des saisons réapparaît avec les troubles affectifs saisonniers sur un sujet riche en symboles culturels tels que la lumière, le soleil, ou l'hibernation ; bien qu'encore discuté en tant que catégorie nosographique distincte, le SAD est accepté dans sa spécificité clinique. C'est une dépression qui se caractérise par une apparition récurrente durant l'automne et qui disparaît spontanément au printemps. Les patients atteints de cette affection décrivent une symptomatologie particulière : hypersomnie, boulimie sucrée, prise de poids. D'autres symptômes peuvent être associés : asthénie, ralentissement psychomoteur, tristesse, baisse de la libido, anxiété... Néanmoins, le retentissement social de ces dépressions est modéré et les tentatives de suicide rares.

Les dépressions saisonnières touchent principalement les jeunes femmes : ne pourrait-il pas ainsi renvoyer à une adaptation ancestrale visant à éviter les naissances avant l'hiver, saison défavorable au développement du nouveau né ? Les femmes sont aussi beaucoup plus attentive à leur santé et sont plus demandeuses de soins. La fréquence semble être plus importante à mesure que le lieu de résidence s'éloigne de l'équateur, mais l'intensification des symptômes n'est pas forcément linéaire.

Un des traitements spécifiques est la lumière ; il a été développé dans le chapitre III.

Le mécanisme de la photothérapie est difficile à affirmer. Plusieurs facteurs paraissent entrer en compte :

- L'effet placebo : les sujets ne peuvent être aveugles à leur traitement et les conditions environnementales sont difficilement maîtrisables. Les défenseurs de la méthode indiquent que les taux de réponse placebo rapportés lors de traitement par antidépresseurs sont inférieurs à la réponse thérapeutique obtenue par photothérapie ;
- La suppression de la sécrétion de la mélatonine : même si ce fut le facteur déclenchant de la recherche du traitement des dépressions saisonnières par la lumière, aucune étude n'a mis

en évidence de relation entre une possible diminution de la sécrétion de la mélatonine et l'effet thérapeutique. En effet, la suppression pharmacologique de la sécrétion de la mélatonine ne s'avère pas antidépressive et l'administration de mélatonine n'annule pas l'effet antidépresseur de la lumière ;

- Le trouble du rythme circadien : la photothérapie induirait en 2 à 3 jours une resynchronisation des oscillateurs endogènes ;
- La privation de sommeil : elle constitue en soi un outil thérapeutique de certaines dépressions.

Malgré l'absence de consensus sur les mécanismes d'action les équipes s'accordent à souligner l'efficacité thérapeutique de la lumière brillante.

Les consignes thérapeutiques actuelles concernent :

- La disposition : pour que la thérapie soit efficace, il faut que toute la rétine soit exposée à la source lumineuse. Les yeux du patient doivent être à une distance conforme à la prescription du médecin ;
- La luminosité : au moins 2500 lux, jusqu'à 10000 lux, selon l'objectif thérapeutique. La luminosité est mesurée au niveau des yeux. Le spectre est complet, sans UV ni IR ;
- Les heures de la journée : en fonction de l'objectif thérapeutique, il convient d'appliquer le traitement très tôt le matin pour le SAD, et plutôt le soir pour le traitement des troubles du sommeil liés à l'âge. En ce qui concerne les troubles du rythme circadien, l'application matinale provoque un déplacement du rythme en arrière et un traitement en soirée, un déplacement vers l'avant ;
- Le dosage : de 30 min à 2 h par jour durant toute la phase photoécourtée ;
- Le temps de latence : 3 à 7 jours.

Cependant, rester devant une lampe pendant près d'une heure à des horaires réguliers nécessite une organisation difficilement compatible avec une vie familiale et professionnelle bien remplie.

Les séances de photothérapie peuvent se faire à l'hôpital ou en centre spécialisé. Certains centres, après une phase de traitement sur place, mettent à la disposition des patients des lampes en location jusqu'à 4 semaines et si l'essai est concluant le patient peut acquérir l'appareil. D'autres ne font payer que le prix d'une consultation ; les frais peuvent être pris en charge par la dotation publique si c'est un hôpital ou par les frais généraux si c'est un établissement privé. La photothérapie peut aussi être proposée à titre gracieux si le patient entre dans un protocole de recherche.

Il paraît donc intéressant et important de développer les soins en ambulatoire afin de rendre ce traitement compatible avec la vie moderne.

Le champ d'activité professionnel du pharmacien (*France. Ministère de la solidarité, de la santé et de la protection sociale, 1990*) indique dans l'alinéa 14 que les articles ou les accessoires utilisés dans l'application d'un traitement médical ou dans l'administration des médicaments peuvent être conseillés, dispensés et vendus dans les officines.

Les lampes vendues en pharmacie sont classées comme dispositif médical (DM), ce qui n'est pas toujours le cas pour celles que nous pouvons acheter librement. On distingue quatre classes de DM suivant la durée de contact avec le patient, le degré du caractère invasif, et le caractère actif ou non. Les lampes de photothérapie font partie de la classe II a. Pour cette classe, l'obtention du marquage CE nécessite l'approbation par un organisme notifié du système d'assurance qualité de la production. Malheureusement les lampes ne sont pas inscrites au TIPS (Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires) et ne sont donc pas remboursées par le système d'assurance maladie en France contrairement à l'Allemagne, la Suisse, le Canada, ou les Etats-Unis. Il est cependant possible de saisir la commission de secours de la caisse de l'assuré. Il convient d'adjoindre une prescription médicale détaillée, un devis et une situation financière de l'assuré. Elle pourra rendre un avis négatif ou positif (partiel ou total).

Les lampes de photothérapie ne font pas partie du monopôle du pharmacien. Il est regrettable que des lampes de photothérapie soient maintenant disponibles en grande surface. Certains fabricants n'hésitent pas à vanter les mérites de leurs lampes pour un éclairage quotidien, en dehors d'un traitement. L'exposition à des lumières de forte intensité à tort et à travers, hors évaluation médicale, risque fort de disqualifier définitivement cette thérapie reléguée au rang de nouveau gadget. Pourtant les effets chez l'animal sont indéniables (*S.Royant-Parola, 2000*).

Actuellement la séance standard est une luminothérapie de 2 h à 2500 lux ou de 30 à 40 min à 10000 lux. Si au bout d'une semaine, les résultats sont insuffisants, il convient de changer l'heure du traitement dans la journée et d'en augmenter la durée quotidienne pendant la seconde semaine. Si après la luminothérapie, les troubles reviennent, le traitement peut être répété et éventuellement appliqué plus longtemps.

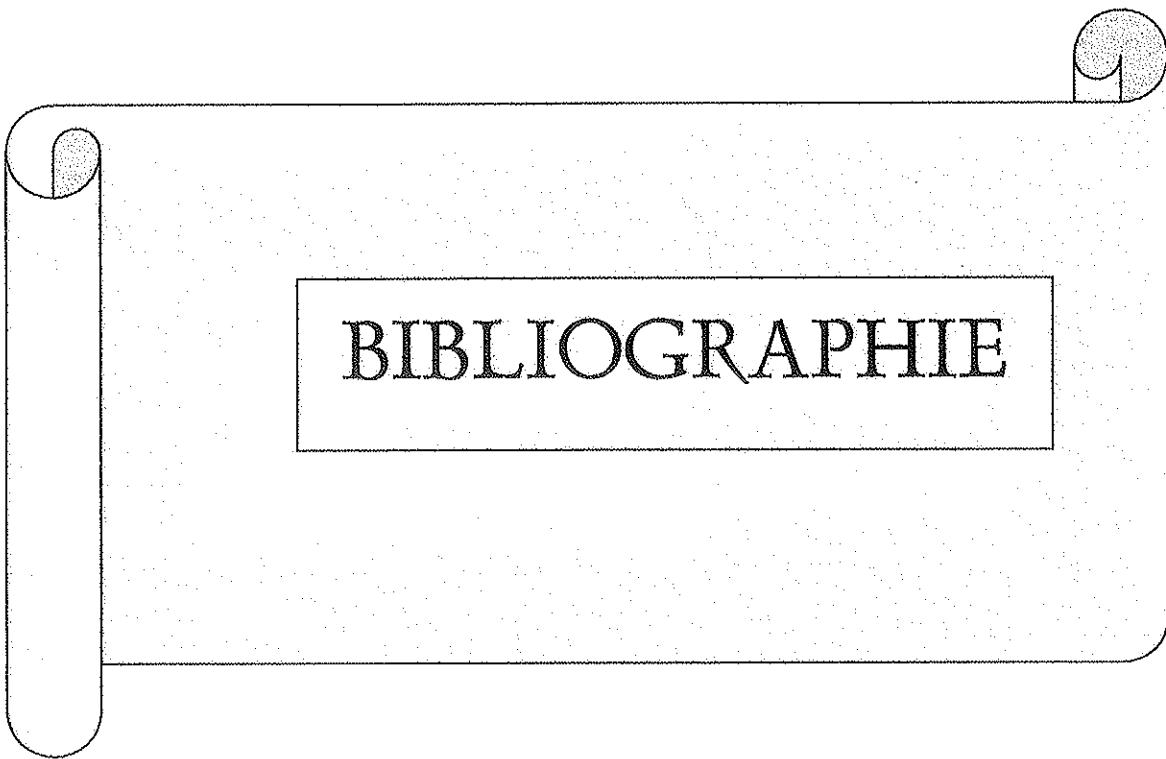
Si aucune amélioration n'apparaît au bout de 4 semaines d'utilisation correcte, il faut en conclure que le patient ne réagit pas au traitement et que d'autres mesures thérapeutiques sont à envisager. On peut adjoindre un antidépresseur de type IRS, mais les effets bénéfiques seront plus tardifs et les effets secondaires plus nombreux. En dernier recours, nous pouvons

proposer une promenade quotidienne d'une heure. La photothérapie n'est pas encore reconnue en France comme traitement à part entière des dépressions saisonnières contrairement à d'autres pays où la reconnaissance s'est faite au travers d'un consensus entre experts (les Guidelines au Canada).

En raison de la relative facilité d'emploi et d'absence d'effets secondaires importants, c'est un moyen thérapeutique intéressant chez la personne âgée et démente. Il est en investigation comme alternative thérapeutique pour un certain nombre d'autres indications. Toutefois les schémas thérapeutiques font encore défaut. En augmentant progressivement la dose, on peut remédier aux effets secondaires (maux de tête, irritation des yeux, regain de dynamisme).

D'une manière générale, il est souhaitable de soumettre tous les patients au préalable à un examen ophtalmologique afin de détecter rétinopathie, uvéite, glaucome, cataracte. Il est déconseillé de poursuivre un traitement photosensibilisant, ou la prise de lithium.

La photothérapie offre une solution tout à fait innovatrice et originale, qui a déjà fait ses preuves dans le traitement des troubles saisonniers et dans le traitement des troubles des rythmes circadiens. Actuellement, on peut estimer que les questions qui se posent par rapport au SAD et à la photothérapie sont plus nombreuses que les réponses et ce terrain représente une porte ouverte sur de nouvelles perspectives et sur autant de recherches.



**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 ALLAIN H.  
Apport biologique et physiopathologique  
Neuropsy, 1995 ; n° spécial (décembre) : 24-30.
- 2 ANSSEAU M.  
Dépressions brèves récurrentes  
La Revue du Praticien, 1997 ; 47 (17) : 1904-1906.
- 3 ANSSEAU M. ; LEGROS J.J.  
Tests neuro-endocriniens en psychiatrie : 35-43  
In MENDLEWICZ J.  
Acquisitions en psychiatrie biologique  
Paris : Masson, 1992 ; 140 p.
- 4 ANONYME  
Luminothérapie versus médicaments  
Document non publié.
- 5 ATTAR-LEVY D.  
Les dépressions saisonnières  
Chapitre 6 : 117-134  
In FELINE A. ; HARDY P. ; DEBONIS M.  
La dépression, étude  
Paris : Masson, 1990 ; 297 p.
- 6 ATTAR-LEVY D.  
Photothérapie  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale.Psychiatrie, 1991 ; t. 6 : 37871 A 10.
- 7 ATTAR-LEVY D.  
Dépressions saisonnières  
La Revue du Praticien, 1997 ; 47 (17) : 1899-1903.
- 8 ATTAR-LEVY D. ; HARDY P. ; FELINE A.  
Les dépressions saisonnières  
Entretiens de Bichat, Pitié Salpêtrière.Médecine, 1989 : 205-209.
- 9 ATTAR-LEVY D. ; LESUR A. ; LEMPERIERE T.  
Les troubles affectifs saisonniers, une nouvelle catégorie clinique  
La Presse Médicale, 1990 ; 19 (10) : 465-470.
- 10 AUBIN H.J.  
Psychopathologie et polygraphie du sommeil : données actuelles  
Psychiatrie Française, 1990 ; 21 (1) : 36-45.
- 11 AVERY D.H.  
A turning point for Seasonal Affective Disorder and light therapy research  
Archives of General Psychiatry, 1998 ; 55 [10] : 863-864.

- 12 BEAUFILS B.  
Neuro-endocrinologie de la dépression  
Chapitre 10 : 196-218  
In FELINE A. ; HARDY P. ; DEBONIS M.  
La dépression, étude  
Paris : Masson, 1990 ; 297 p.
- 13 BICK P.A.  
Seasonal major affective disorder  
American Journal of Psychiatry, 1986 ; 143 (1) : 90-91.
- 14 BLEHAR M.C. ; ROSENTHAL N.E.  
Seasonal affective disorders and phototherapy : report of a national institute of mental health-sponsored workshop  
Archives of General Psychiatry, 1989 ; 46 [5] : 469-474.
- 15 BOYCE P. ; PARKER G.  
Seasonal Affective Disorder in the southern hemisphere  
American Journal of Psychiatry, 1988 ; 145 (1) : 96-99.
- 16 BRUGUEROLLE B.  
Chronopharmacologie  
Paris : Ellipses, 1984 ; 158 p  
(Les grands médicaments).
- 17 CABUT S. ; SOUCCAR T. ; RATEL H.  
Ces pilules interdites  
Sciences et Avenirs, 2000 ; 640 : 43-54.
- 18 CHANDEZON E., née BILLIERES  
Dépression et antidépresseurs : chronobiologie et chronopharmacologie  
Diplôme d'état de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie  
Université d'Auvergne Clermont I, 05/01/1993.
- 19 COLONNA L.  
Pour la pratique  
La Revue du Praticien, 1997 ; 47 (17) : 1922-1924.
- 20 COUDERT P. ; DELEUSE M.F. ; CHANDEZON E. et coll.  
Chronothérapie des dépressions  
Actualités Pharmaceutiques, 1993 ; 313 : 61-64.
- 21 DANTCHEV N. ; ALLILAIRE J.F.  
Chronobiologie et chronopsychologie de la dépression  
Entretiens de Bichat, Pitié Salpêtrière.Médecine, 1993 ; 175-179.
- 22 DARGENT C.  
Trouble affectif saisonnier et photothérapie  
Liège : CHU, service de neurologie ; document interne non publié.

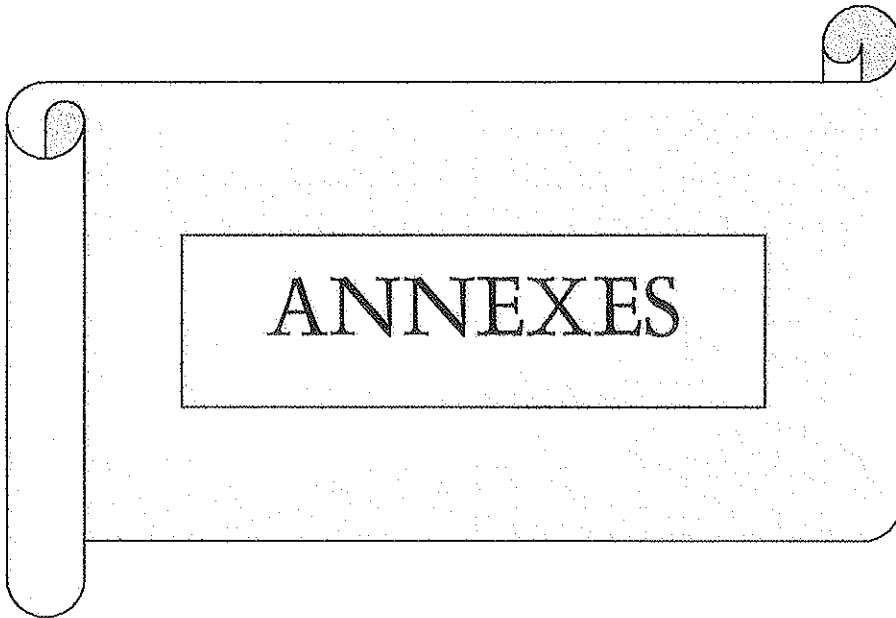
- 23 EASTMAN C.I. ; YOUNG M.A. ; FOGG L.F. et coll.  
Bright light treatment of winter depression : a placebo controlled trial  
Archives of General Psychiatry, 1998 ; 55 [10] : 883-889.
- 24 FIORINI E. ; GUNTEN A.V. ; KÜNG A.  
Photothérapie et personne âgée : une brève revue pour le praticien  
Médecine et Hygiène, 1997 ; 55 [10] : 1282-1286.
- 25 FORET J. ; KEROMES A. ; BENOIT O.  
Effets de la lumière forte sur la vigilance et les performances  
Créteil : faculté de médecine ; document interne non publié.
- 26 FRANCE.MINISTERE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA  
PROTECTION SOCIALE  
Arrêté du 19 mars 1990 fixant la liste prévue au deuxième alinéa de l'article L. 569 du code  
de la santé publique  
In Journal Officiel de la République Française, 29 mars 1990 : 3833.
- 27 GARMA L.  
Le médecin se penche sur l'homme endormi : contraste éveil – sommeil – insomnie  
Psychiatrie Française, 1990 ; 21 (1) : 8-30.
- 28 JAMES S.P. ; WEHR T.A. ; SACK D.A. et coll.  
Treatment of Seasonal Affective Disorder with light in the evening  
British Journal of Psychiatry, 1985 ; 147 : 424-428.
- 29 KASPER S. ; WEHR T.A. ; BARTKO J.J. et coll.  
Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior  
Archives of General Psychiatry, 1989 ; 46 [9] : 823-833.
- 30 LEMOINE P.  
Dépressions saisonnières  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale.Psychiatrie, 1995 ; t. 1 : 37110 A 11.
- 31 LEMOINE P. ; MOURET J.  
Chronosémiologie de la dépression  
Psychiatrie Française, 1990 ; 21 (1) : 49-55.
- 32 LESUR A.  
La photothérapie dans la dépression  
La Revue du Praticien, 1990 a ; 40 (18) : 1675-1676.
- 33 LESUR A.  
La photothérapie : indications et mécanisme d'action  
Entretiens de Bichat, Pitié Salpêtrière.Médecine, 1990 b : 211-215.
- 34 LESUR A.  
Photothérapie : ses indications aujourd'hui  
Actualités Pharmaceutiques, 1991 ; 283 : 44-48.



- 35 LESUR A.  
Dépressions saisonnières hivernales : mythes et réalité  
Neuropsy, 2000 ; 15 (1) : 20-24.
- 36 LEWY A.J. ; BAUER V.K. ; CUTLER N.L. et coll.  
Morning vs evening light treatment of patients with winter depression  
Archives of General Psychiatry, 1998 ; 55 [10] : 890-896.
- 37 LINKOWSKI P.  
Tests neuroendocriniens en psychopathologie : 165-179  
In MENDLEWICZ J.  
Manuel de psychiatrie biologique  
Paris : Masson, 1987 ; 252 p.
- 38 MENDLEWICZ J.  
Chronobiologie des syndromes dépressifs : 73-82  
In MENDLEWICZ J.  
Manuel de psychiatrie biologique  
Paris : Masson, 1987 ; 252 p.
- 39 MUELLER P.S.  
Light therapy and the Seasonal Affective Disorder  
Archives of General Psychiatry, 1989 ; 46 [2] : 194-195.
- 40 MUELLER P.S. ; DAVIES R.K.  
Seasonal Affective Disorder : Seasonal Energy Syndrome ?  
Archives of General Psychiatry, 1986 ; 43 [2] : 188-189.
- 41 PECH J.J.  
La pratique de la photothérapie, effets et contre-indications, les applications reconnues, les voies de recherche  
Toulouse ; document technique non publié.
- 42 POIRRIER R.  
Sommeil, neuropsychiatrie et troubles des rythmes circadiens  
Liège : CHU, service de neurologie ; document interne non publié.
- 43 REINBERG A.  
Chronobiologie et chronopharmacologie : concepts et définitions  
Pathologie et Biologie, 1987 ; 35 (6) : 909-916.
- 44 REINBERG A.  
Les rythmes biologiques : le point des connaissances actuelles  
Paris : Presses Universitaires de France, 1993 ; 127 p  
(Que sais-je ?).
- 45 REINBERG A.  
Les rythmes biologiques : mode d'emploi  
Paris : Flammarion, 1994 ; 170 p.

- 46 REINBERG A.E. ; LABRECQUE G. ; SMOLENSKI M.H.  
Chronobiologie et chronothérapie : heure optimale d'administration des médicaments  
Paris : Flammarion, 1991 ; 201 p  
(Médecine-sciences).
- 47 REME C. ; TERMAN M. ; WIRZ-JUSTICE A.  
Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanisms involved in the pathogenesis of  
winter depression ?  
Archives of General Psychiatry, 1990 ; 47 [9] : 878-880.
- 48 ROSENTHAL N.E. ; SACK D.A. ; GILLIN J.C. et coll.  
Seasonal Affective Disorder : a description of the syndrome and preliminary findings with  
light therapy  
Archives of General Psychiatry, 1984 ; 41 [1] : 72-80.
- 49 ROSENTHAL N.E. ; SACK D.A. ; CARPENTER C.J. et coll.  
Antidepressant effects of light in SAD  
American Journal of Psychiatry, 1985 ; 142 (2) : 163-170.
- 50 ROYANT-PAROLA S.  
Le psychiatre et monsieur Jourdain  
Neuropsychy, 2000 ; 15 (1) : 5-6.
- 51 SACK R.L. ; LEWY A.J. ; WHITE D.M. et coll.  
Morning vs evening light treatment for winter depression  
Archives of General Psychiatry, 1990 ; 47 [4] : 343-351.
- 52 SARTORI S. ; POIRRIER R.  
Syndrome affectif saisonnier et photothérapie : concepts théoriques et application clinique  
L'Encéphale, 1996 ; XXII : 7-16.
- 53 SCLAFER J.  
Dossier mélatonine : pas de miracle en vue, mais à prendre au sérieux  
Prescrire : la revue, 1998 ; 185 (18) : 445-455.
- 54 SECHTER D., POIREL C.  
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française, LXXXIIIème session, Besançon  
Chronobiologie et psychiatrie  
Masson, 24-28 juin 1985 ; 226 p.
- 55 SECHTER D. ; BONIN B. ; FRANCOIS T.  
Apports de la chronobiologie à la psychiatrie  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale.Psychiatrie, 1996 ; 37040 A 15.
- 56 SMITHKLINE BEECHAM Pharmaceutical  
Dépression hivernale  
Déroxat flash, 1996 ; novembre.

- 57 SOUETRE E.  
Chronobiologie et psychiatrie : rythmes circadiens et dépression  
Le Concours Médical, 1986 ; 108 (36) : 3001-3011.
- 58 SOUETRE E. ; ROSENTHAL N.E. ; KASPER S. et coll.  
Effets de la lumière sur les syndromes dépressifs  
La Presse Médicale, 1989 ; 18 (2) : 53-54.
- 59 THOMPSON C. ; CHILDS P.A. ; MARTIN N.J. et coll.  
Effects of morning phototherapy on circadian markers in Seasonal Affective Disorder  
British Journal of Psychiatry, 1997 ; 170 [5] : 431-435.
- 60 TOUITOU Y. ; SELMAOUI B. ; ZHAO Z.Y. et coll.  
Mélatonine et rythmes biologiques : quelques aspects en physiopathologie humaine  
Annales Pharmaceutiques Françaises, 1996 ; 54 (6) : 241-250.
- 61 VANDEL P. ; BOITEUX J. ; SECHTER D.  
Rythmes biologiques et syndromes psychiatriques  
La Revue du Praticien, 1997 ; 47 (17) : 1878-1883.
- 62 VECCHIERINI M.F.  
Le guide du sommeil  
Montrouge : John Libbey eurotext, 1997 ; 170 p  
(Pathologie-science-formation).
- 63 VIDGRAIN-RIBREAU B.  
Troubles affectifs saisonniers et photothérapie : une revue de la littérature  
Doctorat en médecine  
Faculté de médecine de Tours, 19/05/1994.
- 64 VIOT-BLANC V.  
Organisation des rythmes biologiques dans la dépression  
Neurology, 2000 ; 15 (1) : 7-18.
- 65 WIRZ-JUSTICE A. ; GRAW P. ; KRÄUCHI K. et coll.  
Light therapy in Seasonal Affective Disorder is independant of time of day or circadian phase  
Archives of General Psychiatry, 1993 ; 50 [1] : 929-937.

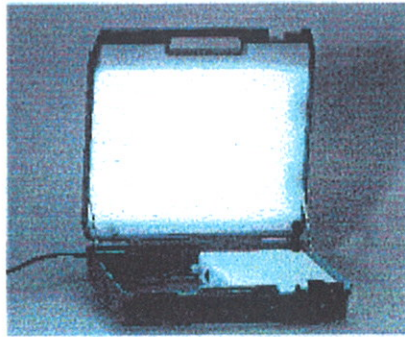


## A. LAMPES SCHREDER



### Appareil de Luminothérapie

Nos produits sont conformes aux directives européennes 93/42/EEC relatives à la fabrication de produits médicaux.



#### Spécifications techniques:

Fabrication:	SMS
Type d'appareil:	Lumino-case
Tension nominale:	230V
Fréquence nominale:	50 - 60 Hz
Puissance consommée:	72 W
Rendement lumineux:	5800 lm à 72 W
Eclairage:	10000 lux à 40 cm 5000 lux à 70 cm 2500 lux à 100 cm
Lampes:	2 x PL-L 36/21
Dimensions (L x H x l)	44 x 37 x 12 cm

#### Classification:

Type de protection:	classe de protection I
Protection contre le choc électrique:	type B
Protection contre l'humidité:	exécution fermée, IP 20
Classification:	Classe IIa.
Mode de service:	Discontinuu

## 1. Les indications

Le Lumino-case est un appareil dont l'efficacité lumineuse est reconnue par les médecins spécialisés dans le traitement de la dépression saisonnière, de ses formes subsyndromales, des troubles circadiens du sommeil, ainsi que des troubles généraux du rythme circadien. Cette forme de thérapie, qui n'agit que par les yeux, est également appliquée avec fruit pour renforcer le système immunitaire et les conséquences du travail en équipe.

La lumière d'une puissance de 2500 lux min., qui est nécessaire à la réussite du traitement, est produite par des lampes comportant toutes les couleurs de la lumière blanche et simulant donc bien la lumière du jour. Les rayons U.V. indésirables sont filtrés par la vitre avant.

Des ballasts électroniques évitent le scintillement des lampes et protègent ainsi les yeux. Ils permettent en outre d'économiser 30% environ de l'énergie et allongent la durée de vie des lampes jusqu'à 50%.

## 2. La mise en service

Le Lumino-case se présente sous la forme d'un appareil de table. Choisissez donc une surface stable et plane pour le poser.

L'appareil est muni d'un câble d'alimentation de 2 m de long pourvu d'une fiche de sécurité DIN 49441 moulée et d'une fiche d'allonge femelle européenne DIN 49457.

Avant la mise en service, il est indispensable de mettre l'interrupteur, qui se trouve à l'arrière du boîtier, sur la position « 0 ». Reliez ensuite la fiche d'allonge femelle dans la fiche mâle IEC, qui se trouve au dos du boîtier. Branchez enfin la fiche de sécurité dans une prise de sécurité agréée pour la puissance de l'appareil, puis allumez l'appareil en mettant l'interrupteur sur la position « 1 ».

## 3. La responsabilité du fabricant

En tant que fabricant, nous ne pouvons assumer la responsabilité de la sécurité, de la fiabilité et de la puissance de l'appareil que si:

- toutes les modifications ou réparations effectuées sur l'appareil ont été réalisées par un personnel autorisé par nous;
- l'installation électrique de la pièce dans laquelle l'appareil va être utilisé répond aux critères de la norme VDE 0107 et
- l'appareil est utilisé conformément aux instructions du mode d'emploi et à l'indication médicale définie pour chaque cas individuel.

Sur demande, le personnel qualifié de l'utilisateur peut obtenir auprès du fabricant ou du distributeur des schémas de connexion, des listes de pièces détachées et d'autres documents.

## 4. L'utilisation

- Disposition:** il est important pour la réussite du traitement de respecter la distance recommandée pour l'illumination de la rétine. Une distance de 80 à 90 cm devrait être observée entre les yeux et l'appareil.
- Intensité lumineuse:** 2500 lux min., 10000 lux max., mesurés à la distance recommandée par rapport aux yeux.
- Heure du jour:** selon l'objectif poursuivi, on prévoira une exposition le plus tôt possible dans la journée pour traiter la dépression saisonnière et une application en soirée pour le traitement des troubles du sommeil en rapport avec l'âge.
- Pour le traitement des troubles circadiens (travail en équipe, Jet - Lag), une application le matin avance le rythme circadien, tandis qu'une application en soirée le retarde.
- Dosage:** De 30 minutes (à 10000 lux) à 2 heures (à 2500 lux) par jour pendant toute la période de court ensoleillement (automne/hiver) et au minimum:
- une fois par jour pendant 1 semaine en traitement d'attaque et
  - 2 à 3 fois par semaine pendant 3 à 4 semaines en traitement d'entretien.
- Il n'est pas indispensable de regarder la lumière en permanence. Il suffit de fixer directement la lumière une fois par minute.
- Période de latence:** 3 à 7 jours.

Ces indications ne sont données qu'en guise d'orientation. La durée de la luminothérapie doit être déterminée et prescrite pour chaque cas particulier par le médecin traitant en fonction de l'efficacité observée.

## 5. Le transport

L'appareil est muni en surface d'une poignée qui permet de le transporter.

## 6. L'entretien

Le Lumino-case ne demande aucun entretien. Les tubes d'éclairage ont une durée de vie moyenne de 8000 heures.

Afin de garantir une distribution régulière de la luminosité, tous les tubes devraient être remplacés en même temps.

## 7. Le nettoyage et la désinfection

Il est nécessaire de débrancher l'appareil du réseau avant de le nettoyer. On attendra que l'appareil soit froid avant de le nettoyer avec un chiffon sec ou légèrement humide.

Aucun produit de nettoyage ou autre agent abrasif ne peut être utilisé. Pour la désinfection du système, nous recommandons l'utilisation d'un chiffon légèrement humidifié à l'aide d'un alcool désinfectant.

## 8. Le remplacement des lampes

Les lampes ne peuvent être remplacées que par un personnel spécialisé et agréé par le fabricant ou le distributeur.

- 8.1. Avant de remplacer les tubes, il est indispensable d'éteindre l'appareil et de retirer la fiche de la prise de courant.
- 8.2. Desserrez les vis extérieures qui se trouvent dans le boîtier et retirez-les.
- 8.3. Posez la plaque opaline avec soin sur sa face arrière.
- 8.4. Vous avez à présent accès aux tubes et vous pouvez les changer.
- 8.5. Ouvrez le support de tube supérieur et faites sortir les tubes défectueux de leur base.
- 8.6. Remplacez-les par des tubes de remplacement de même type en les introduisant tout droit dans la base jusqu'au moment où s'ils s'encliquettent, puis reverrouillez les deux supports de tube.
- 8.7. Le remontage se fait dans l'ordre inverse.



**SCHREDER S.A.**

48, rue Gilles Magnée

B-4430 ANS BELGIQUE

☎ : 00 32 4 246.66.11

Fax : 00 32 4 263.88.19

[www.luminotherapie.com](http://www.luminotherapie.com) und [www.medicalux.com](http://www.medicalux.com)

[pmiller@luminotherapie.com](mailto:pmiller@luminotherapie.com)



## B. BIOLAMP

### MODE D'EMPLOI DE LA BIOLAMP

#### Mise en marche :

Un boîtier électronique permet l'éclairage de la lampe en appuyant sur "1", on l'éteint en appuyant sur "0".

Une coupure de l'alimentation se fait automatiquement au bout d'une demi-heure.

On peut remettre en marche grâce à l'interrupteur.

Un comptage du temps d'exposition s'affiche en heure et 1/100 ème d'heure :

0,25 = 15 mn

0,50 = 30 mn etc...

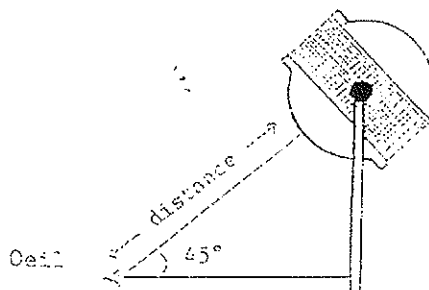
Une remise à zéro du compteur se fera par le médecin en introduisant un objet pointu (genre épingle) dans le trou à l'arrière du boîtier.

#### Position par rapport à la lampe :

Le pied est réglable en hauteur : la partie supérieure chromée venant coulisser dans la partie inférieure peinte en noir. On peut alors bloquer grâce à un bouton moleté. La source lumineuse peut être orientée grâce à deux boutons moletés de chaque côté de la vasque.

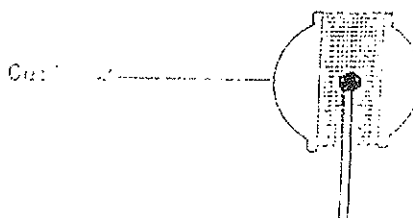
#### ① position la plus favorable = angle de 45°

Placer la source lumineuse comme indiqué sur le croquis et mesurer à l'aide de la règle la distance selon l'intensité lumineuse que vous désirez.

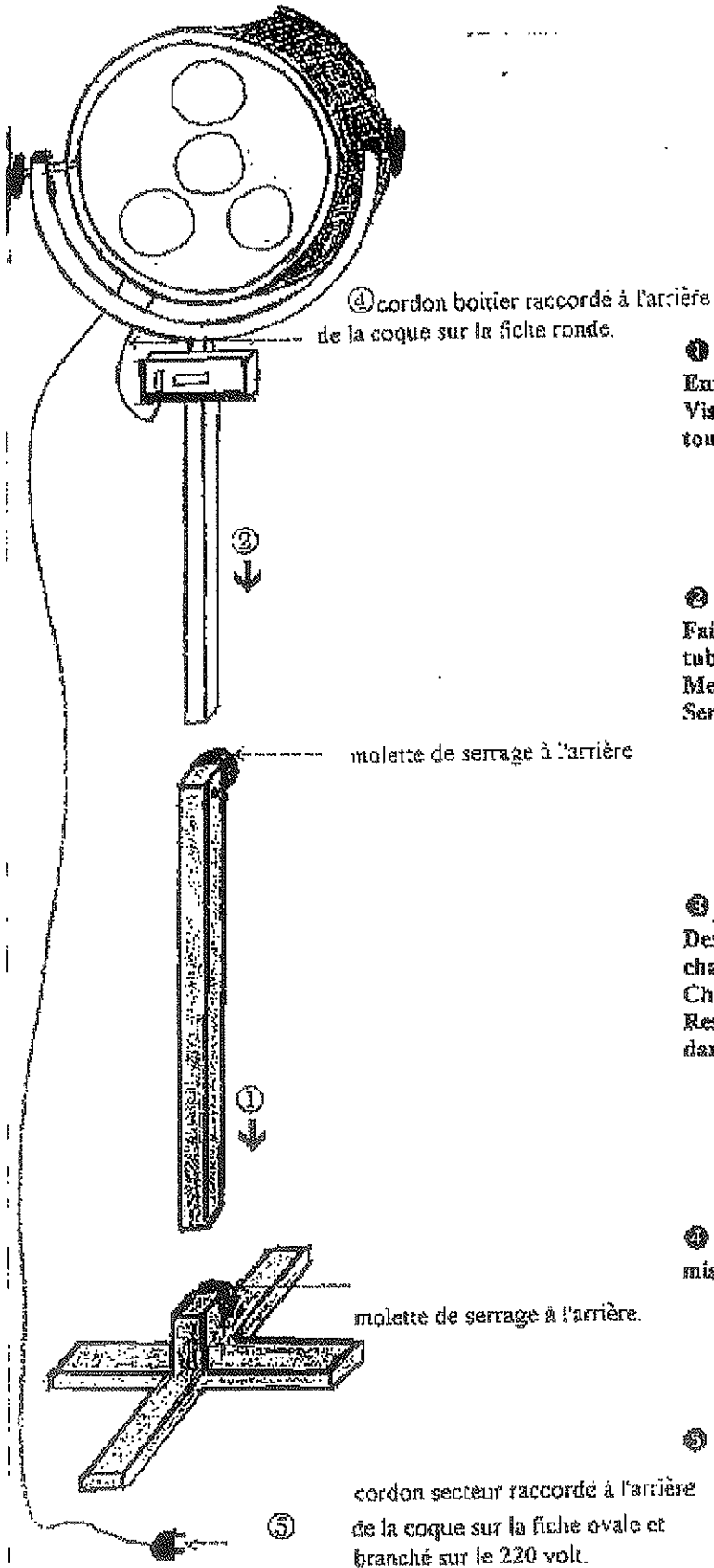


#### ② autre position = face à la lumière

L'intensité lumineuse reçue par la rétine est maximum, mais plus difficile à supporter.



## MONTAGE DE LA BIOLAMP



### ① Mise en place:

Enfiler le tube carré noir sur le socle.  
Visser fermement une bonne fois pour toute à l'aide du bouton moleté.

### ② Réglage en hauteur:

Faire rentrer la partie chromée dans le tube carré noir.  
Mettre à la hauteur désirée.  
Serrer à l'aide du bouton moleté.

### ③ Pour orienter la source lumineuse:

Desserrer les 2 boutons moletés situés de chaque côté de la vasque.  
Choisir l'inclinaison désirée.  
Reserrer les 2 boutons pour bloquer dans la position choisie.

④ Brancher le cordon du boîtier de mise en marche.

⑤ Brancher le cordon secteur.

Intensité de lumière reçue par la rétine selon la distance entre les yeux et la source lumineuse :

DISTANCE	35 CM	50 CM	75 CM	90 CM
Marche avec 3 ampoules	7.000 lux	4.800 lux	2.500 lux	inefficace
Marche avec 4 ampoules	10.000 lux	6.200 lux	3.500 lux	2.500 lux

Un interrupteur se trouve à l'arrière de l'appareil sur la coque jaune, il permet de fonctionner avec 3 ou 4 ampoules.

Temps d'exposition selon la lumière reçue :

Nombre de lux	10.000 lux	7.000 lux	6.000 lux	4.300 lux	2.500 lux
Temps d'exposition	15 à 30 min.	30 min. à 1h	1h à 1h30	1h30 à 2h	2 à 3h
Affichage du boîtier	0,25 à 0,50	0,50 à 1,00	1,00 à 1,50	1,50 à 2,00	2,00 à 3,00

Arrêt :

Remettre l'interrupteur du boîtier sur la position 0 à la fin de chaque séance, même si la lampe s'est éteinte automatiquement au bout d'une demi-heure.

### ⇒ Mise en garde-sécurité

Le produit a été soumis au contrôle de conformité NF EN 60 335 227

Cette lampe est munie d'un ventilateur qui permet d'éviter une élévation trop importante de la température. Il est conseillé toutefois de ne pas toucher la vasque lumineuse pendant son fonctionnement.

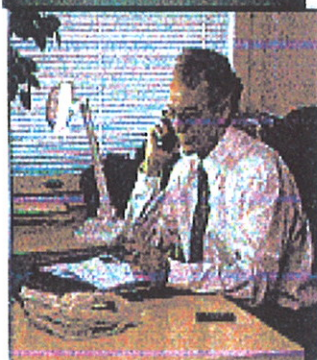
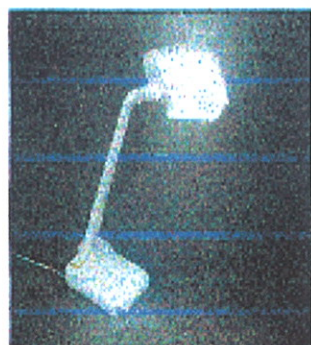
Chaque élément de cet appareil a été étudié pour :

- ⇒ une efficacité maximum
- ⇒ une sécurité de l'utilisateur

Aucune modification ne devra être effectuée (changement du type d'ampoule par exemple), ce qui pourrait provoquer soit une inefficacité de l'appareil, soit un danger pour l'utilisateur.

## C. LAMPES MEDI - LIGHT

### Medi-Light® de Bureau EUR 150,- (HT)

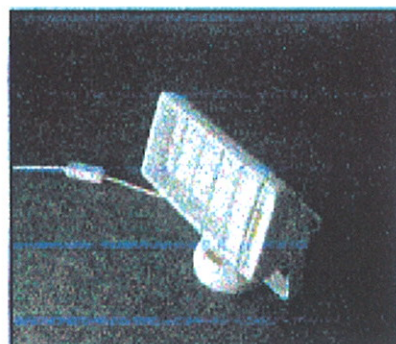


*Inclinable, orientable, Medi-Light de Bureau vous permet de prendre un bain de soleil revitalisant tout en restant actif.*

#### Medi-Light® de Bureau

- Tube fluorescent économique 25W
- Luminosité: 10 000 lux à 30 cm, 2 500 lux à 50 cm (env.)
- Spectre: lumière blanche
- Emissions d' U.V. et d'infra-rouges inoffensives
- Cache anti-clignotements
- Hauteur de 60 cm environ
- Bras et tête orientables
- 3 coloris au choix: blanc, noir ou gris
- Longévité du tube: 10 000 heures
- Garantie un an
- Fabriqué en Finlande

### Medi-Light® de Table EUR 200,- (HT)

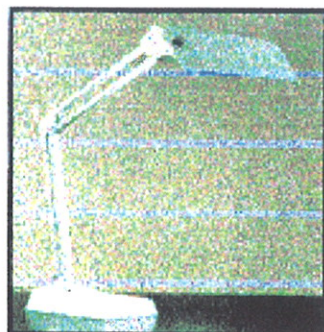


*Medi-Light® de Table est un appareil de luminothérapie, à poser sur une table ou à accrocher au mur. Grâce à sa petite taille, la lampe est facile à transporter. Elle peut être utilisée pour soigner les effets du décalage horaire (Jet Lag).*

#### Medi-Light de Table

- Tube fluorescent économique 36W
- Luminosité: 10 000 lux à 30 cm, 2 500 lux à 50 cm (env.)
- Spectre: lumière blanche
- Emissions d' U.V. et d'infra-rouges inoffensives
- Cache anti-clignotements
- Dimensions: 30x15 cm
- Fixation murale possible
- 2 coloris au choix: blanc ou noir
- Longévité du tube: 10 000 heures
- Garantie un an
- Fabriqué en Finlande

## Medi-Light® Wing EUR 80,- (HT)

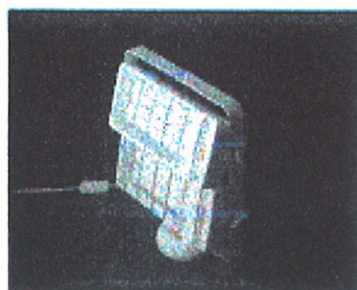


*Medi-Light Wing® est avant tout une lampe de travail. Elle diffuse une lumière du jour qui permet une parfaite définition des couleurs et un travail de précision. Wing convient donc particulièrement aux dentistes, aux bijoutiers, et aux peintres. Elle peut être utilisée pour la luminothérapie en étant placée assez près du visage (entre 20 et 30cm).*

### Medi-Light Wing

- Lampe excellente de lecture et de travail
- Spectre: lumière du jour
- Pratique pour les écoliers et les étudiants
- Luminosité: 2.500 lux jusqu'à environ 30 cm
- Demande d'électricité: 11W
- Intensité lumineuse identique à une lampe de 75W
- Rayons UV et infra-rouges inoffensifs
- Disponible en blanc et en noir
- Ajustable en de nombreuses positions
- Le support (voir image) est disponible en accessoire
- Garantie un an
- Fabriqué en Finlande

## Medi-Light® Twin EUR 370,- (HT)



### Medi-Light Twin

- Lampe excellente pour la lecture et la luminothérapie
- Spectre: lumière blanche sans aucun danger des rayons UV
- Distance d'utilisation recommandée: 70 cm environ
- Luminosité: 2500 lx jusqu'à 40 cm vers l'avant/l'arrière sans
- Demande d'électricité: 75W
- Intensité lumineuse identique à celle d'une lampe à incandescence
- Clignotement éliminé
- Disponible en blanc
- Dimensions environ 30cm x 35cm, profondeur 10 cm
- Fabriqué en Finlande



## Medi-Light® de Plafond EUR 830,- (HT)



*Un système d'éclairage universel, qui peut être utilisé comme source de lumière pour la thérapie ou de luminaire pour des grandes pièces.*

### *Medi-Light de Plafond*

- Système d'éclairage pour de grandes pièces
- Spectre: lumière du jour
- Structure modulaire suspendue par des chaînettes
- Chassis transparent perforé atténuant le contraste brutal de
- Dimensions approximatives 150 x 35 cm
- Consommation électrique 4 x 58 watts par les modèles
- Aucun danger des rayons UV
- Luminosité équivalente à 6 lampes à incandescence de 200
- Garantie un an
- Fabriqué en Finlande

## Medi-Light® Murale EUR 125,- (HT)



### *Medi-Light Murale*

- Lampe excellente pour la lecture et la luminothérapie
- spectre lumière blanche sans aucun danger des rayons UV
- distance d'utilisation recommandée: 50 cm environ
- Luminosité: 2500 lx jusqu'à 40 cm
- Globe étanche (IP44)
- demande d'électricité: moins de 40W
- Intensité lumineuse identique à une lampe de 200W
- Crochet pour fixation murale
- Câble et commutateur avec prise de terre
- Diamètre 30 cm, profondeur 12 cm
- Fabriqué en Finlande

## D. CASQUE LUMINO

# Casque LUMINO

### INDICATIONS MAJEURES

- Trouble affectif saisonnier.
- Insomnie.
- Troubles circadiens du rythme veille/sommeil.
- Troubles liés au décalage horaire (jet-lag).
- Troubles du sommeil pour la personne âgée.
- Dépression bipolaire.

### TRAITEMENT

**Disposition :** le succès de la thérapie dépend dans une large mesure de l'éclairage de l'ensemble de la rétine à une distance prédéfinie. A cet effet, il y a lieu de procéder au réglage du bloc optique à l'aide des systèmes prévus à cet effet et ce, en fonction des différents éclairagements lux.

**Eclairage :** minimum 2.500 lux, maximum 10.000 lux, mesurée à une distance définie par rapport aux yeux. Tenez compte du fait que l'efficacité de la thérapie n'est garantie que si la position du bloc optique réglée par le médecin traitant n'est pas modifiée.

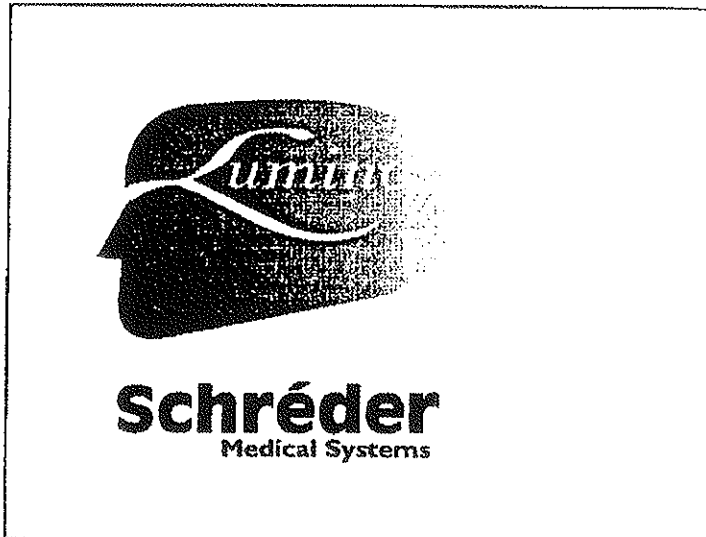
**Heure du jour :** l'utilisation dépend de l'objectif de la thérapie. Ainsi, une utilisation aussi matinale que possible convient à une thérapie SAD, tandis qu'une thérapie en soirée est tout indiquée pour les troubles du sommeil liés à l'âge. Dans le cas d'une thérapie des troubles circadiens (travail en équipe, troubles dus au décalage horaire), une utilisation matinale génère une avance de phase, tandis qu'une utilisation en soirée permet d'obtenir un retard de phase.

**Dosage :** de 30 minutes (à 10.000 lux) à 2 heures (à 2.500 lux) par jour, pendant toute la photopériode courte (automne/hiver).

Thérapie aiguë : min. 1 semaine, chaque jour. Thérapie curative : min. 3 à 4 semaines, 2 à 3 fois par semaine.

**Temps de latence :** 3 à 7 jours.

Ces indications sont simplement données à titre d'information. Dans certains cas, la durée nécessaire de la photothérapie doit être établie et prescrite par le médecin traitant en fonction de l'efficacité recherchée.



#### Attention !

- Les patients avec stimulateur cardiaque ne peuvent pas utiliser le casque LUMINO.
- Dans le cas de maladies des yeux telles que la maculopathie, la rétinopathie, le glaucome et la cataracte, le patient devra subir un examen ophtalmologique avant et au cours de la thérapie.

### CONDITIONS

#### D'UTILISATION

Pour votre sécurité, veuillez respecter les consignes suivantes:

N'utilisez que des accessoires d'origine. N'ôtez jamais le couvercle de protection du bloc optique.

Ne raccordez jamais le module d'alimentation au secteur lorsque :

- le câble d'arrivée ou de raccordement est endommagé;
- le casque à lumière ou le module d'alimentation est endommagé;
- le casque à lumière ou le module d'alimentation est mouillé

### RESPONSABILITE

#### DU FABRICANT

En notre qualité de fabricant, nous assumons la responsabilité de la sécurité, de la fiabilité et du fonctionnement de l'appareil, uniquement lorsque :

- Les modifications et les réparations ont été exclusivement réalisées par du personnel agréé par nos soins.
- L'installation électrique du local dans lequel est utilisé l'appareil répond aux normes VDE 0107.
- L'appareil est utilisé conformément au mode d'emploi et aux indications médicales individuelles, et lorsque l'utilisateur prend les précautions qui s'imposent lors de l'utilisation d'appareils électriques.

### ENTRETIEN / GARANTIE

#### DESINFECTION

Le casque LUMINO ne nécessite aucun entretien au niveau électrique si les conditions d'utilisation ont été respectées. En cas de panne de l'appareil la garantie reste valable au niveau électrique tant que l'appareil n'a été démonté que par du personnel agréé.

La lampe utilisée a une durée de vie de 7.000 heures. L'entretien (nettoyage du casque) ne peut être effectué qu'une fois l'appareil débranché du secteur. Pour la désinfection de l'appareil, l'utilisation d'un alcool spécial est recommandé (Lysiformin). Le nettoyage de tâches éventuelles se fait à l'aide d'un chiffon légèrement humidifié.

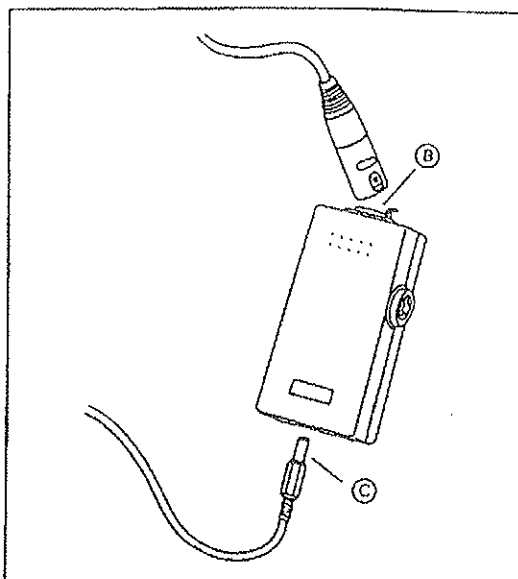
## BRANCHEMENT SECTEUR

Avant de brancher les câbles de connection, vérifiez que l'interrupteur noir est en position "off" (A). Pour cela, assurez-vous que le point blanc n'est pas en position "haute".

Pour brancher les câbles d'alimentation, il convient de :

- Connecter la fiche mâle argentée au boîtier d'alimentation (B).
- Brancher le transformateur au secteur.
- Connecter le boîtier d'alimentation au transformateur en joignant les fiches mâle et femelle (C).

Cela étant fait, basculer l'interrupteur. Vous êtes en mode de fonctionnement.



## AJUSTEMENT

### DU BLOC OPTIQUE

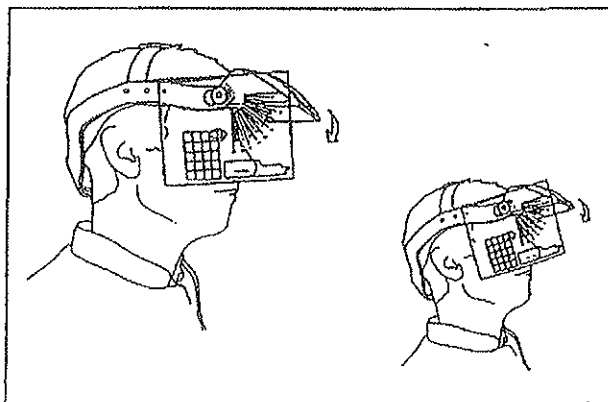
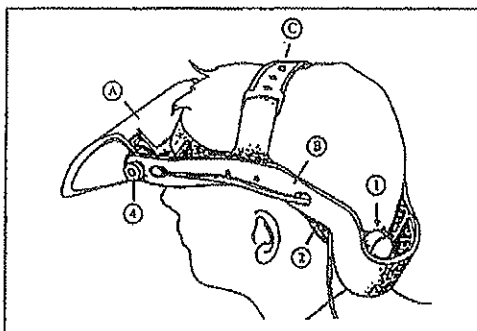
Placez l'appareil sur la tête, comme illustré ci-contre. Veillez à ce que le cadre (B) se trouve à l'horizontale et ajustez ensuite la position en réglant à votre gré la ceinture supérieure (C) et la ceinture de tête (2). Lorsque l'appareil est bien positionné, vous pouvez alors régler le bloc optique (A).

Choisissez le diagramme de réglage correspondant à l'éclairement lux. Placez-le sur le LUMINO comme indiqué sur la figure ci-dessous. Repérez la position de la pupille de l'œil au travers d'une des cases; relevez la valeur de l'angle indiquée. Ensuite, dévissez la molette et inclinez le bloc optique selon cet angle, en se basant sur les repères du diagramme.

Retirez à présent le diagramme de réglage et revissez à nouveau la molette. Vous êtes à présent sûr que l'œil recevra l'éclairement adéquat.

#### Mise en garde:

La photothérapie appliquée à l'aide du LUMINO ne peut être efficace et sûre que si vous ne modifiez pas l'orientation du bloc optique fournissant la quantité nécessaire de lux du point de vue médical et définie par le médecin traitant, et si vous n'apportez aucune modification à l'appareil.





## BRANCHEMENT

### BATTERIE

Le module d'alimentation est équipé d'une batterie NiMH qui doit être chargée avant sa première utilisation. Pour ce faire, branchez le câble de la boîte d'alimentation (B) sur la prise (E). Lors du processus de charge, la diode rouge est allumée.

Une fois le processus de charge terminé, la diode rouge s'éteint. Retirez le câble reliant le chargeur au secteur; l'appareil est à présent prêt à fonctionner (durée de fonctionnement: environ 2,0 heures).

Branchez le câble d'alimentation (A) et mettez l'appareil sous tension à l'aide de l'interrupteur (D). Lorsque vous êtes en mode de fonctionnement, la diode verte est allumée.

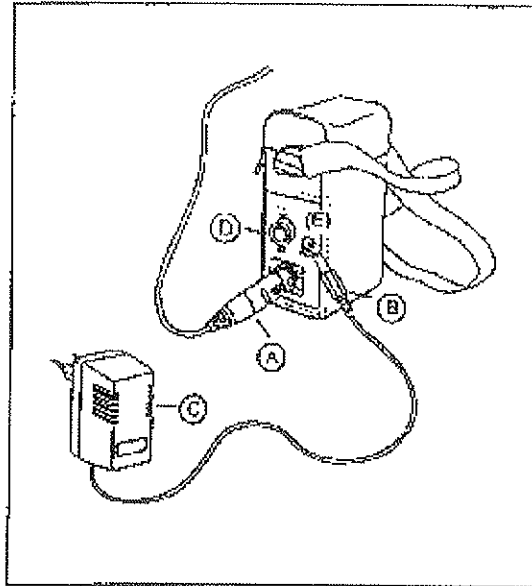
Si il s'avère nécessaire d'utiliser le casque à lumière lorsque la batterie n'est pas chargée, procédez comme suit :

Branchez la fiche (B) du câble du transformateur (C) sur la prise noire (E). La diode jaune est allumée.

Branchez le transformateur (C) sur une prise électrique. Raccordez le casque LUMINO au module d'alimentation à l'aide de la fiche (A).

Mettez l'appareil sous tension à l'aide de l'interrupteur (D).

Ce mode de fonctionnement nécessitant un raccordement au secteur pendant l'application, vous ne pouvez vous déplacer librement.



## AJUSTEMENT

### DU BLOC OPTIQUE

Placez l'appareil sur la tête, comme illustré ci-contre. Veillez à ce que le cadre (B) se trouve à l'horizontale et ajustez ensuite la position en réglant à votre gré la ceinture supérieure (C) et la ceinture de tête (2). Lorsque l'appareil est bien positionné, vous pouvez alors régler le bloc optique (A).

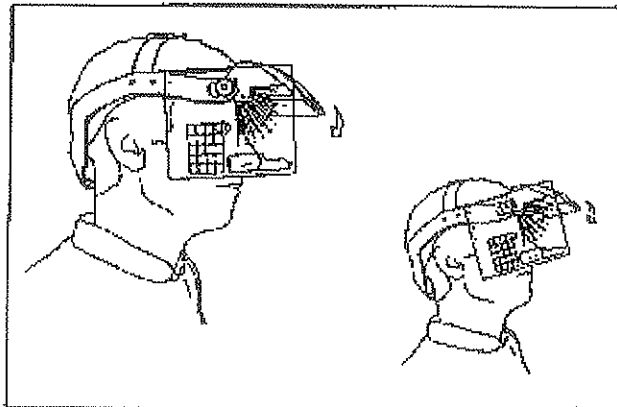
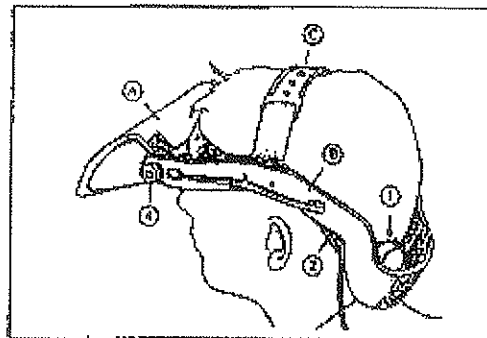
Choisissez le diagramme de réglage correspondant à l'éclaircement lux. Placez-le sur le LUMINO comme indiqué sur la figure ci-dessous. Repérez la position de la pupille de l'œil au travers d'une des cases; relevez la valeur de l'angle indiquée. Ensuite, dévissez la molette et inclinez le bloc optique selon cet angle, en se basant sur les repères du diagramme.

Retirez à présent le diagramme de réglage et revissez à nouveau la molette.

Vous êtes à présent sûr que l'œil recevra l'éclaircement adéquat.

#### Mise en garde:

La photothérapie appliquée à l'aide du LUMINO ne peut être efficace et sûre que si vous ne modifiez pas l'orientation du bloc optique fournissant la quantité nécessaire de lux du point de vue médical et définie par le médecin traitant, et si vous n'apportez aucune modification à l'appareil.



# TABLE DES MATIERES

---

<i>INTRODUCTION</i> .....	10
<i>CHAPITRE I : LES RYTHMES BIOLOGIQUES</i> .....	12
1.1. HISTORIQUE .....	13
1.2. LES TROIS QUESTIONS FONDAMENTALES DE LA BIOLOGIE	13
1.3. DEFINITIONS .....	14
1.3.1. CARACTERISATIONS D'UN RYTHME BIOLOGIQUE.....	14
1.3.1.1. La période $\tau$ .....	15
1.3.1.2. L'acrophase.....	15
1.3.1.3. L'amplitude.....	15
1.3.1.4. Le mésor .....	16
1.3.2. LES SYNCHRONISEURS .....	16
1.3.2.1. Les horloges biologiques internes = oscillateurs = pacemakers .....	16
1.3.2.2. Les synchroniseurs externes = zeitgebers = donneurs de temps .....	19
1.4. PROPRIETES FONDAMENTALES DES RYTHMES BIOLOGIQUES .....	21
1.5. INTERETS .....	21
1.5.1. LA CHRONOPATHOLOGIE .....	22
1.5.2. LA CHRONOPHARMACOLOGIE.....	22
1.5.2.1. La chronopharmacocinétique (ou chronocinétique) d'un médicament .....	22
1.5.2.1.1. Rythmes circadiens de l'absorption des médicaments dépendant des horaires de traitement .....	23
1.5.2.1.2. Rythmes circadiens de la distribution des médicaments .....	23
1.5.2.1.3. Rythmes circadiens de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques.....	23
1.5.2.1.4. Rythmes circadiens du métabolisme hépatique des médicaments .....	23
1.5.2.1.5. Rythmes circadiens de l'excrétion rénale des médicaments.....	24
1.5.2.1.6. Rôle de l'alimentation et des horaires des repas.....	24
1.5.2.2. La chronesthésie .....	24
1.5.2.3. La chronergie .....	25
1.5.3. LA CHRONOTHERAPIE.....	25

I.6. CHRONOBIOLOGIE ET PSYCHIATRIE .....	27
I.6.1. RYTHMICITE CLINIQUE .....	27
I.6.1.1. Selon la journée.....	27
I.6.1.2. Selon le cycle menstruel .....	27
I.6.1.3. Selon les saisons .....	28
I.6.2. RYTHMICITE BIOLOGIQUE .....	28
I.6.2.1. Le sommeil .....	30
I.6.2.1.1. Physiologie .....	30
I.6.2.1.2. Régulation des états de sommeil.....	31
I.6.2.1.3. Facteurs de variations .....	34
I.6.2.1.4. Troubles du sommeil .....	35
I.6.2.2. La mélatonine.....	37
I.6.2.3. Les monoamines cérébrales .....	39
I.6.2.4. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) .....	39
I.6.2.5. L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HHT) .....	40
I.6.2.6. La prolactine .....	41
I.6.2.7. L'hormone de croissance .....	42
I.6.2.8. La température .....	42
I.6.3. VARIATIONS INDIVIDUELLES.....	43
I.6.3.1. Les variations de l'organisation temporelle en fonction de l'âge.....	43
I.6.3.2. Les variations individuelles du cycle veille - sommeil et du rythme de la température .....	44
I.6.3.3. Les variations liées à des circonstances extérieures .....	44
I.7. CONCLUSION .....	45

*CHAPITRE II : CHRONOBIOLOGIE DES TROUBLES AFFECTIFS : CAS DES DEPRESSIONS SAISONNIERES.....46*

II.1. LES TROUBLES AFFECTIFS.....	47
II.1.1. MODELES CHRONOBIOLOGIQUES DE LA DEPRESSION .....	47
II.1.1.1. Modèle de coïncidence interne.....	47
II.1.1.2. Modèle de coïncidence externe .....	49

II.1.1.3. Troisième modèle chronobiologique de la dépression .....	50
<b>II.1.2. ALTERATIONS DES RYTHMES BIOLOGIQUES DANS LA MALADIE DEPRESSIVE : DESYNCHRONISATION .....</b>	<b>51</b>
II.1.2.1. Le sommeil .....	51
II.1.2.2. La mélatonine .....	54
II.1.2.3. Les monoamines cérébrales .....	55
II.1.2.4. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS).....	56
II.1.2.4.1. Test à la dexaméthasone.....	56
II.1.2.4.2. Autres tests .....	58
II.1.2.4.3. Cortisol dans la dépression.....	59
II.1.2.5. L'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (HHT).....	60
II.1.2.5.1. Test à la TRH .....	60
II.1.2.5.2. TSH dans la dépression .....	61
II.1.2.6. La prolactine.....	62
II.1.2.7. L'hormone de croissance (GH).....	63
II.1.2.7.1. Test à la somatostatine .....	63
II.1.2.7.2. Test à la clonidine.....	64
II.1.2.8. La température.....	65
II.1.2.9. Conclusion.....	65
<b>II.2. LES DEPRESSIONS SAISONNIERES.....</b>	<b>66</b>
II.2.1. HISTORIQUE .....	66
II.2.2. EPIDEMIOLOGIE .....	67
II.2.2.1. Le subsyndrome .....	68
II.2.2.2. Le SAD .....	68
II.2.3. CLINIQUE .....	69
II.2.4. ELEMENTS DIAGNOSTIQUES.....	70
<b>II.2.5. VARIATIONS CHRONOBIOLOGIQUES DANS LA DEPRESSION SAISONNIERE .....</b>	<b>72</b>
II.2.5.1. Le sommeil .....	72
II.2.5.2. La mélatonine .....	73
II.2.5.3. Les monoamines cérébrales .....	74
II.2.5.4. Les anomalies oculaires .....	75
II.2.5.5. Le rôle de la vitamine D.....	75

II.2.6. CONCLUSION.....	76
III.3. CONCLUSION.....	77
<i>CHAPITRE III : UN TRAITEMENT : LA PHOTOTHERAPIE ...</i>	<i>78</i>
III.1. LA PHOTOTHERAPIE.....	79
III.1.1. PRINCIPE.....	80
III.1.2. MECANISME D’ACTION.....	80
III.1.2.1. La photothérapie agit-elle comme un placebo ? .....	80
III.1.2.2. La photothérapie agit-elle en supprimant la sécrétion de la mélatonine ? .....	81
III.1.2.3. Hypothèse d’un trouble du rythme circadien .....	82
III.1.2.4. Privation de sommeil.....	82
III.1.2.5. Autres hypothèses.....	83
III.1.3. CRITERES D’EFFICACITE.....	84
III.1.3.1. Intensité lumineuse.....	84
III.1.3.2. Source lumineuse .....	84
III.1.3.3. Longueur d’ondes.....	85
III.1.3.4. Durée d’exposition quotidienne .....	86
III.1.3.5. Durée du traitement .....	86
III.1.3.6. Horaire de traitement.....	86
III.1.4. EFFETS SECONDAIRES .....	89
III.1.5. CONTRE-INDICATIONS.....	90
III.1.6. INDICATIONS DE LA PHOTOTHERAPIE .....	90
III.1.6.1. La dépression saisonnière.....	90
III.1.6.2. Autres indications .....	91
III.1.6.2.1. Les troubles bipolaires .....	91
III.1.6.2.2. Les dépressions non saisonnières.....	91
III.1.6.2.3. L’insomnie .....	91
III.1.6.2.4. Les hypersomnies.....	92
III.1.6.2.5. Les troubles du sommeil de la personne âgée.....	92
III.1.6.2.6. Les désordres chronobiologiques chez les personnes effectuant un travail posté .	92
III.1.6.2.7. Le jet-lag .....	92
III.1.6.2.8. Les diverses maladies caractérisées par une fatigue chronique .....	93
III.1.6.2.9. La fatigue passagère ou chronique.....	93
III.1.6.2.10. Le stress et l’angoisse .....	93
III.1.6.2.11. L’obésité et la boulimie nerveuse .....	94
III.1.6.2.12. Le sevrage alcoolique.....	94

III.1.6.2.13. Le syndrome prémenstruel.....	94
III.1.6.2.14. La maladie d'Alzheimer.....	94
III.1.6.2.15. Le psoriasis .....	95
<b>III.2. DEPRESSIONS SAISONNIERES ET PHOTOTHERAPIE .....</b>	<b>95</b>
<b>III.2.1. MATERIEL ET MODE D'EMPLOI.....</b>	<b>95</b>
<b>III.2.2. RECOMMANDATIONS PRATIQUES.....</b>	<b>96</b>
<b>III.2.3. AUTRES TRAITEMENTS DU SAD .....</b>	<b>99</b>
<b>III.3. CONCLUSION.....</b>	<b>100</b>
<b><i>DISCUSSION ET CONCLUSIONS.....</i></b>	<b>102</b>
<b><i>BIBLIOGRAPHIE .....</i></b>	<b>109</b>
<b><i>ANNEXES.....</i></b>	<b>116</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 308

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



---

BASTIER (Déborah). – Chronobiologie et troubles affectifs ; dépression saisonnière et photothérapie. – 135 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2001)

---

## RESUME :

L'idée du facteur temps en biologie n'est pas nouvelle. Il faudra cependant attendre les années 1950 pour que la chronobiologie détrône, en médecine, le modèle homéostasique.

Les rythmes biologiques sont influencés par des horloges internes dont la plus importante est certainement le noyau suprachiasmatique. Il est lui-même synchronisé avec l'environnement grâce à des donneurs de temps dont l'alternance lumière – obscurité.

Un des principaux intérêts de la connaissance des rythmes biologiques est la chronopharmacologie.

De nombreux rythmes biologiques peuvent être désynchronisés chez les déprimés.

Dans le cas des dépressions saisonnières (SAD) caractérisées par un retard de phase, les patients décrivent une symptomatologie atypique.

Malgré l'absence de consensus sur les mécanismes d'action, les équipes s'accordent à souligner l'efficacité de la lumière brillante. Les recommandations pratiques actuelles permettent de répondre aux questions suivantes : quelle source, intensité, longueur d'onde utiliser ? durée de l'exposition quotidienne ? durée et horaire du traitement ?

En l'absence d'amélioration clinique, d'autres traitements peuvent être proposés.

En raison de la relative facilité d'emploi et de l'absence d'effets secondaires importants, la photothérapie est en investigation pour un certain nombre d'autres indications.

---

## MOTS CLES :

Rythmes biologiques  
Chronobiologie  
Désynchronisation des rythmes biologiques  
Dépression saisonnière ou SAD  
Photothérapie

---

**JURY :** Président : Mme Nicole OUDART, Professeur  
Directeur : M. Dominique MALAUZAT, Psychiatre des Hôpitaux  
Juges : M. Francis COMBY, Maître de Conférences  
: M. Michel MARLIANGEAS, Pharmacien d'Etat

---