

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022/2023

N° 34

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Nicolas Réau

Sujet présenté :

Prise en charge des troubles de l'humeur par la chronopharmacologie

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 juin 2023

JURY

Président :

Mme Véronique Maupoil, Pharmacien, Professeur, Faculté de pharmacie de Tours

Membres :

M. Pierre Bredeloux, Pharmacien, Maître de conférence universitaire, Faculté de pharmacie de Tours

M. Armand Gries, Pharmacien, Pharmacie Beaujardin, Tours

M. Hervé de la Bardonnie, Pharmacien, Pharmacie de l'étoile, Joué-lès-Tours

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 01/09/2022

BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

Mise à jour du 01/09/2022

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
---------------------------------	----------------	----------------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Mise à jour du 01/09/2022

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 14 octobre 2023

L'étudiant



Nicolas Réau

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys Brand

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	11
PARTIE 1 : INTRODUCTION A LA CHRONOBIOLOGIE.....	12
1) Chronobiologie	12
1.1) Définition du rythme biologique	12
1.1.1) Origine endogène	12
1.2) Influence des facteurs exogènes sur le rythme biologique.....	13
1.2.1) La synchronisation.....	13
1.2.2) La désynchronisation.....	13
1.3) Physiologie du rythme biologique.....	16
1.3.1) Généralités	16
1.3.2) Mécanismes physiologiques de fonctionnement de l'horloge	17
1.3.2.1) Genèse des rythmes biologiques	17
1.3.2.2) Synchronisation.....	18
1.3.3) Mécanismes moléculaires de fonctionnement de l'horloge.....	21
1.3.4) Modélisation du rythme biologique.....	22
1.4) Analyse du rythme biologique.....	24
1.4.1) Protocole	24
1.4.2) Exploration du rythme circadien en pratique	24
2) Applications de la chronobiologie dans la santé	25
2.1) Chronophysiologie	25
2.2) Chronopathologie.....	25
2.3) Chronopharmacologie (25)	27
2.3.1) Chronopharmacocinétique	28
2.3.1.1) Absorption.....	28
2.3.1.2) Distribution.....	29
2.3.1.3) Métabolisme	30
2.3.1.4) Elimination	30
2.3.2) Chronopharmacodynamie	30
2.4) Chronotoxicité.....	30
2.5) Chronothérapie.....	30
Conclusion partie 1.....	32
PARTIE 2 : Chronopathologie des troubles de l'humeur.....	33
1) Généralités	33

2) Tableau clinique des troubles de l'humeur	34
2.1) Classification et généralités.....	34
2.2) L'épisode maniaque	35
2.2.1) Généralités	35
2.2.2) La manie	36
2.2.3) L'hypomanie.....	37
2.3) L'épisode dépressif majeur	38
2.3.1) Généralités	38
2.3.2) Diagnostic.....	39
2.3.2.1) CIM-10.....	39
2.3.2.2) DSM 5	40
2.4) Les troubles bipolaires	40
2.4.1) Généralité.....	40
2.4.2) Troubles bipolaires selon le DSM-5.....	40
2.4.2.1) Troubles bipolaires de type 1.....	40
2.4.2.2) Troubles bipolaires de type 2	40
2.4.2.3) Troubles cyclothymiques	41
2.4.2.4) Troubles mixtes	41
2.4.3) Troubles bipolaires selon la CIM-10.....	41
PHYSIOPATHOLOGIE ET CHRONOBIOLOGIE DES TROUBLES DE L'HUMEUR.....	41
3.1) Généralité.....	41
3.2) Théorie biologique	42
3.2.1) Neurotransmission dopaminergique	43
3.2.1.1) Hypothèse dopaminergique.....	43
3.2.2) Neurotransmission sérotoninergique	45
3.2.3) Théorie hormonale.....	47
3.2.4) Théorie immunitaire.....	49
3.3) Théorie chronobiologique	49
3.3.1) Cycle veille sommeil	49
3.3.2) Chronobiologie et troubles de l'humeur.....	51
3.3.3) Théorie du zeitgebers social.....	52
3.3.4) Marqueurs chronobiologiques.....	53
3.4) Théorie génétique	55
3.4.1) Gène d'horloges	55
3.4.2) Gènes en lien avec la neurotransmission.....	55
Conclusion partie 2.....	57

PARTIE 3 Chronopharmacologie et troubles de l'humeur	59
1) Stratégies thérapeutiques	59
1.1) Prise en charge initiale	59
1.1.1) Traitements médicamenteux	59
1.1.1.1) Mise en place d'un traitement de fond	59
1.1.1.1.1) Dépression unipolaire	59
1.1.1.1.2) Troubles bipolaires.....	61
1.1.1.1.2.1) Épisode dépressif bipolaire	61
1.1.1.1.2.2) Épisode maniaque bipolaire.....	62
1.1.1.1.3) Prise en charge des comorbidités	63
1.1.2) Traitements non médicamenteux.....	63
1.1.2.1) L'électro convulsivothérapie	63
1.1.2.2) La luminothérapie	63
1.1.2.3) La psychothérapie	63
1.1.3) Traitements étiologiques.....	64
1.1.3.1) Troubles de l'humeur iatrogéniques.....	64
1.1.3.2) Troubles de l'humeur organiques	65
1.1.4) Évaluation du traitement initial.....	65
1.1.5) Évaluation de l'humeur	65
1.1.6) Évaluation du traitement	66
1.1.7) Ajustement du traitement.....	66
2) Pharmacologie des traitements antidépresseurs, thymorégulateurs et chronopharmacologie	67
2.1) ISRS.....	67
2.1.1) Pharmacologie.....	68
2.1.2) Précautions d'emploi	68
2.1.3) Chronopharmacologie.....	68
2.2) IRSNA.....	69
2.2.1) Pharmacologie.....	69
2.2.2) Précautions d'emplois.....	69
2.2.3) Chronopharmacologie.....	70
2.3) Antidépresseurs tricycliques	70
2.3.1) Pharmacologie.....	70
2.3.2) Précautions d'emplois.....	71
2.3.3) Chronopharmacologie.....	72
2.4) Inhibiteurs de monoamine oxydases	73

2.4.1) Pharmacologie.....	73
2.4.2) Précautions d'emploi	73
2.4.3) Chronopharmacologie.....	74
2.5) Autres antidépresseurs	74
2.5.1) Agomelatine	74
2.6) Lithium.....	75
2.6.1) Pharmacologie.....	75
2.6.2) Précautions d'emplois	76
2.6.3) Chronopharmacologie.....	77
2.7) Antipsychotiques thymorégulateurs.....	78
2.7.1) Pharmacologie.....	78
2.7.2) Précautions d'emploi	78
2.7.3) Chronopharmacologie.....	79
2.8) Anticonvulsivants thymorégulateurs	79
2.8.1) Pharmacologie.....	79
2.8.2) Précautions d'emploi	79
2.8.3) Chronopharmacologie.....	79
Conclusion de la troisième partie.....	81
Conclusion générale	82

Liste des abréviations/figures/tableaux

Tableau 1 – Prévalence des troubles dépressifs en milieu psychiatrique (31).....	33
Tableau 2 – Prévalence des troubles bipolaires en milieu psychiatrique (31).	33
Tableau 3 – Liste non exhaustive de symptômes fréquemment retrouvé dans l'épisode maniaque aiguë (29)	36
Tableau 4 – Liste non exhaustive de symptômes fréquemment retrouvés dans l'épisode dépressif caractérisé (29).	39
Tableau 5 – Outils de mesure du rythme social (51)	52
Tableau 6 – Résumé des études	58
Tableau 7 – Récapitulatif du choix des molécules (62)	60
Tableau 8 – Molécules utilisables dans le traitement de l'épisode dépressif bipolaire (62).....	62
Tableau 9 – Molécules utilisables dans le traitement de l'épisode maniaque bipolaire (62)	62
Tableau 10 – Outils d'évaluation de la fonction thymique (29) (32)	65
Tableau 11 – Liste des ISRS disponibles en France (66).....	68
Tableau 12 – Liste des IRSNA disponibles en France (66)	69
Tableau 13 – Liste des antidépresseurs tricycliques disponibles en France (66)	70
Tableau 14 – Liste des IMAO disponibles en France (66)	73
Tableau 15 - Liste des autres antidépresseurs disponibles en France (66).....	74
Tableau 16 – Liste des spécialités à base de lithium disponible en France (62).....	75
Tableau 17 – Liste des antipsychotiques thymorégulateurs (62)	78
Tableau 18 – Liste des anticonvulsivants thymorégulateurs (62).....	79
Tableau 19 – Recommandation d'utilisation des traitement thymorégulateur basé sur la chronopharmacologie.....	81
Figure 1 – Résumé des différentes perturbations du rythme circadien veille-sommeil (2).....	14
Figure 2 – Fiche de présentation du concept de chronofitness (5)	16
Figure 3 – Aperçu du rythme circadien veille/sommeil chez le rongeur après lésion du noyau suprachiasmatique (6)	18
Figure 4 – Circuit de fonctionnement du système circadien (7)	19
Figure 5 – Biosynthèse de la mélatonine (11).....	20
Figure 6 – Fonctionnement moléculaire de l'horloge biologique (13).....	22
Figure 7 – Modélisation d'un rythme biologique (17).....	23
Figure 8 – Agenda du sommeil (19).....	24
Figure 9 – Modélisation d'un rythme circadien de mortalité (22).....	26
Figure 10 – Répartition annuelle de la mortalité (22)	27
Figure 11 – Facteurs modifiant l'absorption (25)	28
Figure 12 – Application pratique chronothérapeutique : le dosage différentiel (28)	31
Figure 13 – Taux de trouble de l'humeur pour 100 000 habitants en fonction de l'âge (31).	34
Figure 14 – Observation de comportements liés à l'humeur en fonction du taux de dopamine (39).	44
Figure 15 – échelle d'évaluation de l'intensité du syndrome dépressif (42).....	46
Figure 16 – axe hypothalamo-hypophysaire (44).....	47
Figure 17 – Schéma récapitulatif de l'induction du sommeil (49)	50
Figure 18 – Social rhythm-metric (Échelle d'évaluation du rythme social d'un individu.) (54)	53
Figure 19 – Algorithme de prise en charge de l'épisode dépressif (62).....	61

Introduction

L'évolution naturelle des organismes vivants a permis la mise en place de systèmes autonomes, permettant d'organiser et de coordonner le mieux possible l'ensemble des fonctions physiologiques de l'organisme. Ces systèmes permettent de faire face à un environnement relativement monotone et prévisible au quotidien, diminuer l'énergie à déployer et augmenter les probabilités de survie. Le système nerveux autonome sympathique par exemple, coordonne différentes fonctions physiologiques afin de mieux gérer les situations dangereuses. La découverte de ses mécanismes régisseurs en amont, permet aujourd'hui d'en exercer un contrôle artificiel par le biais de la pharmacologie dans de nombreuses spécialités médicale et d'améliorer la prise en charge du patient. Nous allons parler ici d'un autre système autonome : le rythme biologique. Ce système permet la variation cyclique d'un comportement biologique chez un être vivant. Le rythme veille sommeil est par exemple un des rythmes biologiques humain les plus étudiés, et les connaissances acquises ont permis une meilleure prise en charge de certains cas de troubles du sommeil réfractaire aux traitements usuels. En oncologie, les connaissances acquises dans le domaine des rythmes biologique permettent d'optimiser les protocoles de chimiothérapie, d'améliorer l'efficacité des traitements et d'en diminuer la toxicité. Aujourd'hui, les rythmes biologiques font l'objet d'études dans d'autres spécialités, notamment en psychiatrie. L'objectif de cette thèse est de présenter les récentes découvertes dans cette spécialité, discuter de leur apport pratique dans l'amélioration de la prise en charge des troubles de l'humeur, ainsi que dans l'optimisation de l'usage des médicaments utilisés pour les traiter.

Nous présenterons brièvement la chronobiologie afin d'introduire des notions théoriques essentielles. Ensuite, nous parlerons des troubles de l'humeur (sémiologie, diagnostic) afin de présenter les différentes pathologies (dépression, troubles bipolaires), leurs caractéristiques sémiologiques et comment les diagnostiquer. Ensuite, je parlerai des limites actuelles auxquels nous sommes confrontés concernant ces pathologies, des solutions proposées ainsi que de l'état actuel des recherches à ce sujet, qui touchent un grand nombre de discipline (génétique, immunologie, endocrinologie, neurosciences...) pouvant avoir un lien plus ou moins direct avec les troubles de l'humeur ainsi que la chronobiologie. Pour finir, Nous aborderons la prise en charge des troubles de l'humeur et nous présenterons les différentes classes de médicaments indiquées (mécanismes d'action, pharmacocinétique, précautions d'emplois). Nous discuterons enfin des apports de la chronopharmacologie pour chacune d'elle, ainsi que de la pertinence de ces apports en pratique courante.

PARTIE 1 : INTRODUCTION A LA CHRONOBIOLOGIE

1) Chronobiologie

1.1) Définition du rythme biologique

1.1.1) Origine endogène

La nature rythmique de l'environnement est observée et mentionnée dès la préhistoire. Certains phénomènes naturels (les saisons, l'alternance jour/nuit...) se répètent périodiquement sans réel changement depuis des milliers d'années. Ces phénomènes sont également observés biologiquement (par exemple la période de croissance des plantes, de reproduction chez l'animal), et c'est dans ce contexte que les premières expériences chronobiologiques débutent au 18^{ème} siècle. Avant les découvertes qui vont suivre, le rythme biologique était considéré comme une réponse passive aux changements de l'environnement. Par exemple, l'observation de certains mouvements rythmiques chez les plantes s'expliquait par une relation entre un stimulus externe (la luminosité), et le comportement biologique rythmique (repli des feuilles la nuit). Ce rythme quotidien se produisait en étroite collaboration avec le cycle jour/nuit, caractérisé par une période de 24 heures.

En 1729, Jean-Jacques d'Ortous de Mairan étudie une espèce de plante qu'il place dans un environnement contrôlé (Obscurité totale, température et humidité constante). Il observe que le mouvement rythmique de la plante (à priori contrôlé par le cycle jour/nuit) persiste en l'absence de perception par la plante de la luminosité naturelle. En maintenant ces conditions pendant plusieurs jours, la période du rythme diminue pour se stabiliser autour d'une valeur « d'approximativement 24 heures » (en réalité de 22 heures). D'autres scientifiques (Henri Louis Duhamel du Monceau et Johann Gottfried Zinn) confirment que le rythme de la plante existe indépendamment d'un stimulus externe. Ces résultats ont laissé penser que l'organisme possède un système intrinsèque lui permettant d'anticiper les changements périodiques de l'environnement. C'est ainsi que Julien Joseph Virey formule en 1814 l'hypothèse d'un mécanisme endogène innée, une "horloge" générant certains comportements biologiques. Cette hypothèse permet en effet d'expliquer la persistance des rythmes biologiques en l'absence de repères temporels. Cependant, la génétique n'était pas encore née à cette époque, cette hypothèse était donc difficile à admettre pour les scientifiques de l'époque. Jusqu'à début 1960, toutes les expériences et théories citées au-dessus se limitaient au règne végétal. Le spéléologue Michel Siffre démontra qu'il existe une horloge biologique chez l'homme, à l'aide d'une expérience consistant à supprimer durant une longue période les synchronisateurs majeurs de l'horloge biologique (séjour prolongé dans une grotte, donc en l'absence de luminosité naturelle). Le cycle veille-sommeil (le comportement biologique étudié) a été relevé durant cette période, et affichait des valeurs assez stables dans le temps une fois la désynchronisation achevée. (1)

1.2) Influence des facteurs exogènes sur le rythme biologique

1.2.1) La synchronisation

L'étude du rythme biologique dans plusieurs situations (obscurité totale, luminosité totale, mix des 2) réalisé par De Candolle permet d'observer une période différente en fonction des conditions environnementales, et de suggérer une interaction plus complexe entre le rythme biologique et la luminosité. Wilhelm Pfeffer, sceptique de la théorie endogène, exposa plusieurs espèces de plantes à des sources de lumières contrôlées et confirme la capacité de la lumière à moduler le rythme biologique. Pour résumer, le rythme biologique étudié de la plante en condition naturelle a une période de 24 heures. Lorsque l'on supprime totalement la luminosité, le rythme dure 22 heures. Lorsque l'on module la luminosité, il est possible d'obtenir des périodes encore différentes de 24 ou 22 heures.

En raisonnant de manière inverse, lorsque le cycle nycthéméral naturel de l'environnement extérieur fixe les conditions de luminosité, le rythme circadien de 22 heures est modulé et l'on obtient un rythme nycthéméral d'une période de 24 heures.

Le rythme biologique est donc en premier lieu élaboré à partir d'un mécanisme endogène, mais des facteurs exogènes sont susceptibles de modifier le rythme de base. Néanmoins, il faut insister sur le fait que les facteurs exogènes ne génèrent pas le rythme biologique, ils viennent uniquement en modifier l'aspect.

Ce phénomène se nomme synchronisation et le facteur exogène le synchroniseur (aussi appelé zeitgebers). La luminosité est considérée comme le synchronisateur majeur du rythme biologique, et on peut également y inclure la température. Chez l'homme, on peut aussi rajouter une multitude d'autres synchronisateurs tels que le rythme des activités sociales, l'activité physique, l'alimentation ... [\(1\)](#)

Aschoff établit en 1981 une classification basée sur 3 types de rythmes biologiques en fonction du type de synchroniseur :

- le rythme circadien, synchronisé par l'alternance jour/nuit,
- le rythme circalunaire, synchronisé par les phases de la lune,
- le rythme circannuel, synchronisé par les saisons.

1.2.2) La désynchronisation

La découverte des synchroniseurs sous-entend que l'architecture du rythme biologique peut être modifiée en cas de défaut du mécanisme de synchronisation (soustraction partielle ou totale à son environnement naturel). On peut donc s'interroger sur les conséquences d'un problème de synchronisation du rythme circadien. En effet, les signaux extérieurs périodiques majeurs de l'environnement varient peu, et physiologiquement le rythme biologique est en mesure de fonctionner en harmonie grâce à la synchronisation. Il existe cependant des situations où l'horloge biologique n'est plus en harmonie avec l'environnement, et n'arrive donc plus à entraîner les rythmes biologiques sur une période de 24 heures. Concrètement, on observe une dissociation temporelle du rythme biologique par rapport au rythme nycthéméral imposé par les synchronisateurs. Ce phénomène s'appelle la désynchronisation, son élément déclencheur le perturbateur de rythme.

Les troubles du rythme circadien du sommeil en sont l'exemple le plus parlant. Il s'agit d'une catégorie de troubles du sommeil validé par l'American Academy of sleep medicine. En

analysant le rythme biologique comme le cycle veille/sommeil, il est possible de mettre en évidence un dérèglement général des rythmes biologiques et de définir plusieurs types de modifications du rythme dans la désynchronisation.

- ⇒ Un rythme en libre court, lorsque les synchroniseurs majeurs sont imperceptibles. L'exemple le plus fréquent est la cécité. Le rythme biologique reprend peu à peu sa période naturelle.
- ⇒ Un rythme en avance de phase. L'exemple le plus connu est le travail posté (Désynchronisation biologique chez les travailleurs de soir ou de nuit). L'endormissement survient plus tôt en soirée.
- ⇒ Un rythme en retard de phase, dont la cause fréquente est le jet-lag (Désynchronisation biologique après un vol en avion à travers au moins 3 fuseaux horaires). Cette modification du rythme circadien s'accompagne d'un endormissement tardif, mais également d'un réveil tardif.

Le schéma ci-dessous (figure 1) résume les différentes catégories de rythmes veille/sommeil, les rectangles sombres représentent la période de sommeil, la partie claire la période d'éveil. (2)

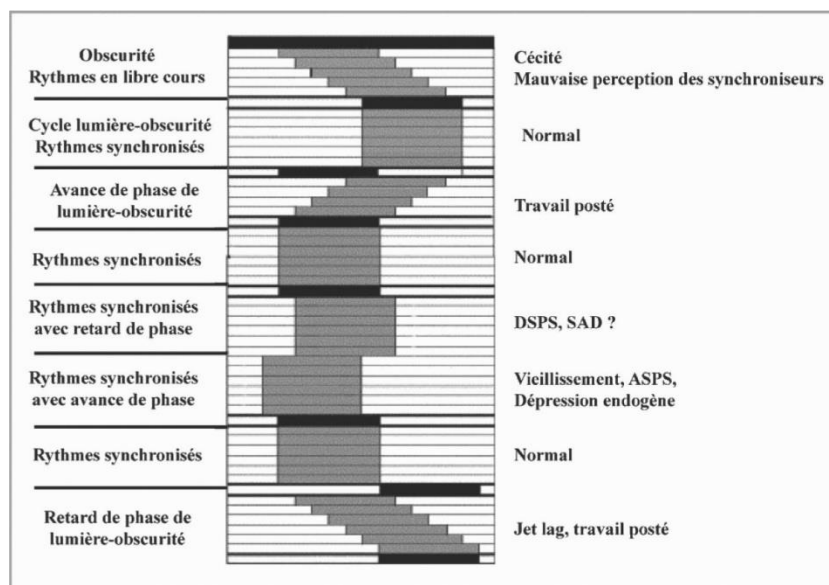


Figure 1 – Résumé des différentes perturbations du rythme circadien veille-sommeil (2)

Dans le cas d'une désynchronisation, il y aura chaque jour un décalage de phase de plusieurs minutes par rapport à la période nyctémérale de 24 heures précises. Si l'on reste désynchronisé sur une longue durée, nous finirons par dormir à une heure de la journée ou l'on est censé être actif. Une multitude de perturbateurs existent, par exemple la lumière bleue, un champ chromatique regroupant les longueurs d'ondes allant de 450 à 500 nanomètres. Ces ondes stimulent fortement les récepteurs de la rétine et envoient un signal perçu par l'horloge biologique comme un indicateur de "jour", et va donc entraîner un retard de phase. On peut également citer les pathologies neurodégénératives comme perturbateur, puisque certains des neurones détruits peuvent appartenir à un système modulateur de l'horloge biologique. (2)

Paradoxalement, il est possible pour le rythme biologique de rester synchronisé lors d'une désynchronisation, avec toutefois une avance ou un retard de phase par exemple dans les dépressions endogènes, mais aussi lors du vieillissement physiologique.

Les seuls troubles du rythme circadien possédant une classification médicale ainsi qu'une prise en charge adaptée à ce jour sont les troubles du sommeil. Pourtant, le rythme biologique ainsi que le mécanisme de synchronisation, sont 2 fonctions fondamentales au bon fonctionnement physiologique général. Vivre sans rythme biologique ou sans être sensible aux synchronisateurs est un danger pour le maintien de l'homéostasie, donc pour la survie. Il a été prouvé qu'une désynchronisation prolongée et récurrente du rythme biologique peut entraîner diverses complications, au-delà des troubles du sommeil (3) (4) :

- ⇒ Métaboliques
- ⇒ Hormonales
- ⇒ Psychiques, notamment un risque accru de dépression, de troubles bipolaires.
- ⇒ Risque accru de cancer de la prostate et colorectal chez l'homme, de cancer du sein chez la femme.

Ainsi, découvrir un mécanisme chronobiologique lors de la recherche étiologique de certains cas particuliers de pathologies courantes (troubles de l'humeur, épilepsie...) pourrait parfois améliorer leur prise en charge.

En 2018, une équipe de médecins hollandais de l'hôpital Erasmus Medical Center de Rotterdam publie une étude avec pour objectif d'améliorer la prise en charge de maladies graves et introduisent la notion de "chronofitness" (figure 2). L'idée est de préserver au maximum la synchronisation externe lors du séjour à l'hôpital et de trouver des outils de surveillance des rythmes circadiens du patient. (5)

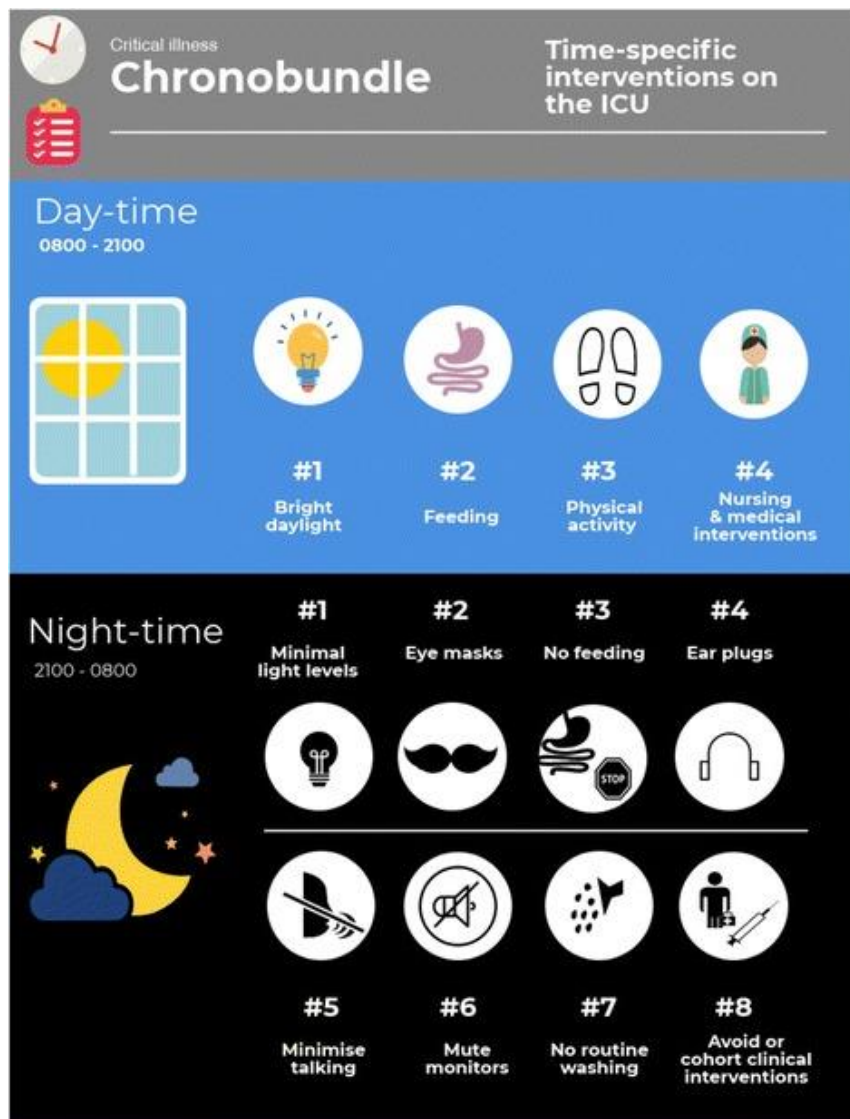


Figure 2 – Fiche de présentation du concept de chronofitness (5)

1.3) Physiologie du rythme biologique

1.3.1) Généralités

Chez les êtres vivants, une multitude de fonctions physiologiques et biochimiques possèdent un rythme circadien :

- Au niveau moléculaire : transcription de gènes, traduction de protéines, production d'hormone, neurotransmission...
- Au niveau fonctionnel : Système respiratoire, système nerveux autonome...
- Au niveau comportemental : Veille/sommeil, performances cognitives, humeur, mémoire...

Lors de la mise en évidence des rythmes biologiques au début du 18^{ème} siècle, les connaissances moléculaires et microscopiques étaient insuffisantes, les scientifiques s'intéressaient essentiellement à des rythmes biologiques comportementaux ou fonctionnels. À l'échelle moléculaire, les recherches ont débuté depuis les années 1960, aboutissant aux théories chronobiologiques modernes et à la genèse de plusieurs sous-disciplines de la chronobiologie.

La première hypothèse de l'origine des rythmes biologiques est formulée en 1814 par de Virey. Il suggère l'existence d'un système générant les rythmes biologiques qu'il nomme horloge interne, sans en connaître sa localisation précise ni ses modalités de fonctionnement. Comme son nom l'indique, il s'agirait de structures anatomiques destinées à mesurer la durée, indiquer l'heure. En récoltant ces informations, l'organisme serait ainsi capable d'anticiper et d'optimiser les besoins de l'organisme face à un environnement relativement monotone au cours du temps. Si l'on prend par exemple le rythme veille/sommeil, c'est de cette manière que notre organisme prépare la phase d'éveil ou bien celle du sommeil, en anticipant l'heure de coucher du soleil ainsi que le lever. Cela nous évite de gérer nous-même volontairement la mise en sommeil ainsi que le réveil, et constitue donc un gain d'énergie considérable. Les progrès en chimie et génétique des 2 derniers siècles ont permis d'apporter des explications sur l'origine et le fonctionnement du rythme biologique, que nous allons maintenant présenter et décrire brièvement.

1.3.2) Mécanismes physiologiques de fonctionnement de l'horloge

1.3.2.1) Genèse des rythmes biologiques

Le système générant les rythmes biologiques se compose tout d'abord d'une horloge centrale localisé dans le système nerveux central au niveau des noyaux suprachiasmatiques (région de l'hypothalamus). D'autre part, il est également admis que toutes les cellules de notre organisme sont capables dans une certaine mesure de générer un rythme biologique, et possède une horloge périphérique. Le système d'horloge biologique inclut donc une horloge centrale et des horloges périphériques.

L'état des recherches actuelles suppose l'existence de 2 types de rythmes circadiens :

- ⇒ Les rythmes biologiques contrôlés par des signaux systémiques, ce sont les rythmes pris en charge par l'horloge centrale.
- ⇒ Les rythmes biologiques dont la gestion est décentralisée, c'est-à-dire déléguée aux horloges périphériques.

Il existe une raison logique à la mise en place d'un tel système à première vue complexe. La gestion de l'ensemble des rythmes circadiens par le noyau suprachiasmatique seul pourrait sembler trop lourd, notamment en termes de rapidité de fonctionnement et de réactivité face aux situations imprévues, poussant ainsi l'évolution naturelle à décentraliser certaines fonctions de l'horloge centrale vers l'ensemble des cellules de l'organisme.

L'horloge centrale semble intervenir dans la genèse de rythmes biologiques majeurs, tel que le rythme veille/sommeil par exemple, dans leur bon fonctionnement au cours du temps, ainsi que dans la synchronisation de l'ensemble des rythmes circadiens. Des expériences (Figure 3) ont montré que l'absence d'horloge centrale (reproduit expérimentalement par destruction de la région suprachiasmatique chez les animaux) conduit à la désorganisation brusque et définitive du rythme veille/sommeil. (7)

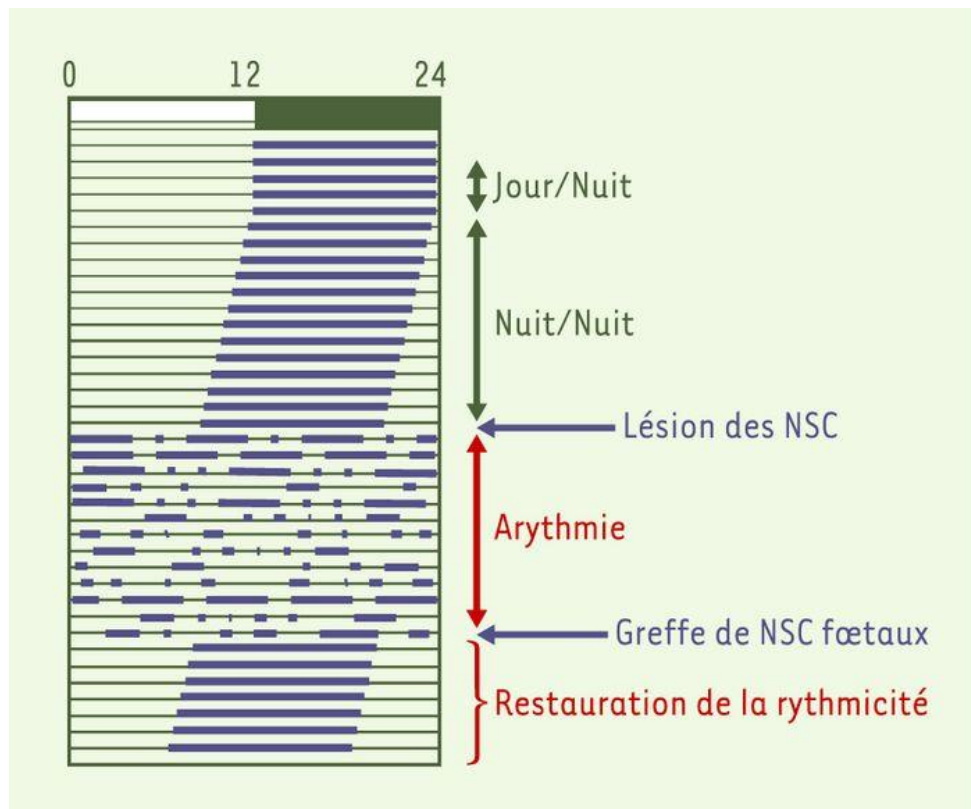


Figure 3 – Aperçu du rythme circadien veille/sommeil chez le rongeur après lésion du noyau suprachiasmatique (6)

La majorité des processus circadiens d'une cellule sont gérés de manière décentralisée par les horloges périphériques. Les études à ce sujet se sont majoritairement concentrées sur le foie, en explorant le transcriptome (ensemble des gènes transcrit par les cellules du foie) à la recherche de désynchronisation chez des modèles animaux dont le gène REV-ERB (gène d'horloge) a été localement supprimé. Il a été observé qu'une majorité des rythmes circadiens hépatiques était suspendue, mais également que certains gènes conservaient leur rythme circadien malgré cette suppression de gène, et que les animaux conservaient un rythme de l'alimentation et des niveaux d'insuline normaux. Les cellules périphériques possèdent donc bien des rythmes biologiques décentralisés mais certains rythmes sont tout de même encore gérés de manière systémique par l'horloge centrale.

Les 2 types d'horloges se doivent donc de fonctionner correctement pour assurer une bonne mise en route du rythme biologique. (8) (9)

1.3.2.2) Synchronisation

Nous avons vu que le rythme circadien est synchronisé par action des zeitgebers environnementaux sur le noyau suprachiasmatique. Cependant, cette région du cerveau est une structure interne, on voit donc mal comment elle pourrait réceptionner des informations de l'extérieur nécessaire pour adapter le rythme biologique. Une structure sensorielle est donc nécessaire pour transmettre l'information. Celle-ci est localisée au niveau de la rétine, alors qu'on a longtemps pensé que les cellules de cette région avaient une fonction purement visuelle. Certaines ont un rôle majeur dans la synchronisation des rythmes biologiques et sont considérées comme les cellules "non visuelles" de la rétine. Il s'agit des cellules ganglionnaires de la mélanopsine. Ces cellules, sensibles au bleu, sont

reliées au noyau suprachiasmatique par la voie rétinohypothalamique. Elles envoient un signal à l'horloge qui permettra la synchronisation de l'ensemble des rythmes circadiens de l'organisme sur 24 heures. Le noyau suprachiasmatique est donc en lien avec les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine. Celle-ci mesure l'intensité lumineuse et envoie l'information au noyau suprachiasmatique (Figure 4). (10)

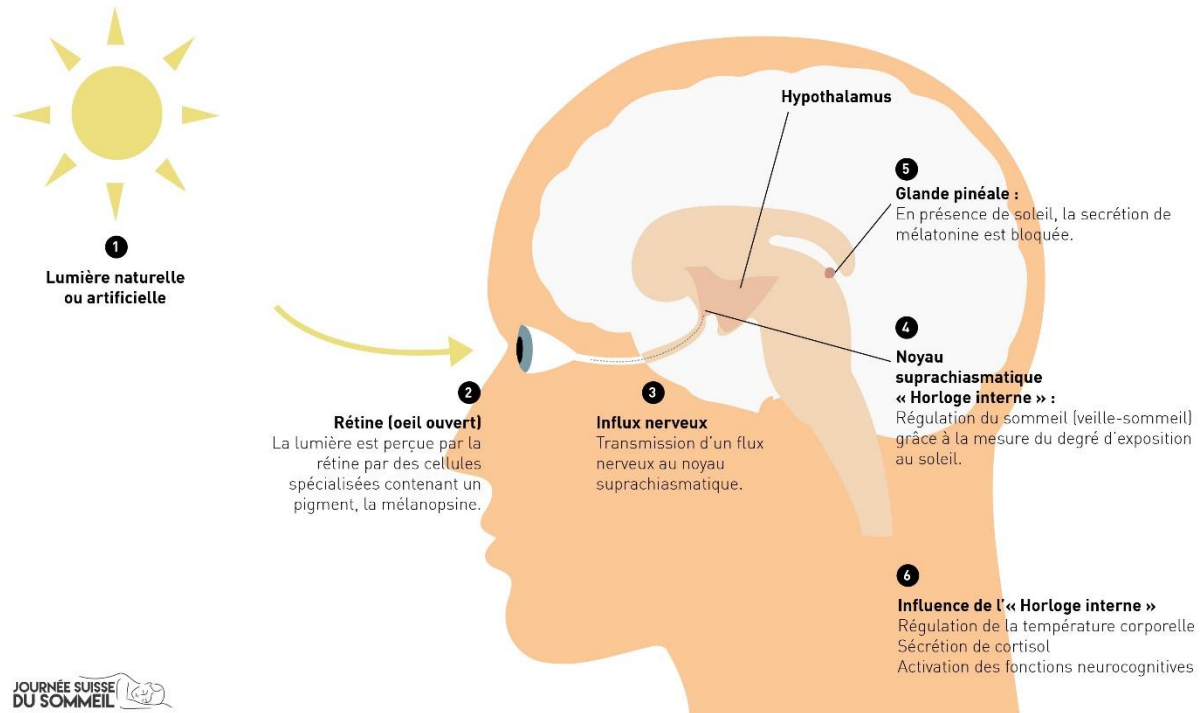


Figure 4 – Circuit de fonctionnement du système circadien (7)

Au niveau du noyau suprachiasmatique, on retrouve environ 30% des neurones totaux sécrétant des neuropeptides (neuropeptide vaso-intestinal vasoactif VIP, arginine vasopressive, substance P), et très majoritairement des neurones GABAergiques.

Le mécanisme en aval de la synchronisation fait appel à une glande, l'épiphyse (aussi appelée glande pinéale). Il s'agit d'une structure localisée dans le cerveau capable de produire une hormone essentielle pour le bon fonctionnement du rythme circadien appelé mélatonine. Sa production nécessite pour précurseur un acide aminé, le tryptophane, qui est converti en sérotonine. L'enzyme N-acétyltransférase (NAT) va entraîner une acylation de la sérotonine, qui sera ensuite convertie en mélatonine par l'enzyme Hydroxy-indole-O-méthyltransférase (figure 5). Il a été montré chez les rongeurs que des récepteurs bêta-adrénergiques au niveau de la glande pinéale ont pour fonction de stimuler l'activité de l'enzyme NAT (cette observation n'a pas été étudiée chez l'homme). En revanche l'exposition prolongée à la lumière a pour effet de diminuer la synthèse de mélatonine par dégradation de l'enzyme NAT (figure 4).

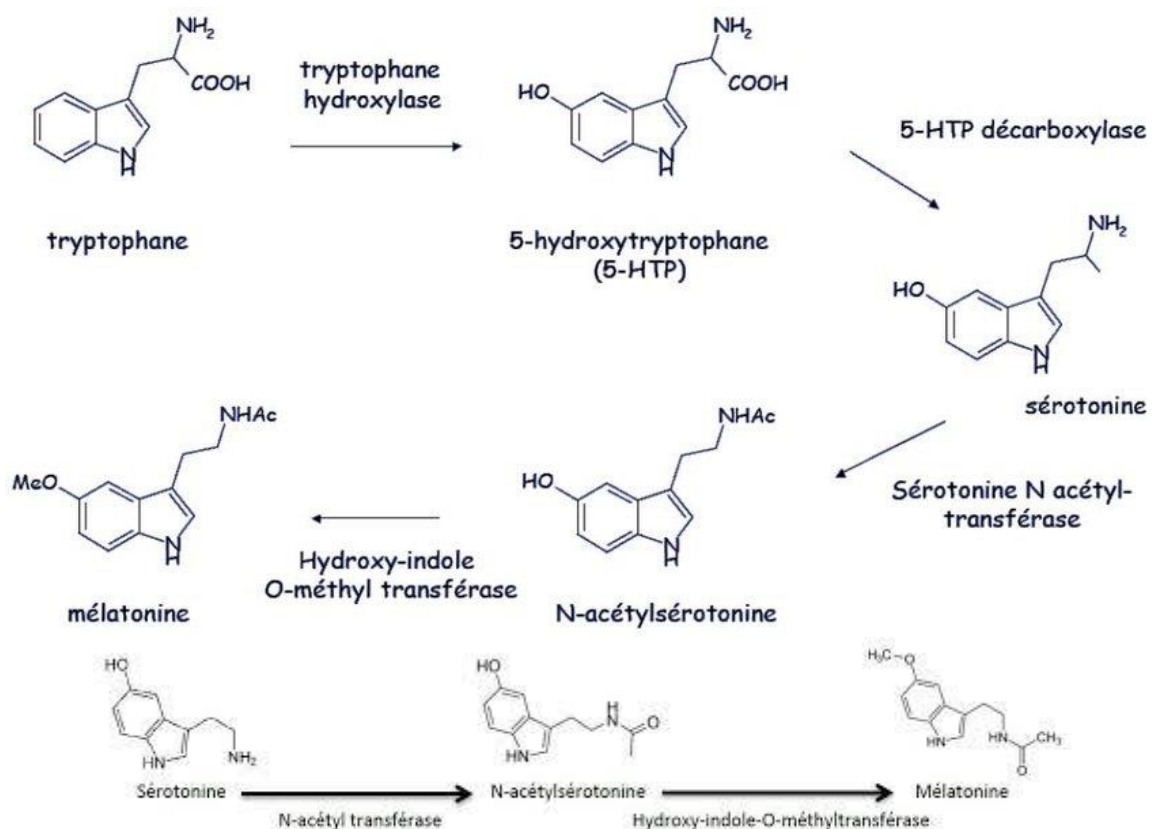


Figure 5 – Biosynthèse de la mélatonine (11)

Le rôle majeur de la mélatonine est d'assurer la bonne synchronisation des rythmes circadiens, en se fixant sur les récepteurs MT1 et MT2 au niveau pinéal. Le récepteur MT2 semble agir en réinitialisant le rythme circadien tandis que le récepteur MT1 module l'activité neuronale. Physiologiquement, la production de mélatonine diminue avec l'âge et chez les sujets âgés une augmentation de l'insomnie, ainsi que des heures de sommeil et de réveil plus précoces, est fréquemment observé (Le manque de mélatonine désynchronise le rythme circadien et provoque une avance de phase).

Les récepteurs de la mélatonine ne sont pas uniquement localisés au niveau de la glande pinéale, mais sont aussi retrouvés dans la rétine, le cœur, au niveau gastro-intestinal, dans le foie, les reins, ainsi que dans certaines cellules (adipocytes, macrophages et plaquettes). Parmi les autres fonctions de la mélatonine, on retrouve la sécrétion d'humeur aqueuse, le maintien du rythme circadien de la pression intraoculaire, une diminution de la pression artérielle, la régulation du système immunitaire... (12). Physiologiquement un pic de synthèse de mélatonine est observé à l'approche de la phase d'obscurité (autrement dit le soir au coucher) et sa sécrétion peut être régulé par la lumière.

Le système nerveux central reçoit donc des signaux photique de la voie rétinohypothalamique, et des signaux non photiques venant d'autres types d'entrées afférentes. Il peut ensuite orchestrer et synchroniser les rythmes endogènes conformément aux signaux environnementaux reçus.

1.3.3) Mécanismes moléculaires de fonctionnement de l'horloge

Le rythme biologique est généré au niveau moléculaire à l'aide de boucles de rétroaction transcriptionnelle/traductionnelle. Pour simplifier ce terme, on peut imaginer un système permettant la synthèse et la dégradation de plusieurs molécules au cours de la journée. Ce système est complexe, met en jeu beaucoup de molécules, que l'on doit identifier pour comprendre leur coordination.

Des chercheurs, récompensés par le prix Nobel de médecine et physiologie en 2017, ont découvert une partie du mécanisme moléculaire du rythme biologique. Identifié pour la première fois chez la mouche drosophile, la théorie de l'évolution permet de supposer que le mécanisme de base découvert a une très grande généralité, donc similaire et conservé au cours de l'évolution chez les autres êtres vivants. Cette théorie permet d'envisager une extrapolation des connaissances acquises sur des modèles animaux (les rats par exemple) et vers l'homme.

Les acteurs de base de ce mécanisme sont les suivants :

- ⇒ Les protéines Bmal1 et Clock
- ⇒ La E-box
- ⇒ Les gènes contrôleurs d'horloge appelés "clock controlled genes"
- ⇒ Les protéines PERIODE (Per1, Per2, Per3) et CRYPTOCHROME (Cry1, Cry2), REV-ERB
- ⇒ Les protéines ROR, PPAR-alpha et PGC1

Les protéines Bmal1 et Clock se dimérisent et le complexe se fixe sur des régions précises de l'ADN que l'on appelle E-box. Cette fixation induit la transcription des gènes contrôleurs d'horloge puis leur traduction en protéine effectrices (figure 6). Afin que l'activité du complexe Bmal1/Clock cesse au bout d'un temps donné et puisse reprendre son court plus tard, il existe plusieurs systèmes permettant de réguler ce complexe. Les protéines Cry et Per par exemple, sont produites grâce à la fixation du complexe Bmal/Clock au niveau de la E-box. Leur quantité va dans un premier temps augmenter et elles vont avoir pour effet de réprimer l'activité du complexe Bmal/Clock ce qui va moduler le rythme biologique. En conséquence, la quantité de protéine cry et per diminue en 2 temps. D'une part à cause de la diminution de l'activité du complexe Bmal/Clock, et d'autre part car elles sont dégradées par l'organisme. On retrouve ce mécanisme dans toutes les horloges, centrales et périphériques. (13) (14)

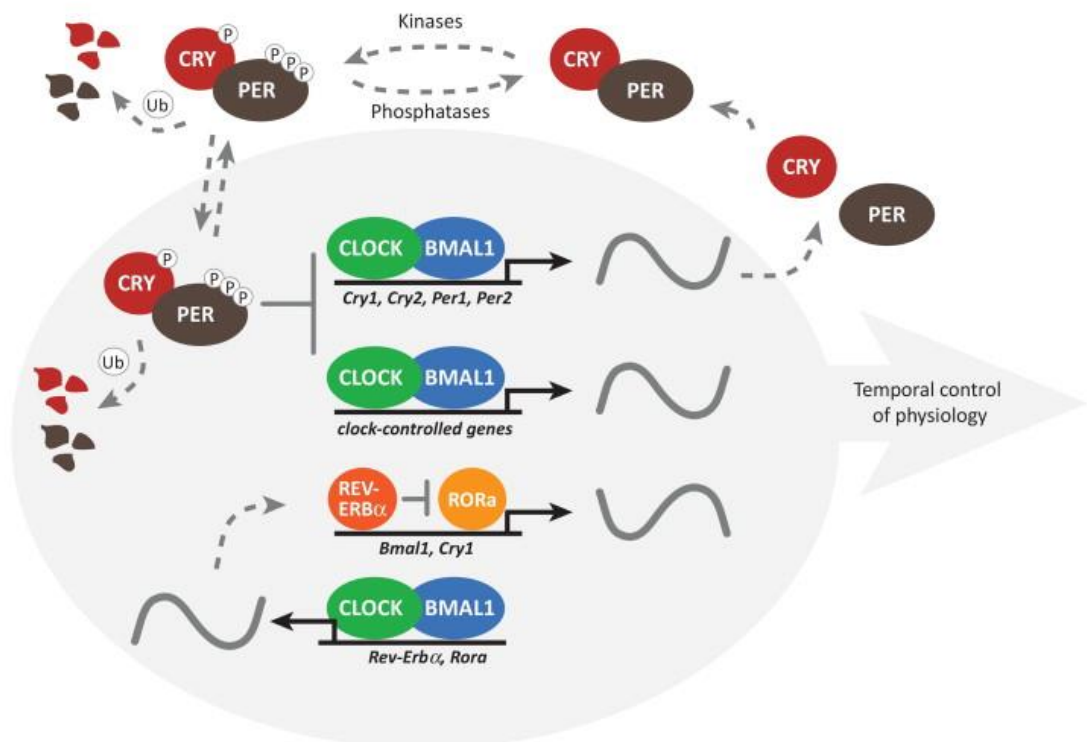


Figure 6 – Fonctionnement moléculaire de l’horloge biologique (13)

Des expériences réalisées chez une espèce animale diurne apparentée à l’homme ont permis d’analyser des ARNs de plus de 25 000 gènes issus de 64 organes. Il en découle que 80% des gènes réglés sur l’horloge biologique sont impliqués dans des fonctions essentielles de la vie des cellules. De plus, 82% de ces gènes codent des protéines en lien étroit avec des cibles thérapeutiques de principes actifs des médicaments (15) (16)

La perspective actuelle de certains chercheurs est d’établir une base de données, qui permet de décrire le rythme biologique de chaque gène. Dans le domaine de la santé, la protéine codée par le gène peut avoir un intérêt, soit en jouant un rôle dans la survenue d’une pathologie, ou alors car elle intervient dans le mécanisme d’action d’un principe actif.

1.3.4) Modélisation du rythme biologique

Le seul paramètre utilisé à l’origine pour décrire et analyser le rythme était la période, correspondant au temps nécessaire pour effectuer un cycle complet. Le nycthémère désigne l’alternance d’un jour et d’une nuit, et correspond à une période de 24 heures. Un processus biologique suit un rythme nycthéméral lorsqu’il a une période d’exactly 24 heures.

Afin d’analyser plus finement les rythmes à l’aide de la période, Boissin et Canguilhem établissent en 1998 une classification des rythmes biologique :

- ultradiens : période inférieure à 20 h, un des exemples connus est le rythme REM (Rapid Eye Movement) lors du sommeil, d’une durée en moyenne de 3 heures.
- circadiens : période de 24 ± 4 h, ils représentent la majorité des rythmes biologiques présents chez l’homme, mais il faut garder à l’esprit que d’autres types de rythmes existent, en proportions certes plus minoritaires.

- infradien : période supérieure à 28 h. l'exemple le plus parlant chez l'Homme est le cycle ovarien d'une durée de 28 jours.

Aujourd'hui, il est possible de modéliser le rythme biologique (bien que les résultats puissent être parfois notés dans un tableau pour une raison pratique dans certaines études).

L'allure de la courbe prend une forme que l'on peut caractériser d'oscillatoire, et on peut calculer la valeur d'un point de la courbe à l'aide de la fonction $Y(t) = M + A \cos(2\pi/\tau * t + \Phi)$ (figure 7)

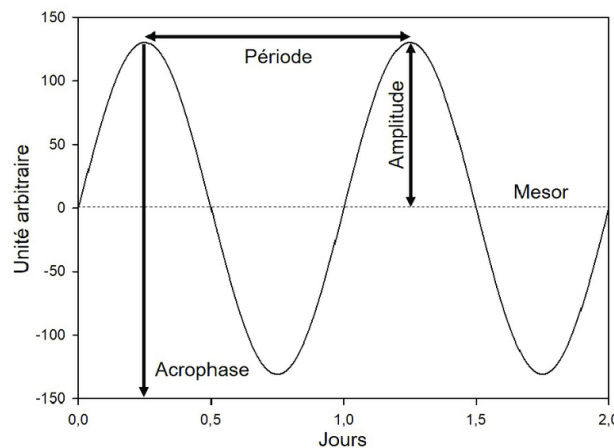


Figure 7 – Modélisation d'un rythme biologique (17)

Plusieurs paramètres permettent de décrire et commenter cette fonction (18) :

- La période, valeur numérique (en unité de temps) de l'intervalle qui sépare 2 événements identiques,
- L'amplitude, valeur numérique de l'intervalle entre la valeur la plus élevée (ou la plus faible) et le niveau moyen,
- L'acrophase, valeur numérique du point le plus élevé de la courbe,
- La batyphase, valeur numérique point le moins élevé de la courbe,
- Le méso, valeur numérique du niveau moyen des mesures.

On distingue également 2 types de périodes :

- La période τ en libre court, elle correspond à la période endogène (Lorsque l'on soustrait totalement de l'environnement le sujet de l'étude).
- La période T du synchronisateur. L'objectif du synchronisateur est de faire en sorte que $\tau = T$

Distinguer les 2 est intéressant, car cela permet de déterminer la relation de phase Ψ dont la formule est $\Psi = T/\tau$:

- Si la période τ est plus petite que la période T , le synchronisateur ralentit le rythme biologique et provoque un retard de phase. La relation de phase Ψ est supérieure à 1
- Si la période τ est plus grande que la période T , le synchronisateur accélère le rythme biologique et provoque une avance de phase. La relation de phase Ψ est inférieure à 1

1.4) Analyse du rythme biologique

1.4.1) Protocole

Pour explorer le rythme circadien, un marqueur est nécessaire. Il en existe plusieurs :

- ⇒ Le cycle veille/sommeil.
- ⇒ La sécrétion de cortisol
- ⇒ La sécrétion de mélatonine
- ⇒ La température corporelle
- ⇒ Le chronotype
- ⇒ L'activité des gènes d'horloges

Afin de rendre plus simple les études chronobiologiques, on utilise souvent une grandeur physique nommé zeitgebers time (ZT = outil de mesure adapté à ce type d'étude) de la période sur 24 heures dans lequel ZT 0 indique le début de la période claire et ZT 12 le début de la phase sombre. Les animaux inclus dans les études chronobiologiques sont en général entraînés à des cycles lumières-obscurités de 12/12 heures. Le modèle animal le plus souvent utilisé sont les rongeurs, dont la majorité sont des animaux nocturnes, c'est-à-dire qu'ils présentent une activité plus élevée durant la période d'obscurité. Ainsi, si un rythme circadien présente un pic au début de la phase claire chez l'homme (c'est-à-dire le matin), il s'exprimera au début de la phase sombre chez le rat. La théorie de l'évolution considère que nous possédons de nombreux mécanismes communs avec des espèces plus ou moins rapprochées. Les résultats obtenus chez le rat pourraient dans une certaine mesure être extrapolés à l'homme.

1.4.2) Exploration du rythme circadien en pratique

Le cycle veille-sommeil suit un rythme circadien qui peut être modélisé de plusieurs manières.

- ⇒ L'agenda du sommeil (figure 8) : le sujet remplit un formulaire dans lequel il note ses horaires de sommeil. Cette technique, facile d'utilisation, est cependant subjective et demande plusieurs jours de mise en place.

DATE	HEURES	Appréciation par :			TRAITEMENT ET REMARQUES PARTICULIÈRES
		TB - B - Moy	M - TM	Moy	
Nuit du ... au ...	20 22 24 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20				
EXEMPLE	↓ ↑				
7 au 8/12	↓ ↑	M	TM	Moy	
8 au 9/12	↓ ↑	Moy			mal au dos
9 au 10/12	↓ ↑	Moy			fatigue, mal à la tête
10 au 11/12	↓ ↑	Moy			(lecture)
11 au 12/12	↓ ↑	TM			(lecture)
12 au 13/12	↓ ↑	Moy			vertiges, fatigue
13 au 14/12	↓ ↑	Moy			mal à la tête
14 au 15/12	↓ ↑	B			
15 au 16/12	↓ ↑	TR			saute-morte
16 au 17/12	↓ ↑	TM			cauchemars
17 au 18/12	↓ ↑	Moy			suaves
18 au 19/12	↓ ↑	M			troubles, rêves, cauchemars
19 au 20/12	↓ ↑				suaves
20 au 21/12	↓ ↑	B			
21 au 22/12	↓ ↑	B			
22 au 23/12	↓ ↑	Moy			
23 au 24/12	↓ ↑	Moy			
24 au 25/12	↓ ↑	B			
25 au 26/12	↓ ↑	B			
26 au 27/12	↓ ↑	Moy			
27 au 28/12	↓ ↑	M			
28 au 29/12	↓ ↑	B			fatigue
29 au 30/12	↓ ↑	Moy			
30 au 31/12	↓ ↑				

Figure 8 – Agenda du sommeil (19)

- ⇒ L'actimètre est un dispositif que le patient porte sur lui toute la journée. Il permet de mesurer, quantifier un mouvement ainsi que d'enregistrer le résultat et de le modéliser sous la forme d'un actogramme. Il est régulièrement utilisé pour déterminer le rythme veille-sommeil, soit dans un cadre expérimental, soit pour détecter un trouble du sommeil.
- ⇒ La polysomnographie permet une analyse plus approfondie de la structure du sommeil à l'aide de plusieurs capteurs (EEG, électromyogramme, ECG) et peut éventuellement être utilisée pour évaluer le cycle veille-sommeil à des fins chronobiologiques.

2) Applications de la chronobiologie dans la santé

2.1) Chronophysiologie

La physiologie étudie le rôle, le fonctionnement ainsi que l'organisation mécanique, physique et biochimique des êtres vivants. Il s'agit donc d'une discipline dont les études intéressent des comportements et disposition affective tels que l'humeur ainsi que de grandes fonctions biologiques comme celle du système nerveux. La physiologie s'intéresse également à l'ensemble des processus moléculaires de notre organisme, par exemple le métabolisme énergétique mais aussi la neurotransmission, le fonctionnement du rythme circadien. La chronophysiologie est une branche de la physiologie ayant pour objectif de démontrer l'existence de rythmes circadiens au sein des fonctions physiologiques de notre organisme.

Le chronotype est un exemple de manifestation chronophysiologique. Il décrit la tendance d'une personne à avoir un niveau d'activité plus élevé à un moment de la journée. Pour certains, l'activité est optimale le soir, pour d'autre ce sera le matin, et lorsque qu'il n'y a aucune correspondance, on parle de chronotype intermédiaire (le chronotype reste cependant un phénomène complexe, qui n'est pas uniquement corrélé au rythme veille/sommeil). Les recherches récentes à ce sujet ont affiné la classification et considèrent qu'il existe 6 catégories de chronotypes chez l'homme (20) :

- ⇒ Type soir
- ⇒ Type matin
- ⇒ Type somnolent diurne
- ⇒ Type diurne
- ⇒ Type modérément actif
- ⇒ Type très actif

Connaitre le chronotype permet par exemple de mettre en place des études comparatives, mais aussi de créer des groupes d'étude plus homogènes lorsque l'on veut réaliser des études comparatives sur un autre paramètre que le chronotype.

2.2) Chronopathologie

La Chronopathologie étudie l'altération des caractéristiques temporelles déterminant un état pathologique ou résultant de celui-ci. Cette discipline a récemment pris plus d'ampleur à la suite des découvertes chronobiologiques modernes et de la formulation de la théorie chronobiologique, permettant d'inclure la chronobiologie dans la survenue de certaines pathologies.

Pour comprendre cette discipline, il faut se replacer dans le contexte de l'époque. Début 1960, le spéléologue Michel Siffre démontre la nature endogène du rythme biologique chez l'homme, et quelques années plus tard, le mécanisme moléculaire de l'horloge biologique est découvert. Suite à ces découvertes, plusieurs scientifiques tels que VanCauter et Turek en 1986 mettent en avant le côté essentiel, conservé dans le règne animal au cours du temps du rythme biologique et de l'importance de son maintien pour la survie des espèces. Par conséquent, toute perturbation majeure de cette fonction serait logiquement néfaste pour la santé à plus ou moins long terme. Ce constat permet de poser les bases de la chronopathologie.

Un processus chronopathologique peut parfois paraître limpide rien qu'à l'observation. Dès le 2^{ème} siècle, Soranus d'Ephèse observait le caractère nocturne des crises d'asthme chez plusieurs patients. Sydenham supposait une apparition plus fréquente des crises de goutte la nuit. Il s'agit dans les 2 cas d'un phénomène chronopathologique cliniquement visible. Dans le cas de l'asthme, cela s'explique par l'observation d'une batyphase anormalement élevée (donc une concentration anormalement basse) entre 21h et 5h de sécrétion de l'adrénaline, noradrénaline et du cortisol sur leurs courbes chronobiologiques respectives. En conséquence, une diminution du diamètre bronchique et une sensibilité accrue aux facteurs déclenchants l'asthme apparaît, entraînant une probabilité accrue de symptômes asthmatique. (21)

Dans d'autres cas, le processus chronopathologique est plus insidieux. Par exemple, la survenue de certains troubles de l'humeur peut avoir pour cause une perturbation du rythme veille-sommeil. Ici cependant, la composante chronobiologique est moins évidente, car il n'existe pas nécessairement de manifestation rythmique limpide et concrète comme dans le cas de l'asthme. Ainsi le champ d'étude en chronopathologie, cherche l'apparition de signes cliniques ou de symptômes selon un rythme biologique, mais aussi l'association entre perturbation du rythme biologique et survenue d'une pathologie. La première modélisation d'un phénomène chronopathologique remonte à 1814. Cette étude supposait l'existence d'un rythme circadien et annuel de la mortalité, toute cause confondue. (22)

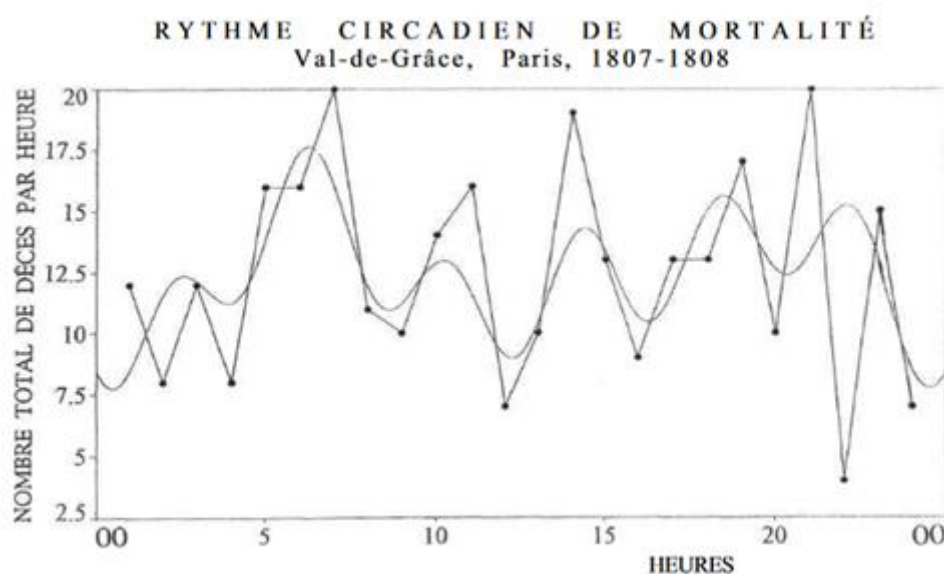


Figure 9 – Modélisation d'un rythme circadien de mortalité (22)

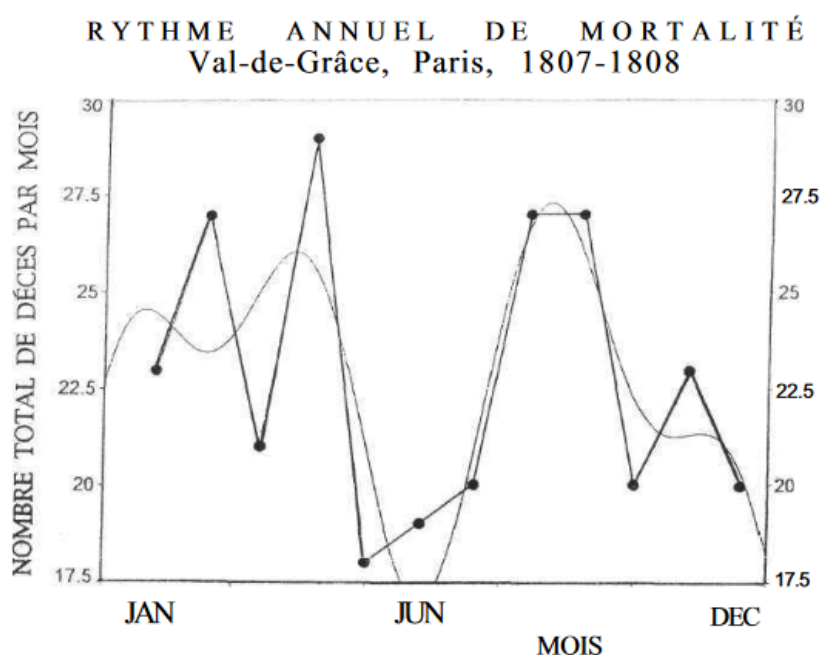


Figure 10 – Répartition annuelle de la mortalité (22)

Un pic majeur de mortalité annuel en hiver, ainsi que deux pics majeurs quotidiens à 6 heures du matin et 20 heures ont ainsi été observés (figure 9 et 10).

Ces résultats furent retrouvés dans d'autres études à des époques différentes, en réduisant toutefois les observations aux patients présentant des affections respiratoires et cardiovasculaires.

Malgré la présence évidente de nombreux biais (par exemple les conditions de vie début 18^{ème} siècle étaient bien différentes en comparaison à notre époque), force est de constater que le rythme de mortalité n'a jamais réellement changé. (23). Un exemple d'étude chronopathologique récente est la mise en évidence d'un schéma circadien des hallucinations auditives chez les patients schizophrènes, indiquant une expression plus fréquente de ce symptôme psychotique entre 18h et 21h chez 75% des 49 patients inclus dans cette étude. Les concentrations plasmatiques du traitement antipsychotique chronique de ces patients étaient pourtant stables et jugées efficace durant cette période mais non suffisante pour agir sur l'ensemble du schéma circadien de ce symptôme (24). Ce résultat suggère donc l'utilisation d'une approche thérapeutique individualisé que nous allons présenter par la suite.

2.3) Chronopharmacologie (25)

Un principe actif est caractérisé par son activité et sa toxicité. L'effet du principe actif peut être plus ou moins bénéfique, et son devenir dans l'organisme (le trajet qu'il parcourt avant d'atteindre sa cible) conditionne l'intensité de son effet. L'objectif à la suite de l'administration du médicament est d'atteindre une activité thérapeutique maximale (en limitant les pertes au cours du trajet) tout en supprimant ou limitant au maximum les effets indésirables, de manière à ce que le principe actif du médicament atteigne son site d'action, à la bonne concentration.

La plupart des fonctions physiologiques de l'organisme présentent une rythmicité biologique. Étant donné que le devenir du principe actif dans l'organisme est conditionné

par des facteurs physiologiques, il est logique de penser que l'activité et la toxicité d'un principe actif est également fluctuante au cours du temps. La chronopharmacologie regroupe l'ensemble des disciplines étudiant l'effet (thérapeutique ou toxique) d'un médicament en fonction du moment d'administration. Certains médicaments pourraient en effet avoir un moment idéal d'administration.

2.3.1) Chronopharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir d'un médicament après son administration dans l'organisme. Elle comprend classiquement 4 étapes.

2.3.1.1) Absorption

L'absorption correspond à l'étape de pénétration du principe actif dans l'organisme, et conditionne son arrivée dans la circulation sanguine. Une multitude de facteurs modifiant l'absorption d'un principe actif ont été identifiés :

- ⇒ Certaines propriétés physico-chimiques du principe actif administré. Un exemple parlant est la lipophilie de la molécule, plus celle-ci est élevée, meilleure sera l'absorption.
- ⇒ Des facteurs physiologiques viennent également modifier l'absorption du principe actif (par exemple les transporteurs de médicaments).

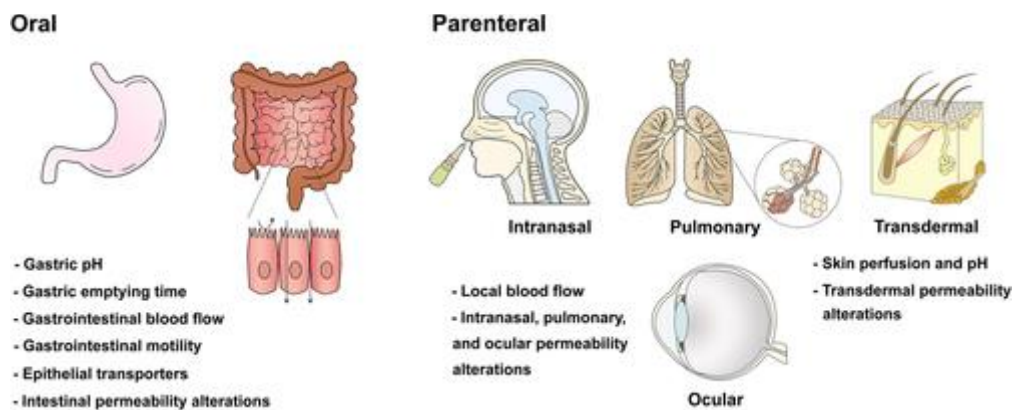


Figure 11 – Facteurs modifiant l'absorption (25)

L'absorption gastro-intestinale du principe actif peut être évaluée à l'aide d'un paramètre physique nommé biodisponibilité. Plus elle est élevée, meilleure est l'absorption du principe actif.

Il paraît logique de penser qu'il n'existe pas de rythmicité au sein des propriétés physico-chimiques prédéfinies d'un principe actif. En revanche, du côté des facteurs physiologiques, la chronicité est bien présente et vient donc moduler la biodisponibilité.

Les transporteurs d'efflux sont des protéines membranaires dont le rôle est de rejeter vers l'extérieur certaines molécules, dont les principes actifs des médicaments. Présentes au niveau des cellules intestinales, ces protéines ont pour effet de diminuer l'absorption d'un principe actif lorsque l'affinité pour les transporteurs d'efflux est significative (citons par exemple les AVK).

L'expression rythmique de ces transporteurs a été démontrée. Plusieurs études ont été réalisées chez l'animal pour la protéine transporteur d'efflux P-gp. En influençant l'absorption de certains principes actifs à marge thérapeutique étroite comme la digoxine,

on peut considérer la chronobiologie comme un facteur supplémentaire de variabilité de réponse au traitement. 2 problèmes peuvent survenir physiologiquement à cause de la fluctuation de P-gp au cours du temps :

- ⇒ Le patient, parallèlement à son traitement, prend une substance (un médicament par exemple), susceptible de stimuler ou d'inhiber la production "stable et constante" de P-gp au niveau des cellules intestinales,
- ⇒ La production de P-gp suit un rythme circadien et sa production n'est pas constante au cours du temps.

Seule la voie orale a été abordée pour l'instant, mais les variations circadiennes d'absorption sont également retrouvées pour d'autres voies d'administrations. C'est le cas de la voie intradermique, sous-cutanée et oculaire. Cependant, le mécanisme circadien, bien que fortement suspecté, n'est pas clairement identifié dans ces cas. Ces découvertes peuvent s'avérer utiles chez les patients traités par un médicament à marge thérapeutique étroite, afin de renforcer la sécurité de son utilisation en prévenant la survenue de surdosages ou sous-dosages. (25)

2.3.1.2) Distribution

La distribution est un autre paramètre pharmacocinétique. Il correspond à l'étape de transport du principe actif au niveau sanguin ainsi que sa diffusion au niveau des tissus. Comme pour l'absorption, il existe des facteurs physiologiques qui conditionnent la phase de distribution du principe actif. Il s'agit ici principalement de la liaison du principe actif aux protéines plasmatiques (dont l'albumine et l'alpha1-glycoprotéine) ou au tissu, mais également du débit cardiaque et sanguin. On distingue alors la fraction libre du principe actif, pharmacologiquement active, de la fraction liée aux protéines plasmatiques, non active tant qu'elle ne s'en détache pas. Bien que cette étape soit négligeable pour la majorité des principes actifs, certains d'entre eux comme l'acide acétylsalicylique, l'acide valproïque, les sulfamides... ont une fraction liée bien supérieure à leur fraction libre. Plusieurs conséquences peuvent alors survenir :

- ⇒ Administration simultanée de 2 principes actifs ayant une fraction liée aux protéines plasmatiques élevées. On observera un phénomène de compétition aboutissant à un sous-dosage de l'un des principes actifs et un surdosage de l'autre
- ⇒ Modulation pathologique (par exemple syndrome néphrotique) ou physiologique (par exemple chronobiologique) de la quantité de protéines plasmatiques au cours du temps.

Des phénomènes chronobiologiques ont été observés chez le rongeur pour l'albumine (Acrophase à ZT1 donc en début de phase claire) et l'alpha1-glycoprotéine (Acrophase à ZT2 et ZT19 donc en milieu de phase sombre) (25)

Concernant la liaison tissulaire des principes actifs, les études montrent des phénomènes chronobiologiques affectant le passage de la barrière hémato-encéphalique, foeto-placentaire et la barrière hémato-testiculaire. En d'autres termes, si l'on administre un médicament à différents moments de la journée, puis que l'on mesure par exemple son taux d'exposition au niveau d'un organe cible à une période définie (pour avoir un reflet de la quantité de principe actif à ce moment), il arrive bien souvent que la quantité de principe actif présente sur le site varie au cours de la journée. Par exemple, il semblerait que la distribution au niveau du système nerveux soit moins élevée en période de sommeil (ou

durant une anesthésie). Autre exemple assez concret, la distribution de roscovitine (une molécule anticancéreuse prometteuse, notamment dans le cancer du poumon) au niveau du poumon et du tissu adipeux varie au cours de la journée. Elle est en effet meilleure à ZT3 (donc en début de phase claire) par rapport à ZT19 (en milieu de phase sombre). Cependant, il ne faut pas généraliser pour autant, les taux de propranolol au niveau cardiaque par exemple sembleraient ne pas évoluer au cours du temps. (25)

2.3.1.3) Métabolisme

Le métabolisme est l'étape durant laquelle les principes actifs lipophiles vont être convertit en métabolites plus hydrophiles grâce à des réactions de fonctionnalisation dites de phase 1 ainsi que des réactions de conjugaisons dites de phase 2. Les enzymes intervenant dans les différentes réactions sont des protéines dont la production fait notamment intervenir des facteurs de transcription dont la production est régie par le rythme circadien (C'est le cas par exemple du facteur PAR Bzip). On peut aussi montrer la composante chronobiologique du métabolisme indirectement en étudiant par exemple la toxicité hépatique de certains principes actifs. Ainsi, l'isoniazide semble cliniquement plus toxique lors d'une administration à ZT1 (début de phase claire), observation coïncidant avec une concentration maximale et une aire sous la courbe plasmatique plus élevée (25).

2.3.1.4) Elimination

L'élimination est l'étape durant laquelle le principe actif est excrété de l'organisme. Le foie et le rein sont les 2 organes majeurs de cette phase bien que d'autres voies d'élimination mineures existent (cutanée, pulmonaire...). Au niveau rénal, l'élimination peut être mesuré par le débit sanguin rénal ou bien le débit de filtration glomérulaire. Chez le rongeur, l'élimination rénale semble plus forte en phase d'activité et plus faible en phase sombre (25) (26) .

2.3.2) Chronopharmacodynamie

L'objectif de cette discipline est la mise en place de schémas chronobiologiques modélisant l'efficacité d'un traitement au cours du temps afin d'optimiser la prise du médicament. À titre d'exemple, il a été montré dans une étude l'existence d'un mécanisme chronopharmacodynamique pour l'amlodipine. Une administration le soir est préférable car elle contribue à réduire la pression artérielle nocturne et améliore l'efficacité thérapeutique globale de cette molécule dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle (27).

2.4) Chronotoxicité

Cette discipline a pour objectif la mise en place de schémas chronobiologiques modélisant l'intensité des effets indésirable significatifs d'un médicament au cours du temps. La cancérologie est le domaine d'application majeur de la chronotoxicologie. (25)

2.5) Chronothérapie

La chronothérapie est une discipline pratique ayant pour but d'améliorer la prise en charge globale du patient en utilisant les connaissances théoriques des différentes disciplines chronobiologiques humaines fondamentales (Chronopathologie, chronopharmacologie).

Pendant longtemps, les troubles du rythme circadien étaient associés à des troubles du sommeil. De nombreuses études fondamentales récentes ont mis en avant le lien entre le rythme circadien et certaines pathologies (épilepsie, dépression, troubles de l'humeur...). Il est alors possible de trouver des moyens thérapeutiques en appliquant de façon pratique cette théorie. De multiples approches sont possibles, par exemple le dosage différentiel des principes actifs, dont le principe est de distribuer la posologie du médicament de manière à correspondre aux périodes de gravité maximale de la maladie. Une étude s'est intéressée à un type d'épilepsie infantile, dont la répartition des crises semble suivre un rythme. On a ainsi fait en sorte d'administrer aux enfants les antiépileptiques de manière à calquer la concentration plasmatique de carbamazépine au schéma de crise (figure 12). La courbe (a) modélise la concentration plasmatique de carbamazépine au cours du temps. La courbe (b) modélise le pourcentage de crise épileptique dans la population étudiée au cours du temps. Le résultat de l'étude a montré que quinze patients ont été classés comme répondeurs (réduction des crises $\geq 50\%$). Onze d'entre eux sont devenus sans crise et 4 ont connu une réduction des crises de 75 à 90%. Cet exemple montre bien l'intérêt d'individualiser le traitement dans certaines pathologies chroniques, notamment à composante circadienne.

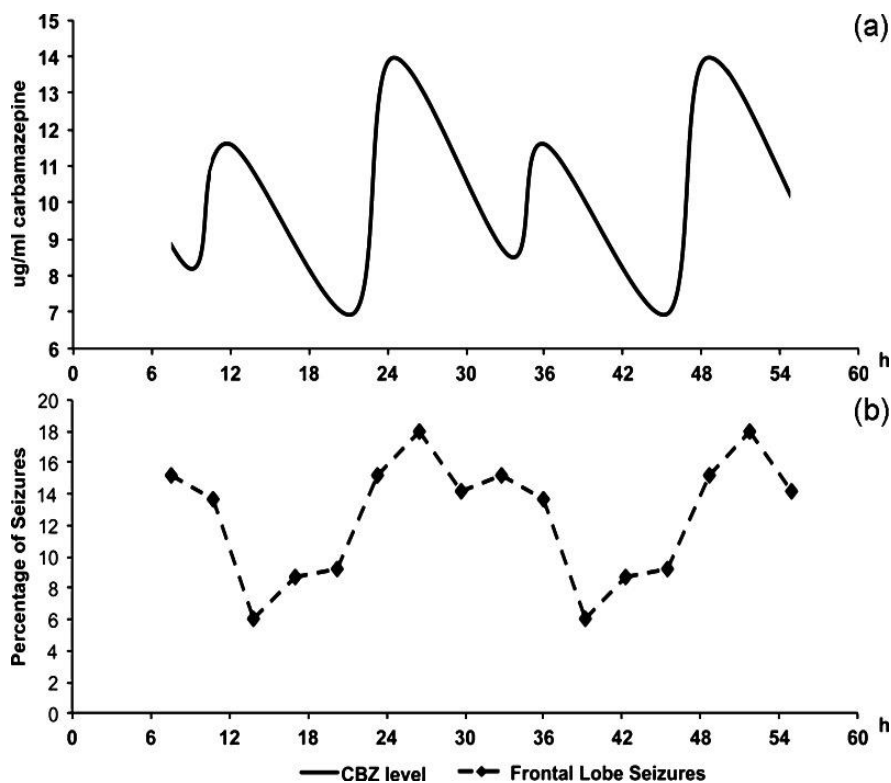


Figure 12 – Application pratique chronothérapeutique : le dosage différentiel (28)

Conclusion partie 1

Les connaissances théoriques de la chronobiologie permettent d'envisager une multitude d'application dans le domaine médical. Il est possible d'en apprendre davantage sur la physiopathologie, de découvrir de nouveaux mécanismes d'action, ou encore d'améliorer le confort du patient durant son hospitalisation. Au niveau pharmacologique, la chronobiologie permet d'optimiser l'efficacité d'un traitement et de réduire sa toxicité.

Nous venons d'introduire des notions théoriques de chronobiologie, nous allons maintenant parler des troubles de l'humeur du point de vue pathologique (sémiologie, diagnostic), pour ensuite aborder les courant de recherche actuels sur ces pathologies.

PARTIE 2 : Chronopathologie des troubles de l'humeur

1) Généralités

L'humeur, selon Pierre Deniker, se définit comme l'ensemble des dispositions instinctives et affectives qui forment le fond de la vie mentale. Du point de vue affectif, l'humeur influence directement l'activité psychique, et conditionne le fonctionnement intellectuel, mnésique, de la pensée, ainsi que les sentiments et émotions. Du point de vue instinctif, l'humeur peut inhiber ou stimuler l'appétit, le sommeil et la sexualité. Le dérèglement de l'humeur, au vu des nombreuses fonctions qu'elle influence, présente donc des manifestations très variables d'un individu à un autre et sont souvent difficile à verbaliser pour le patient. L'intervention d'un médecin, capable à l'aide de critères diagnostiques et d'échelles d'évaluation d'identifier les symptômes et d'évaluer l'intensité du trouble de l'humeur, est donc indispensable. Les troubles de l'humeur font parties des 10 pathologies les plus invalidantes au monde selon l'OMS avec un risque suicidaire estimé entre 11% et 19% (29).

Ce groupe de pathologie représente le diagnostic le plus fréquent des patients admis en psychiatrie. Le bulletin épidémiologique hebdomadaire a collecté différents indicateurs entre 2010 et 2014 pour pouvoir évaluer concrètement l'état actuel des troubles de l'humeur en France. Les tableaux 1 et 2 suivants donnent un aperçu de la prévalence des troubles dépressifs et bipolaires en milieu psychiatrique (30).

Année	Population française	Nombre de patient avec une prise en charge psychiatrique pour troubles dépressifs	Proportion
2010	65.03 millions	327 155	0.50%
2011	65.34 millions	339 248	0.52%
2012	65.66 millions	342 631	0.52%
2013	66.00 millions	323 281	0.49%
2014	66.31 millions	352 348	0.53%

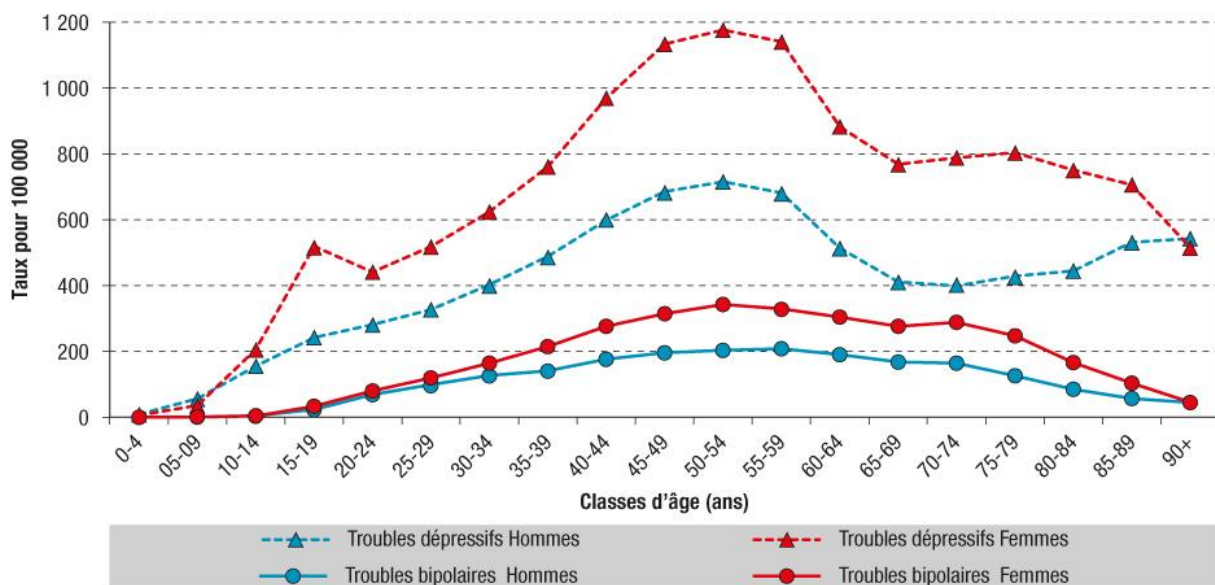
Tableau 1 – Prévalence des troubles dépressifs en milieu psychiatrique (31).

Année	Population française	Nombre de patient avec une prise en charge psychiatrique pour troubles bipolaires	Proportion
2010	65.03 millions	81 255	0.12%
2011	65.34 millions	86 670	0.13%
2012	65.66 millions	91 738	0.14%
2013	66.00 millions	90 454	0.14%
2014	66.31 millions	96 550	0.15%

Tableau 2 – Prévalence des troubles bipolaires en milieu psychiatrique (31).

Des enquêtes ont révélé que les patients à suspicion de troubles de l'humeur n'ont recours à un psychiatre ou un psychologue que dans 5 à 18% des cas. Ainsi, la prévalence des troubles dépressifs dans la population générale se situerait plutôt aux alentours de 5 à 8% (vs. 0.5 en milieu psychiatrique) et celle des troubles bipolaires à 0.7% (vs. 0.13% en milieu psychiatrique) (31).

Le graphique suivant (figure 13) représente le taux de trouble de l'humeur pour 100 000 habitants en fonction du sexe et de l'âge entre 2010 et 2014 en milieu psychiatrique. On observe que les femmes sont plus touchées par les troubles de l'humeur que les hommes avec une augmentation progressive du taux de dépression chez la femme jusqu'à 55 ans ainsi qu'un pic de recrudescence au cours de l'adolescence et un autre entre 45 et 60 ans. Chez l'homme, on observait également une augmentation du taux de dépression jusqu'à environ 55 ans avant d'observer une nouvelle fois une diminution nette avec une recrudescence après 80 ans. Le taux de troubles bipolaires suit la même voie, avec une augmentation progressive jusqu'à 55 ans puis une diminution (31).



Source : RIM-P, analyses Santé publique France.

Figure 13 – Taux de trouble de l'humeur pour 100 000 habitants en fonction de l'âge (31).

2) Tableau clinique des troubles de l'humeur

2.1) Classification et généralités

On distingue actuellement 4 grands types d'état pathologies de l'humeur :

- ⇒ L'épisode maniaque
- ⇒ L'épisode hypomaniaque
- ⇒ La dépression unipolaire
- ⇒ Le trouble bipolaire

Le médecin base en général son diagnostic à l'aide de 2 manuels, contenant une liste de critères diagnostiques, ainsi qu'une classification permettant d'adapter la prise en charge :

- ⇒ Le CIM-10 élaboré par l'OMS (Classification internationale des maladies 10^{ème} révision), qui est l'outil de classification de référence

- ⇒ Le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5^{ème} édition).
Cette classification est utilisée en clinique mais également à des fins de recherche

Il existe entre les deux manuels quelques différences que nous expliquerons lors de la description des troubles de l'humeur.

2.2) L'épisode maniaque

2.2.1) Généralités

Le CIM-10 et le DSM 5 classent les épisodes maniaques de la manière suivante :

- ⇒ La manie sans symptôme psychotique
- ⇒ La manie avec symptôme psychotique
- ⇒ L'hypomanie

Durant la phase prodromique, on observe un changement significatif de l'humeur caractérisé par une euphorie expansive de l'humeur. Il s'installe donc progressivement chez le patient un comportement émotionnel jugé anormal par l'entourage, prédominant vers un état de bien-être excessif. On peut également retrouver un comportement irritable, objectivé par l'entourage lorsque le sujet se met facilement en colère. Une fois la phase prodromique installée, la pathologie progresse avec apparition d'autres symptômes dont la durée varie de quelques heures à plusieurs jours. Les symptômes sont multiples, variés et inconstants. On peut les classer en 4 catégories (tableau 3) ([29](#)).

Catégorie de symptômes	Symptômes principaux
Thymiques/Affectifs	Irritabilité Euphorie Labilité de l'humeur Expansivité
Somatiques/Instinctif	Troubles du sommeil Préoccupations sexuelles excessives
Cognitifs	Mégalomanie Fuite des idées Distractibilité Confusion Hyperactivité
Psychotiques	Délire (mégalomane, de persécution...) Hallucination auditive Hallucination visuelle Hallucination olfactive

Tableau 3 – Liste non exhaustive de symptômes fréquemment retrouvé dans l'épisode maniaque aiguë (29)

L'insomnie est souvent le symptôme le plus précoce de la maladie (à la fois un bon indicateur d'installation ou de résolution de l'épisode), ce qui nous le verrons, est un point de départ intéressant à creuser dans la recherche médicale.

2.2.2) La manie

Le protocole du DSM-5 pour diagnostiquer un épisode maniaque comprend plusieurs étapes. Il faut tout d'abord observer chez le patient pendant au moins une semaine, toute la journée et presque tous les jours une humeur expansive ou irritable (Car l'humeur est un état d'âme persistant, contrairement aux réactions émotionnelles qui sont plus brèves). Il doit également y avoir une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but.

Ces manifestations ne suffisent pas à diagnostiquer l'épisode maniaque. Le patient doit également présenter au moins 3 des symptômes suivants (ou 4 si l'humeur est irritable et non expansive) :

- ⇒ Augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur.
- ⇒ Réduction du besoin de sommeil.
- ⇒ Logorrhée, terme médical pour décrire un désir excessif de parler, que l'on objective par un flux de parole incessant.
- ⇒ Tachypsychie, terme médical pour désigner une fuite des idées avec une sensation subjective que les pensées défilent.
- ⇒ Distractibilité du sujet, dont l'attention est perturbée.
- ⇒ Une augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel).
- ⇒ Une agitation psychomotrice.
- ⇒ Un engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple, lorsque l'on réalise des achats inconsidérés, des conduites sexuelles non appropriées ou bien des investissements commerciaux déraisonnés).

Le CIM-10 reprend le même protocole que le DSM-5, et rajoute 2 symptômes supplémentaires à la deuxième étape que sont la perte des inhibitions sociales ainsi qu'une augmentation de l'énergie sexuelle.

Si les 2 premières étapes sont validées, il faut pour finir rechercher 2 conditions supplémentaires permettant de valider la troisième étape et confirmer le diagnostic :

- ⇒ La perturbation de l'humeur doit entraîner une altération marquée au niveau professionnel, social, relationnel, ou bien doit nécessiter une hospitalisation du patient. Si cela n'est pas le cas, le patient doit présenter des symptômes psychotiques.
- ⇒ Les symptômes ne doivent pas être imputés à la consommation d'une substance. On exclut donc les épisodes maniaques iatrogéniques, ou relié à un contexte de toxicomanie. Il faut également vérifier que les symptômes ne sont pas secondaires à une affection médicale généralisée (l'exemple le plus courant est l'hyperthyroïdie).

Lorsque le médecin diagnostique un trouble de l'humeur, il doit toujours vérifier la présence de symptômes psychotiques chez le patient, voire même d'un trouble psychotique (par

exemple le trouble schizo-affectif, associant un trouble de l'humeur et une schizophrénie). Une psychose se définit comme une condition anormale de l'esprit, caractérisé par une ou plusieurs obsessions chez le patient, résultant d'une « perte de contact avec la réalité ».

2 symptômes clés sont à rechercher lorsque l'on suspecte un trouble psychotique chez un patient maniaque :

- ⇒ Le délire, il s'agit d'une croyance irréductible et inébranlable correspondant à une conception fausse de la réalité. Le médecin ne doit jamais considérer le délire comme une simple erreur qui peut être reconnue par celui qui la commet, car le délire est une conviction forte que l'on ne peut attaquer. Il faut systématiquement identifier le thème délirant. Dans le cas des épisodes maniaques, on retrouve fréquemment un délire mégalomaniaque ou de persécution.
- ⇒ L'hallucination, qui se définit comme une perception fausse qui ne correspond pas à un objet extérieur réel. Le médecin doit systématiquement identifier le sens touché par l'hallucination (visuelle, auditive, olfactive...) ([30](#)).

2.2.3) L'hypomanie

Il s'agit d'une forme atténuée de l'épisode maniaque, qui se différencie principalement par une absence de signes psychotiques (qui peuvent être retrouvés dans l'épisode maniaque).

Le protocole de diagnostic du DSM-5 diffère en certains points de celui de l'épisode maniaque, mais comprend lui-aussi plusieurs étapes. On doit tout d'abord observer pendant au moins 4 jours, tout le long de la journée, presque tous les jours, une humeur expansive et irritable, et une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but.

Le patient doit ensuite présenter au moins 3 des symptômes suivants (ou 4 si l'humeur est seulement irritable) :

- ⇒ Augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur.
- ⇒ Réduction du besoin de sommeil
- ⇒ Logorrhée
- ⇒ Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- ⇒ Une distractibilité (L'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).

Une fois les 2 premières étapes validées, 4 conditions supplémentaires sont à rechercher pour confirmer le diagnostic.

- ⇒ Le changement de comportement de l'individu doit être jugé inhabituel par l'entourage.
- ⇒ Le patient a conscience de la perturbation de son humeur.
- ⇒ Le changement de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération significative au niveau professionnel, social, relationnel, ou encore une hospitalisation du patient.
- ⇒ Les symptômes ne doivent pas être reliés aux effets physiologiques d'une substance (toxicomanie, médicaments).

Le CIM-10 retire dans l'étape 2 l'augmentation de l'estime de soi et la fuite des idées du protocole, et rajoute la perte des inhibitions sociales ainsi que l'énergie sexuelle marquée (30).

2.3) L'épisode dépressif majeur

2.3.1) Généralités

Le CIM-10 classe l'épisode dépressif de la manière suivante :

- ⇒ Épisodes dépressifs
 - Léger
 - Moyen
 - Sévère, avec ou sans symptômes psychotiques
- ⇒ Troubles dépressifs récurrents
- ⇒ Dysthymie

Les symptômes fréquemment rencontrés dans la dépression peuvent être regroupés en 2 tableaux cliniques (tableau 4) (29) (32).

Catégories des symptômes	Description des symptômes
Thymiques/Affectifs	Humeur dépressive ⇒ Tristesse avec ou sans larme ⇒ Désespoir ⇒ Perte d'énergie : Ennui, absence de motivation, augmentation de la fatigabilité ⇒ Perte d'intérêt avec ou sans désir de mourir ⇒ Diminution de l'estime de soi ⇒ Vision pessimiste de l'avenir ⇒ Inhibition psychomotrice pouvant aller jusqu'à la stupeur Anxiété
Somatiques/Instinctifs	Troubles du sommeil : Insomnies Troubles digestifs : Anorexie, boulimie Troubles sexuels
Psychotiques	Hallucinations auditives et olfactives Délires s'appariant à l'humeur (par exemple de culpabilité, de péché, de ruine, de catastrophe imminente) Stupeur dépressive

Tableau 4 – Liste non exhaustive de symptômes fréquemment retrouvés dans l'épisode dépressif caractérisé (29).

2.3.2) Diagnostic

2.3.2.1) CIM-10

Le médecin doit vérifier la présence de plusieurs symptômes clés. Ils doivent être présent depuis au moins 2 semaines, presque tous les jours. Il faut également que les symptômes entraînent un changement significatif par rapport à l'humeur habituelle de l'individu au niveau familial, social et professionnel, et induisent une détresse significative.

On distingue 3 catégories de symptômes :

- ⇒ Les symptômes principaux incluant
 - Une humeur dépressive
 - Une perte d'intérêt, de plaisir pour presque toutes les activités
 - Une perte d'énergie
- ⇒ Les symptômes non principaux incluant
 - Concentration et attention réduite
 - Estime de soi et confiance en soi diminuées
 - Sentiment de culpabilité et d'inutilité (dévalorisation)
 - Perspective négative et pessimiste pour l'avenir
 - Idées et comportement suicidaires
- ⇒ Les symptômes somatiques/Instinctifs
 - Perte d'appétit
 - Troubles du sommeil

L'épisode dépressif est diagnostiqué si 2 symptômes principaux ainsi que 2 symptômes non principaux sont présents. Si le patient en est à son deuxième épisode ou au-delà, on parlera de trouble dépressif récurrent. Arrivé à ce stade, il faut évaluer l'intensité de la dépression, en fonction du nombre de symptômes principaux et non principaux.

Ainsi, on dira que l'épisode dépressif est :

- ⇒ Léger, lorsque 2 symptômes principaux et 2 symptômes non principaux sont présents
- ⇒ Modéré, lorsque 2 symptômes principaux et 3 symptômes non principaux sont présents
- ⇒ Sévère, lorsque 3 symptômes principaux et au moins 4 symptômes non principaux sont présents
- ⇒ Sévère avec symptômes psychotiques

Le médecin doit également évaluer le degré d'urgence suicidaire, qui constitue la complication principale à court terme.

On parle de troubles dépressifs récurrents lorsque l'on observe la survenue répétée d'épisodes dépressifs.

La dysthymie correspond à une humeur dépressive constante dans la journée et le temps, depuis plus de 2 ans, donnant l'impression qu'il s'agit d'une composante de la personnalité de l'individu. L'humeur dépressive n'est cependant pas assez sévère pour diagnostiquer une dépression légère. Néanmoins, il est possible qu'un épisode dépressif se surajoute à cette dysthymie (une « double dépression ») (33).

2.3.2.2) DSM 5

Les symptômes pris en comptes dans ce manuel diffèrent légèrement de ceux du CIM-10. La diminution de l'estime de soi ainsi que la perspective négative et pessimiste pour l'avenir ont été supprimées. L'agitation et le ralentissement psychomoteur, ne faisant pas partie des critères du CIM 10 ont été rajoutées. En plus de cela, il faut cette fois 5 symptômes pour diagnostiquer un épisode dépressif, dont l'humeur dépressive ou la perte d'intérêt et de plaisir. ([34](#)) ([35](#))

2.4) Les troubles bipolaires

2.4.1) Généralité

L'humeur d'une personne au cours du temps peut être modélisé à l'aide d'une courbe oscillatoire, que le sujet soit sain ou non. On considère l'humeur du patient pathologique lorsque l'amplitude franchit une certaine limite. Lorsque les fluctuations ne franchissent pas ses limites, nous sommes dans un état euthymique. Ce modèle simple va nous permettre de différencier plusieurs sous-types de troubles bipolaires

2.4.2) Troubles bipolaires selon le DSM-5

2.4.2.1) Troubles bipolaires de type 1

Selon le DSM-5, la condition initiale d'un type 1 est d'observer au moins un épisode maniaque au cours du temps. Ainsi la présence d'épisode dépressif n'est pas une condition nécessaire au diagnostic de trouble bipolaire de type 1. Il faut également vérifier que l'épisode maniaque n'est pas dû à un trouble du spectre schizophrénique ou psychotique comprenant notamment les pathologies suivantes :

- ⇒ Trouble schizoaffectif
- ⇒ Trouble schizophréniforme
- ⇒ Trouble délirant
- ⇒ Autres troubles

Globalement, on pourra observer dans le type 1 des épisodes maniaques, dépressifs majeurs et mixtes ([36](#)).

2.4.2.2) Troubles bipolaires de type 2

La condition du type 2 donnée par le DSM-5 est l'existence actuelle ou dans le passé d'au moins un épisode dépressif majeur ainsi qu'un épisode hypomaniaque et l'absence de trouble du spectre schizophrénique ou psychotique. Plusieurs éléments distinguent cette catégorie de troubles bipolaires du type 1 ([36](#)).

- ⇒ La présence d'un épisode dépressif est une condition obligatoire au diagnostic
- ⇒ Le patient ne doit pas présenter d'épisode maniaque, auquel cas c'est le type 1 qui devra être retenu dans le diagnostic.

2.4.2.3) Troubles cyclothymiques

La cyclothymie est une perturbation chronique de l'humeur. Elle se caractérise par :

- ⇒ La survenue de symptômes hypomaniaques, mais non suffisant pour retenir un diagnostic d'épisode d'hypomanie.
- ⇒ Une dysthymie. Il s'agit d'un état dépressif chronique dont les symptômes ne sont pas suffisants pour diagnostiquer un syndrome dépressif majeur.

Ces symptômes doivent être présent depuis au moins 1 an chez l'enfant et 2 ans chez l'adulte. De plus, durant cette période, les symptômes sont présents au moins la moitié du temps avec une interruption maximale de 2 mois entre 2 épisodes cyclothymiques. Toute la difficulté de cette catégorie consiste donc à la différencier du trouble bipolaire de type 2.

2.4.2.4) Troubles mixtes

On parle de troubles mixtes lorsque l'on observe des symptômes maniaques et dépressifs de manière simultanée chez le patient. La notion d'épisode mixte a cependant été supprimée dans le DSM-5 pour devenir un élément caractéristique soit d'un épisode maniaque, soit d'un épisode dépressif.

2.4.3) Troubles bipolaires selon la CIM-10

Les troubles bipolaires de type 1 et 2 ne sont pas mentionnés dans cet ouvrage. 2 conditions sont nécessaires pour diagnostiquer un trouble bipolaire

- ⇒ Le patient doit avoir présenté au moins une fois un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte,
- ⇒ Le patient doit également avoir présenter un autre trouble de l'humeur (Maniaque, hypomaniaque, mixte, dépressif).

Si ces conditions sont remplies, on peut diagnostiquer un trouble affectif bipolaire. Il faudra également préciser la nature de l'épisode en cours ([33](#)).

PHYSIOPATHOLOGIE ET CHRONOBIOLOGIE DES TROUBLES DE L'HUMEUR

3.1) Généralité

Actuellement, les connaissances physiopathologiques des troubles de l'humeur ne suffisent pas à explorer la pathologie en détail. La psychiatrie a connu un âge d'or dans les années 60 avec le développement de la psychopharmacologie et la mise sur le marché de médicaments permettant d'améliorer grandement la prise en charge des troubles psychiatriques. La théorie sérotoninergique et noradrénergique a montré qu'il existe des anomalies directement impliquées dans la survenue des troubles de l'humeur au niveau cérébral, s'expliquant par une diminution du taux de certains neurotransmetteurs. Depuis cette époque, les innovations se font rares, et de nombreux troubles de l'humeur restent réfractaires aux traitements actuels.

Un des courant de recherche actuel consiste à découvrir les structures impliquées dans la régulation de l'humeur. Chez l'homme, le cerveau s'occupe dans un premier temps d'intégrer et d'analyser les stimuli environnementaux, pour secondairement produire un comportement. Il existe différentes aires sensibles primaires (visuelle, auditive, somatosensorielle) spécialisées dans l'intégration et l'identification des stimuli

environnementaux, tandis que les aires sensibles secondaires rattachées vont organiser ces stimuli. L'aire pariétale va ensuite intégrer les données provenant de chaque aire sensitive secondaire et analyser le contenu global de l'environnement. Le système limbique reçoit le contenu final et va rattacher des émotions à la situation. Enfin, le cortex préfrontal analyse le contenu émotionnel produit par le système limbique et commande les différentes aires afin de produire un comportement. Il semble logique que le dysfonctionnement du système limbique ou du cortex préfrontal puisse avoir un lien avec les troubles de l'humeur. Des observations de l'activité cérébrale durant des séances d'électro-convulsivo-thérapie, ont d'ailleurs démontré le rôle central du diencephale (dont certaines structures font partie du système limbique) dans la survenue de manifestations en lien avec des troubles de l'humeur. Nous avons vu qu'il existait dans tous les troubles de l'humeur une composante somatique (troubles du sommeil, troubles du comportement alimentaire, troubles sexuels) non pris en charge ni par le système limbique, ni par le cortex préfrontal. D'autres structures cérébrales pourraient donc intervenir dans la survenue de troubles de l'humeur et il est intéressant de les rechercher.

Chez un sujet sain, l'activité des structures cérébrales impliquées dans l'humeur reste constante au cours du temps. Il faut donc trouver les mécanismes responsables de l'activation inappropriée de ces structures afin d'améliorer les connaissances physiopathologiques. Il est admis que cette dérégulation est multifactorielle, c'est-à-dire qu'une combinaison complexe de facteurs semble prédisposer au déclenchement des troubles de l'humeur. Ces facteurs ne se limitent pas au système nerveux, car le cerveau n'est pas un système isolé, et d'autres composantes parfois imprévues peuvent communiquer avec le système nerveux et jouer un rôle dans la survenue de la pathologie. Afin de les identifier, plusieurs théories ont été formulées et considèrent que la génétique, la biologie, l'environnement, la psychologie jouent un rôle dans la physiopathologie des troubles de l'humeur. L'intérêt de tout ceci est d'améliorer la prise en charge thérapeutique et diminuer le taux d'invalidité des patients notamment grâce à de nouveaux outils de dépistage et de diagnostic ([37](#)) ([38](#)) ([29](#)).

3.2) Théorie biologique

Dès le 19^{ème} siècle, certaines études démontrèrent le rôle du cerveau comme générateur du psychisme, et quelques décennies plus tard, on découvrait le fonctionnement à la fois électrique (potentiel d'action) et chimique (neurotransmission) du cerveau. La symptomatologie associée à la prise de LSD (provoquant des troubles de l'humeur) et les similitudes à l'échelle moléculaire de ce psychotrope avec la sérotonine (neurotransmetteur) ont contribué à renforcer l'hypothèse de l'origine biologique des troubles de l'humeur. Un premier courant rapidement abandonné a suggéré l'existence de molécules neurotoxiques endogènes chez ces patients. Le deuxième, toujours d'actualité, suggère qu'un dysfonctionnement de la neurotransmission ou hormonal est à l'origine de la survenue de troubles de l'humeur. À partir de cette hypothèse, une discipline nommée psychopharmacologie est née, afin d'étudier l'effet des psychotropes sur notre psychisme et d'appliquer ces connaissances en psychiatrie. Cette hypothèse met également à profit la biologie médicale, afin d'améliorer le diagnostic et le dépistage des troubles de l'humeur notamment.

3.2.1) Neurotransmission dopaminergique

3.2.1.1) Hypothèse dopaminergique

Selon cette hypothèse, la survenue de troubles de l'humeur serait liée à un dérèglement de la neurotransmission dopaminergique d'origine endogène.

Il semble au premier abord que les circuits dopaminergiques sont associés à 2 fonctions

- ⇒ Une fonction motrice assurée par la substance noire
- ⇒ Une fonction émotionnelle assurée par la zone tegmentale centrale (VTA)

Cependant, ces 2 régions du cerveau ne semblent pas totalement indépendantes l'une de l'autre, ce qui pourrait expliquer l'hypothèse selon laquelle la maladie de Parkinson prédispose à la survenue de troubles de l'humeur, puisque la neurodégénérescence des neurones de la substance noire pourrait secondairement affecter le bon fonctionnement du circuit dopaminergique de la zone tegmentale ventrale, engendrant ainsi des troubles de l'humeur.

La substance noire ainsi que la zone tegmentale ventrale possèdent même une horloge périphérique, et sont par conséquent sous contrôle du rythme circadien.

Afin d'étudier le rythme circadien au sein de ces régions, une étude a cherché à réguler l'expression d'un gène circadien codant le récepteur nucléaire REV-ERB α . Pour cela, ils ont suivi 2 protocoles sur des modèles animaux (figure 14) :

- ⇒ Le premier consistait à injecter localement dans le mésencéphale ventral une molécule appelée SR8278 (un antagoniste de REV-erb α). Biologiquement, il a été observé une augmentation de l'activité de la tyrosine hydroxylase, une enzyme impliquée dans la production de dopamine (ainsi que sur sa rythmicité circadienne) qui a donc augmenté. Cliniquement, des comportements maniaques sont apparus chez ces animaux, ainsi qu'une diminution des comportements anxieux et dépressifs.
- ⇒ Le deuxième protocole consistait à injecter localement dans le mésencéphale ventral de la 6-hydroxydopamine (une molécule entraînant une destruction des neurones dopaminergiques et monoaminergiques). Biologiquement, on observe une diminution des taux de dopamine par dégénérescence des neurones dopaminergiques. Cliniquement, une augmentation des comportements anxieux et dépressifs a été observée.

Pour mettre en évidence les troubles de l'humeur des modèles animaux, 2 tests ont été utilisés

- ⇒ Tail suspension test, permettant de mesurer les niveaux de résignation chez les rongeurs. L'animal est suspendu par la queue à quelques centimètres du sol pendant quelques minutes. L'animal va essayer dans un premier temps de s'échapper, puis va ensuite rester immobile (interprété comme un signe de "désespoir"). Un animal au phénotype dépressif sera immobile plus rapidement et plus longtemps.
- ⇒ Elevated plus maze (test du labyrinthe surélevé) permettant de mesurer le niveau d'anxiété chez les rongeurs. Le labyrinthe comprend des espaces ouverts et fermé, dans lequel l'animal circule librement. Il existe une aversion naturelle chez les

rongeurs pour les espaces ouverts, les phénotypes anxieux privilégieront donc les espaces fermés et passeront moins de temps dans les espaces ouverts

Sachant que la neurotransmission dopaminergique présente des fluctuations circadiennes, ces résultats suggèrent que les niveaux de dopamine doivent présenter une variation circadienne appropriée afin de contribuer à normaliser l'humeur d'un individu.

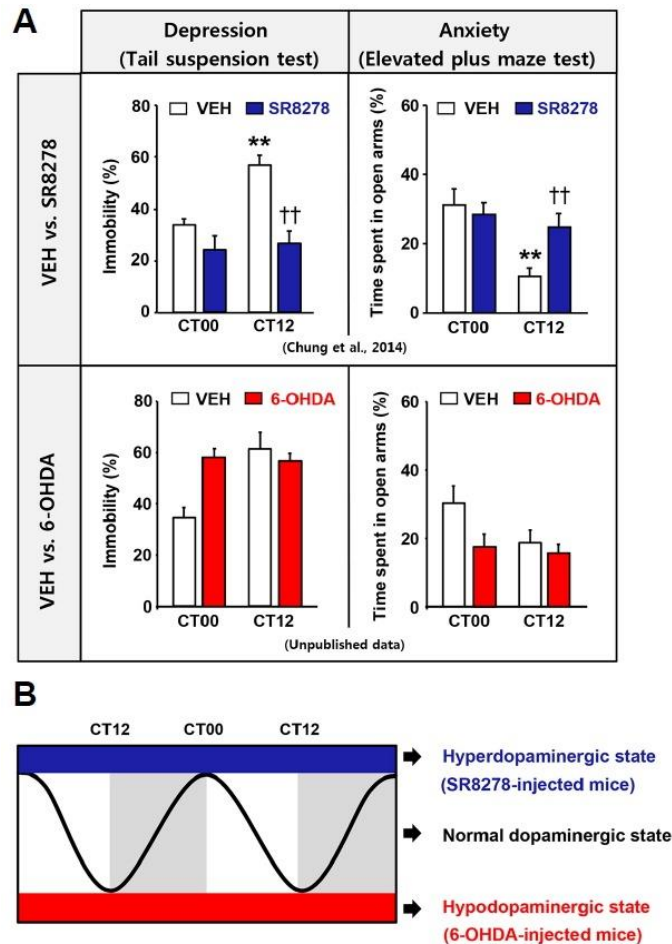


Figure 14 – Observation de comportements liés à l'humeur en fonction du taux de dopamine (39).

Une étude a tenté d'approfondir la théorie dopaminergique chez l'homme, en utilisant des modèles post-mortem. Il a été observé une augmentation de l'expression des récepteurs D2 chez les patients bipolaires au niveau du cortex préfrontal. Pour rappel, cette partie du cerveau est spécialisée dans la production de comportements, dont certains sont retrouvés dans la symptomatologie des troubles de l'humeur. Cela peut laisser supposer qu'il existe des individus avec une activité dopaminergique naturellement plus élevée, et donc potentiellement plus vulnérable aux troubles de l'humeur. Cependant, hormis cette région du cerveau humain, les autres régions n'ont pas été étudiées, il est donc impossible à l'heure actuelle de conclure à l'existence d'une spécificité régionale avec une activité dopaminergique anormale chez les sujets bipolaires en comparaison à des témoins sains. Sachant qu'il existe une rythmicité circadienne de la neurotransmission dopaminergique,

l'ensemble de ces résultats soutient l'importance de maintenir les fluctuations dopaminergiques circadienne correctes, pour normaliser la fonction thymique (39) (40).

3.2.2) Neurotransmission sérotoninergique

La sérotonine est un neurotransmetteur dont le rôle dans la survenue de l'anxiété, de la dépression (notamment par l'effet de certains antidépresseurs sur sa neurotransmission) et des insomnies est admis. Elle possède également un rôle dans la neurogénèse (production de neurones) au sein de l'hippocampe, structure cérébrale appartenant au système limbique et dont la neurodégénérescence pourrait être associé à un phénotype dépressif.

L'activité sérotoninergique centrale est essentiellement localisée au niveau des noyaux du raphé et l'existence d'un rythme circadien de leur activité électrique est suspecté. Il a été observé une augmentation de l'activité sérotoninergique des noyaux du raphé en début de phase sombre. Une autre étude a découvert un rythme circadien de l'enzyme tryptophane hydroxylase, jouant un rôle majeur dans la biosynthèse de sérotonine, dont l'expression est également maximale en phase sombre.

La sérotonine pourrait également avoir un rôle dans la modulation des rythmes circadiens. Dans une étude comparative de 2007, des patients dépressifs ont reçu un traitement antidépresseur quotidien par fluoxétine pendant 6 semaines. 8 prélèvements salivaires ont été effectués à 2 moments clés : avant le traitement et 4 semaines après l'arrêt du traitement par fluoxétine. Le but de cette manœuvre était de modéliser les concentrations salivaires de sérotonine au cours du temps, d'observer un rythme circadien et de trouver une relation entre le rythme circadien de la sérotonine salivaire et la réponse clinique au traitement. Il a ainsi été démontré que l'augmentation artificielle de l'activité sérotoninergique par la fluoxétine était capable de moduler le rythme circadien en déphasant le rythme. Un rythme circadien de la concentration de sérotonine salivaire a été modélisé dans plus de 90% des cas dans le groupe des patients déprimés et celui des sujets sains. Il a également été observé que l'amplitude du rythme de la concentration de sérotonine salivaire est plus élevée après traitement par fluoxétine. Enfin, une corrélation positive entre un score moins élevé à l'échelle de mesure self-rating depression scale (un outil permettant d'évaluer l'intensité de la dépression) (figure 15) et une augmentation de l'amplitude des variations de la concentration de sérotonine salivaire a été constatée (41). Plusieurs études cherchent à explorer le mécanisme par lequel la sérotonine pourrait modifier le rythme circadien. Il a été observé que la sérotonine module les effets des synchronisateurs (essentiellement la lumière) sur l'architecture du rythme circadien par l'intermédiaire du récepteur 5HT-2C. Cette observation a été faite en étudiant le mécanisme antidépresseur de la thérapie par privation de lumière, qui semble avoir pour effet notable de diminuer l'activité du récepteur 5HT-2C et de modifier l'architecture du sommeil en augmentant le sommeil lent.

Zung Self-Rating Depression Scale

Patient's Initials: _____

Date of Assessment: _____

Please read each statement and decide how much of the time the statement describes how you have been feeling during the past several days.

Make check mark (✓) in appropriate column.	A little of the time	Some of the time	Good part of the time	Most of the time
1. I feel down-hearted and blue				
2. Morning is when I feel the best				
3. I have crying spells or feel like it				
4. I have trouble sleeping at night				
5. I eat as much as I used to				
6. I still enjoy sex				
7. I notice that I am losing weight				
8. I have trouble with constipation				
9. My heart beats faster than usual				
10. I get tired for no reason				
11. My mind is as clear as it used to be				
12. I find it easy to do the things I used to				
13. I am restless and can't keep still				
14. I feel hopeful about the future				
15. I am more irritable than usual				
16. I find it easy to make decisions				
17. I feel that I am useful and needed				
18. My life is pretty full				
19. I feel that others would be better off if I were dead				
20. I still enjoy the things I used to do				

Adapted from Zung, A self-rating depression scale, *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63-70.

Provided courtesy of CME Outfitters, LLC

Available for download at www.neuroscienceCME.com

Figure 15 – échelle d'évaluation de l'intensité du syndrome dépressif (42)

La sérotonine serait également capable de moduler indirectement la neurotransmission dopaminergique ainsi que l'activité neuronale de l'adrénaline au niveau du locus coeruleus. La diminution excessive de l'activité de ces neurones provoquerait logiquement la survenue de symptômes dépressifs. Le blocage des récepteur 5HT-2C semble augmenter la transmission dopaminergique et adrénergique, et pourrait devenir un mécanisme

antidépresseur potentiel. C'est le cas de l'agomelatine, déjà disponible sur le marché, mais parfois responsable d'effets secondaires lourds (hépatique), il faudrait donc trouver d'autres molécules avec un mécanisme similaire et un meilleur rapport bénéfice/risque (43).

3.2.3) Théorie hormonale

L'axe hypothalamo-hypophysaire est une région constituant l'interface entre le système nerveux central et le système endocrinien périphérique. Cet axe permet entre autre la production d'hormone corticoïde selon un certain procédé (figure 16) :

- ⇒ Libération d'hormone CRH par la partie postérieure de l'hypothalamus dans le système porte hypothalamo-hypophysaire pour rejoindre l'hypophyse.
- ⇒ Libération par l'hypophyse antérieure de l'hormone ACTH qui rejoint la circulation sanguine.
- ⇒ L'ACTH arrive au niveau de la glande surrénale et stimule une région bien précise : la zone fasciculée du cortex (partie superficielle). En réponse, la glande surrénale sécrète de l'hydrocortisone (aussi appelé cortisol) à partir du cholestérol.

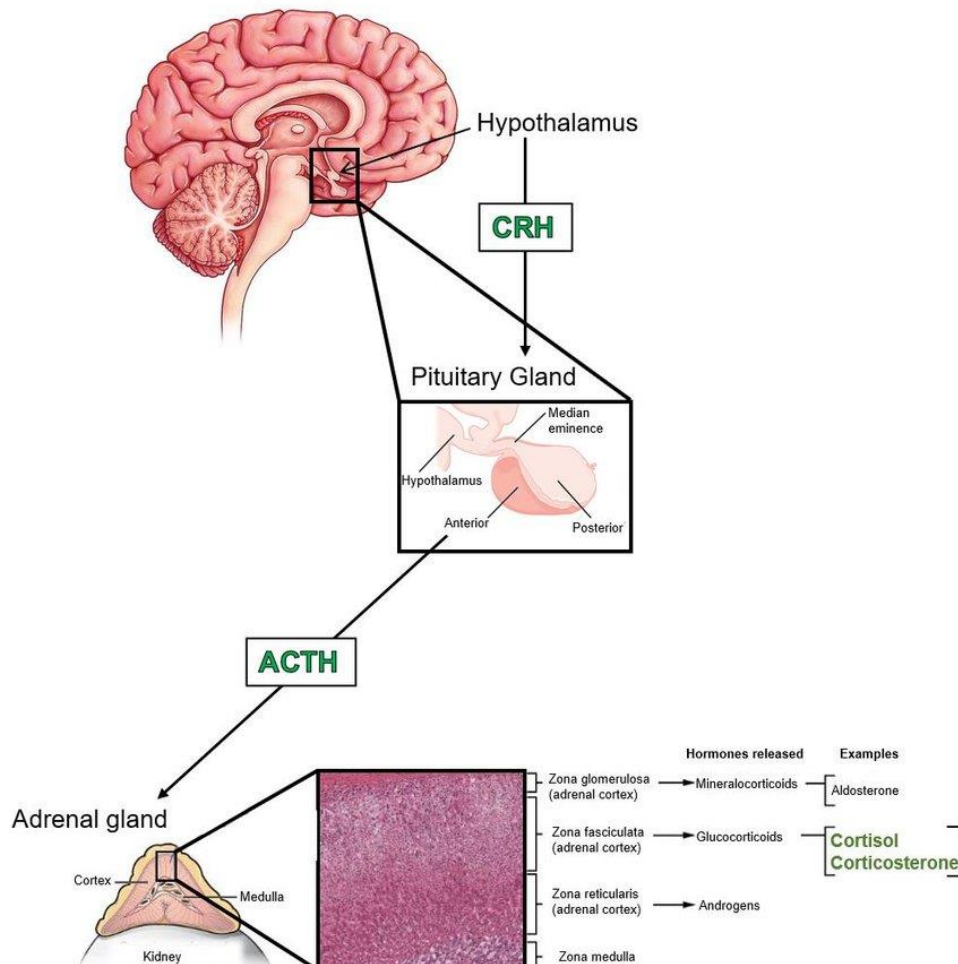


Figure 16 – axe hypothalamo-hypophysaire (44)

Le cortisol fait partie des hormones sécrétées selon un rythme biologique bien précis. Son maximum de sécrétion se situe chez la majorité des individus entre 6 heures et 8 heures du matin et contribue à enclencher l'éveil matinal.

Le système limbique et l'axe hypothalamo-hypophysaire sont 2 structures anatomiquement proche. De ce fait, leur implication dans les troubles de l'humeur a été très tôt suspecté. L'existence d'une communication neuronale entre les 2 systèmes a d'abord été suggéré, mais cette hypothèse fut rejetée après avoir constaté que seul le système vasculaire reliait les 2 régions entre elles. Plus tard (Prix Nobel de 1979), la découverte de l'existence de la communication hormonale permet de mettre en évidence un lien entre ces 2 systèmes.

Une étude de 2017 a montré que 40 à 60 % de la population de patients diagnostiqués dépressifs inclus dans l'étude présentaient des niveaux élevés de cortisol de base ainsi que d'autres dérèglements de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Concrètement, ce phénomène s'exprime par des niveaux trop élevés d'hormones produites par cet axe (45). Dans une autre étude, un test de suppression à la dexaméthasone a été réalisé dans 4 populations de patients présentant différents types de troubles de l'humeur. Ce test consiste à injecter de la dexaméthasone au patient, un stéroïde de synthèse permettant d'inhiber la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse, et donc d'abaisser la cortisolémie. Une proportion significative de patients était non répondeuse au test de suppression, c'est-à-dire que la cortisolémie était insuffisamment inhibé, démontrant la présence d'un hypercorticisme (45).

D'après les observations cliniques, les corticoïdes sont capables d'exercer un effet sur le psychisme, il a donc été supposé que l'hypercorticisme puisse être considéré comme un facteur participant à la survenue de troubles de l'humeur. Plusieurs études ont cherché à traiter pharmacologiquement l'hypercorticisme de base chez les sujets dépressifs en utilisant des « anti-glucocorticoïdes » en plus du traitement antidépresseur de base, avec pour perspective de renforcer son efficacité. Les « anti-glucocorticoïdes » testés à ce jour sont classés en 2 groupes :

- ⇒ Les inhibiteurs de synthèse de glucocorticoïdes
- ⇒ Les antagonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes

Les résultats montrent des niveaux de cortisol de base diminués associés à un meilleur contrôle des symptômes dépressifs seulement pour les inhibiteurs de la synthèse du cortisol (kétoconazole et métyrapone) dans la population dépressive. En d'autres termes, l'ajout de certains « anti-glucocorticoïdes » chez les patients dépressifs avec un « sous-type » hypercorticisme de base renforcerait l'effet des antidépresseurs.

L'axe hypothalamo-hypophysaire est un acteur central majeur de la communication hormonale et semble potentiellement capable de moduler le psychisme humain. Ces études soutiennent l'intérêt d'un traitement adapté et individualisé pour les patients souffrant de troubles de l'humeur et l'intérêt de mettre en œuvre une classification des sujets dépressifs avec un sous-type basé sur les niveaux de cortisol de base.

Pour l'avenir, cette stratification pourrait aider à identifier les sous-groupes de patients qui pourraient bénéficier le plus des inhibiteurs de la synthèse du cortisol en tant que traitement d'appoint des dépressions (45) (46) (47).

3.2.4) Théorie immunitaire

Le système immunitaire semble également moduler le rythme circadien et pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie des troubles de l'humeur. Cette théorie tient son origine d'observations cliniques, constatant que les patients présentant des maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques sont plus à risque de développer des syndromes dépressifs.

De plus, les observations cliniques montrent que les cytokines pro-inflammatoires peuvent entraîner des symptômes apparentés au syndrome dépressif selon un double mécanisme. Le dysfonctionnement du rythme circadien augmente la synthèse de cytokines pro-inflammatoires qui à leur tour vont perturber le rythme circadien (observé avec le TNF-alpha, interféron-gamma et interleukine 6).

En réalité, la relation entre système immunitaire et troubles de l'humeur est complexe et ne concerne qu'une petite partie des patients dépressifs. De plus, le système immunitaire ne semble pas entraîner à lui seul une dépression mais contribue à déclencher sa survenue.

Cette hypothèse présenterait en revanche un intérêt au niveau clinique, puisque l'ajout d'un anti-inflammatoire au traitement antidépresseur classique permet dans certains cas d'amplifier l'effet des antidépresseurs. Une étude a montré que le taux de rémission de la dépression diminuait lorsque l'on ajoute un anti-inflammatoire au traitement classique. Une autre étude réalisée sur une population de 20 sujets dépressifs a aussi montré que l'ajout de célécoxib au traitement classique amplifiait la réponse aux antidépresseurs ([48](#)) ([49](#)) ([50](#)).

3.3) Théorie chronobiologique

Le noyau suprachiasmatique génère le rythme circadien et le rythme biologique des horloges périphériques, localisées dans l'ensemble des organes du corps. Ce phénomène pourrait également concerner le psychisme humain. On peut par exemple citer certaines études chronopsychologiques sur la fluctuation de l'attention et de la concentration au cours de la journée. Un autre exemple est le rythme veille/sommeil, le seul à ce jour intégré à la pratique médicale. Nous allons voir comment la chronobiologie essaye de s'intégrer peu à peu dans le domaine psychiatrique, en parlant d'abord des troubles du sommeil, puis de la régulation de l'humeur.

3.3.1) Cycle veille sommeil

L'état de veille et de sommeil sont 2 composantes bien distinctes conditionnant le niveau d'activité d'un être vivant. Leur régulation, c'est à dire le passage de l'un à l'autre est assuré par un système complexe que nous allons brièvement décrire.

Afin d'expliquer le fonctionnement du rythme veille/sommeil, plusieurs modèles ont été imaginé.

Le modèle de sommeil imaginé par Borbely toujours d'actualité, permet d'avoir une idée générale du mécanisme d'induction du sommeil. Il comprend 2 processus :

- ⇒ Le processus S ou homéostatique, qui regroupe l'ensemble des mécanismes moléculaires ainsi que les structures associées qui accroissent le besoin de sommeil au cours de la journée. Un des mécanismes identifiés du processus S est l'accumulation d'ADP qui provient du métabolisme de l'ATP au cours de la journée et qui est responsable d'une induction progressive du sommeil,
- ⇒ Le processus C ou circadien, composé de l'ensemble des molécules et structures responsables du rythme biologique veille/sommeil et de sa synchronisation. Par

exemple, on sait que l'éveil se déclenche par différents mécanismes circadiens que sont un pic de sécrétion de cortisone, une élévation de la température corporelle et une stimulation du système sympathique.

Le noyau ventrolatéral préoptique (VLPO) de l'hypothalamus antérieur est la structure majeure responsable du sommeil. Cette région comporte des neurones GABA dont l'activation permet d'inhiber l'éveil et de favoriser le sommeil.

La formation réticulée mésencéphalique, région appartenant au tronc cérébral (une des 3 structures du système nerveux central avec le cerveau et le cervelet) semble être une autre structure majeure responsable du sommeil et qui joue également un rôle dans l'état d'éveil.

Concernant l'éveil, d'autres circuits neurologiques sont responsables de cet état. On distingue la voie thalamique par l'intermédiaire de ses neurotransmetteurs excitateur (glutamate, aspartate), et les voies extérieures au thalamus (extrathalamiques), qui comprennent une multitude de régions du système nerveux central (locus coeruleus, raphé, noyau de meynert, noyau tubéromamillaire).

Plusieurs neurotransmetteurs permettent l'induction de l'éveil ainsi que son maintien, les principaux étant l'histamine, noradrénaline, sérotonine, acétylcholine. Au niveau métabolique, l'adénosine est la principale molécule intervenant dans la régulation veille/sommeil. Plus sa quantité est importante, plus l'état d'éveil diminue. A l'inverse, la quantité d'adénosine décroît durant le sommeil. (51) (figure 16)

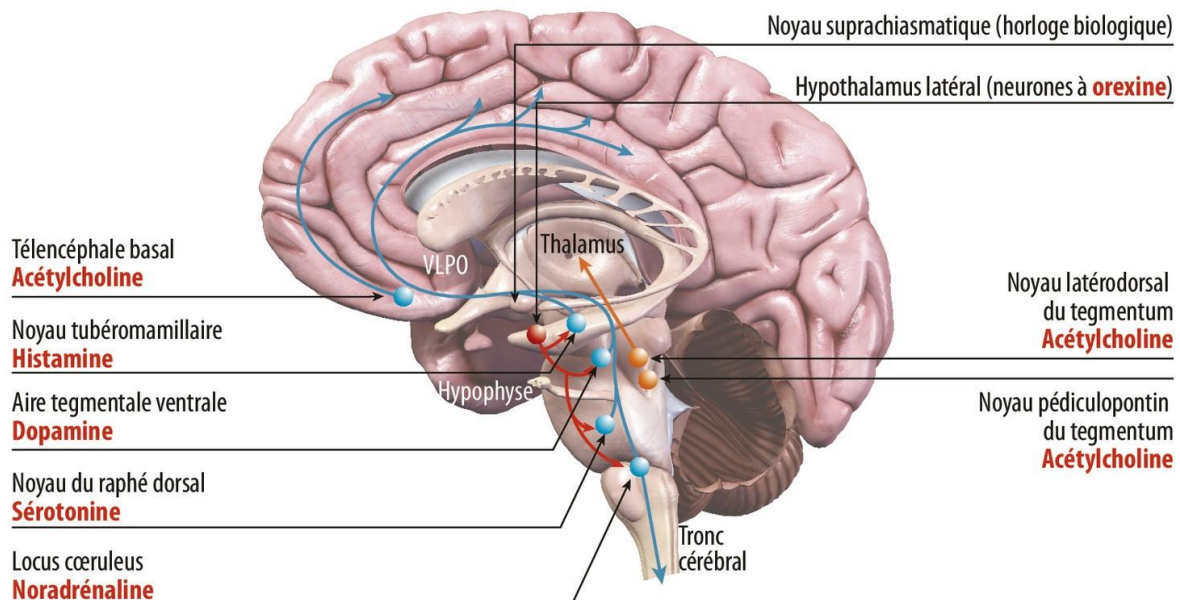


Figure 17 – Schéma récapitulatif de l'induction du sommeil (51)

3.3.2) Chronobiologie et troubles de l'humeur

Comme dit plus haut, le tableau clinique des troubles de l'humeur comprend des troubles somatiques, qu'il pourrait être intéressant d'explorer. Parmi eux, Il est fréquemment observé des troubles du sommeil, quel que soit le stade de la pathologie. Il peut donc être intéressant d'explorer un lien entre les troubles de l'humeur et les troubles du rythme veille-sommeil. Leur reconnaissance dans la pratique médicale a l'avantage d'apporter des connaissances considérables que l'on peut réutiliser dans le cadre des troubles de l'humeur (par exemple des outils de mesure du rythme veille-sommeil tel que la polysomnographie).

Cette idée de départ a fait émerger plusieurs hypothèses :

- ⇒ La perturbation du rythme veille/sommeil précède la survenue de dépression
- ⇒ La perturbation du rythme veille/sommeil augmente l'intensité du syndrome dépressif
- ⇒ La perturbation du rythme veille sommeil pourrait être un marqueur de résistance au traitement antidépresseur

De plus, les médecins observent depuis longtemps la difficulté des antidépresseurs actuels à traiter correctement certains syndromes dépressifs impliquant un dysfonctionnement du rythme circadien (dépressions saisonnières), mais également les dépressions endogènes (nécessitant l'usage d'un traitement lourd, parfois pas assez efficace). Augmenter artificiellement la neurotransmission n'est donc pas la solution à tous les troubles de l'humeur. Il faut donc trouver d'autres mécanismes d'actions comme par exemple le rythme circadien.

Une étude montre que le chronotype du soir (préférence pour les activités nocturnes) est associé à une augmentation de l'incidence d'un trouble dépressif majeur et semble entraîner une modification de l'architecture du sommeil, de différentes manières :

- ⇒ Horaire de sommeil retardé
- ⇒ Durée de sommeil raccourcie
- ⇒ Qualité de sommeil subjective détériorée
- ⇒ Somnolence diurne aggravée

Difficile donc de savoir si la dépression est une cause de perturbation du rythme circadien ou bien une conséquence. Le lien entre trouble du sommeil et dépression semble bidirectionnel ce qui signifie que peu importe la composante sur laquelle on agit, on exercera un effet sur l'autre. La compréhension des mécanismes composant ce lien est complexe et offre des perspectives supplémentaires pour améliorer la prise en charge des troubles de l'humeur.

En parallèle, de nouvelles applications pratiques en lien avec la chronobiologie, associées à la stratégie thérapeutique classique des troubles de l'humeur (médicamenteuse, psychologique...) semblent compléter leur prise en charge, en utilisant divers moyens tel que la luminothérapie ou des agonistes des récepteurs de la mélatonine (comme l'agomelatine). Cette stratégie est notamment efficace pour traiter les syndromes dépressifs saisonniers (52).

3.3.3) Théorie du zeitgebers social

Selon cette théorie, Les rythmes sociaux (Relations personnelles, repas, exercices, exigences sociales comme l'école ou le travail) contribuent à synchroniser les rythmes biologiques (par exemple le niveau d'hormone et le cycle veille-sommeil). Les événements de la vie (des facteurs externes) semblent donc modifier les synchronisateurs sociaux, perturber les rythmes biologiques et engendrer potentiellement des troubles de l'humeur (53).

Afin de réaliser des études sur ce sujet, les paramètres suivants sont analysés à l'aide d'échelles de mesure : (tableau 5)

- ⇒ Le rythme social,
- ⇒ Les événements de vie stressants. On distingue d'une part le stress chronique (non incluse dans les études comparatives), et d'autre part les événements de vie stressant proches et distant de l'apparition de troubles du rythme circadien,
- ⇒ Le degré de perturbation du rythme veille/sommeil provoqué par un événement de vie.

Paramètre à évaluer	Outil d'évaluation
Évènements de la vie	Life event and difficulties schedules
Rythme social	Social rhythm metric (Figure 17)

Tableau 5 – Outils de mesure du rythme social (53)

Une étude réalisée à l'hôpital a comparé le rythme social de sujets dépressifs à des sujets sains. Une moins bonne régularité des rythmes sociaux est significativement plus fréquente chez les patients dépressifs (53) (54).

Chez les sujets bipolaires maniaque, une étude a observé qu'une proportion significative de patient bipolaire a vécu un événement de vie stressant moins de 8 semaines après avoir déclenché un épisode maniaque. Cette observation n'était en revanche pas retrouvée chez les personnes dépressives (55). Il apparaît que les personnes bipolaires maniaques sont très sensibles aux événements stressants de la vie comparés aux autres troubles de l'humeur, donc aux zeitgebers sociaux. Dans le cas des troubles dépressifs, la relation semble plus complexe. Néanmoins, certaines personnes seraient plus susceptibles de déclencher des troubles dépressifs et les zeitgebers sociaux sembleraient contribuer à l'apparition de dépression, sans toutefois les déclencher par eux même.

Please fill this out at the end of the day									
Day of week:									
ACTIVITY	Check if did not do	TIME			Check if alone	PEOPLE 1 = just present 2 = actively involved			
		Clock time	Check			Spouse/partner	Children	Other family members	Other person(s)
			A.M.	P.M.					
Sample activity (for reference only)		6:20	✓			2			1
Out of bed									
First contact (in person or by phone) with another person									
Have morning beverage									
Have breakfast									
Go outside for the first time									
Start work, school, housework, volunteer activities, child or family care									
Have lunch									
Take an afternoon nap									
Have dinner									
Physical exercise									
Have an evening snack/drink									
Watch evening TV news program									
Watch another TV program									
Activity A									
Activity B									
Return home (last time)									
Go to bed									

Figure 18 – Social rhythm-metric (Échelle d'évaluation du rythme social d'un individu.) (56)

3.3.4) Marqueurs chronobiologiques

Un marqueur est un élément (Une molécule de notre organisme, par exemple la créatinine) quantifiable permettant d'indiquer un état pathologique particulier (par exemple une atteinte rénale). En psychiatrie, des études cherchent à identifier des marqueurs permettant de :

- ⇒ Prédire l'apparition du premier épisode bipolaire,
- ⇒ Anticiper les rechutes durant le traitement,
- ⇒ Mieux différencier la dépression unipolaire du trouble bipolaire,
- ⇒ Développer une méthode supplémentaire dans la prise en charge des troubles de l'humeur.

La désynchronisation du rythme circadien des patients bipolaires peut être mise en évidence avec le rythme veille-sommeil que l'on peut modéliser et analyser avec l'actimétrie, l'agenda du sommeil, ou encore plus en profondeur avec la polysomnographie. Durant les épisodes maniaques et dépressifs des insomnies sont présentes mais des troubles du rythmes veille/sommeils retardés en plus de l'insomnie sont aussi observés à l'état euthymique. Le rythme circadien semble donc physiologiquement perturbé chez ces patients et on pourrait se demander si le degré de perturbation du rythme veille /sommeil conditionne l'humeur du patient.

L'existence d'une association indépendante de tout facteur extérieur entre le chronotype et la régulation de l'humeur a été suggérée. Il a été constaté que le chronotype du soir est

associé à une incidence accrue d'épisodes dépressifs. Rappelons que le chronotype du soir se couche et se lève naturellement plus tard que celui du matin. Si l'on prend en compte la théorie du zeitgeber social, il existe donc naturellement chez ces personnes un retard de phase, inexorablement perturbé avec le rythme social, qui les contraignent à se lever et se coucher sans respecter leur chronotype pour s'adapter aux indices sociaux (heure de coucher, des repas, du travail). Ceci favorise à long terme la survenue de troubles de l'humeur, en particulier la dépression. Cependant, aucune étude à ce sujet n'inclut ces facteurs, pas plus que la qualité du sommeil, la durée du sommeil, la présence de dettes du sommeil. Ainsi, l'association chronotype du soir et troubles de l'humeur observé dans ces études semble indépendante de ces facteurs.

Concernant ces indices sociaux, plusieurs études ont évalué le rythme social à l'aide de l'échelle social rhythm metric de patients bipolaires à l'état euthymique et l'ont comparé à des témoins sains. Ils ont observé et ainsi suggéré une plus grande irrégularité des rythmes sociaux chez les sujets bipolaires. Il existe parfois des causes directes aux irrégularités des rythmes sociaux, tel que certains événements stressants de la vie. Plusieurs études ont mis en évidence la survenue d'épisodes dépressifs ou maniaques chez un patient bipolaire à la suite d'un événement stressant.

Nous avons vu que la mélatonine présente une variation circadienne de sa sécrétion, et qu'elle possède un rôle majeur dans la synchronisation des rythmes biologiques. Plusieurs études se sont intéressées à la quantité ainsi qu'au moment de sécrétion physiologique de la mélatonine sur une journée chez les patients atteints de troubles de l'humeur. L'hypothèse de départ est de constater une sécrétion anormale de mélatonine chez ces patients en comparaison à des témoins sains. Il a été observé une quantité accrue et une période prolongée du pic lors d'un épisode maniaque. Dans l'épisode dépressif et euthymique, la quantité de mélatonine sécrétée était réduite et le temps de pic retardé. On observe également des variations chez les patients en période euthymique (avec des antécédents de troubles de l'humeur).

Un autre point majeur de ces études est l'amélioration du diagnostic différentiel entre le trouble dépressif majeur unipolaire et la maladie bipolaire. Rappelons qu'il est parfois difficile de distinguer les deux en se basant uniquement sur le diagnostic clinique, en raison de la similitude des symptômes. Plusieurs tentatives de recherche de facteurs prédictifs ont été amorcées jusqu'ici, comprenant les antécédents familiaux, l'apparition précoce dans la vie d'épisodes dépressifs ainsi que le nombre d'épisodes dépressifs dans les antécédents du patient. Depuis quelques temps, des études cherchent à démontrer le rôle du dysfonctionnement circadien comme facteur prédictif des troubles bipolaires. (57)

3.4) Théorie génétique

Une vulnérabilité génétique est suggérée dans la physiopathologie des troubles de l'humeur. Historiquement, au niveau clinique, il a été observé que chez des jumeaux homozygotes, si l'un d'entre eux présente des troubles de l'humeur, le deuxième à plus de risque de développer des troubles de l'humeur, et qu'une composante familiale jouait également, en particulier dans les cas les plus réfractaires de troubles de l'humeur. Actuellement, les études recherchent une susceptibilité au niveau des gènes d'horloges

3.4.1) Gène d'horloges

Les études se sont intéressées au gène CLOCK, dont ils ont découvert un polymorphisme génétique, autrement dit, l'existence de plusieurs versions ou allèles de ce gène, en particulier l'allèle CLOCK 3111 T/C SNP (caractérisé par le changement d'un nucléotide dans une région spécifique du gène CLOCK). Sa présence au sein du génome pourrait être associée à une rechute plus fréquente des troubles de l'humeur, un rythme veille-sommeil retardé et un chronotype du soir. Cependant, cette suggestion semble être réfutée par d'autres études. En revanche, certains polymorphismes du gène CLOCK présents chez les sujets bipolaires prédisposent aux tentatives de suicides lors des crises, en cas d'exposition à un événement stressant au début de la vie. Cette étude suggère donc un mécanisme épigénétique induit par le stress environnemental comme mécanisme de vulnérabilité génétique des rythmes circadiens chez les sujets bipolaires. Un polymorphisme de type SNP (Polymorphisme nucléotidique unique) de la région flanquant 3 du gène CLOCK pourrait générer différents profils de sommeil, rythmes veille-sommeil, mais également conditionner la rechute d'épisodes dépressifs.

Certains polymorphismes du gène circadien period3 conditionnent l'efficacité des traitements antidépresseurs, notamment ceux des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine. Sur ce même gène, un polymorphisme en tandem (répétition de la région codante) est susceptible de générer différents chronotypes. Une quintuple répétition en tandem du gène period3 (rebaptisé per35) est associé à une survenue plus fréquente du chronotype matin ainsi qu'une augmentation de la durée de sommeil profond (objectivé par une augmentation de l'activité des ondes lente sur l'électroencéphalogramme). Une quadruple répétition en tandem du gène d'horloge period3 (renommé per34) est quant à lui associé à une survenue plus fréquente du chronotype soir, et on retrouve chez ces personnes une plus grande proportion de troubles de la phase de sommeil retardé. Ces multiples découvertes suggèrent l'existence d'une susceptibilité génétique des troubles de l'humeur localisé au sein des gènes d'horloges.

D'autres gènes ont été testés. L'un d'entre eux est le gène GSK-3bêta, qui code une protéine qui phosphoryle des protéines issues des gènes d'horloge. Une étude a identifié que ce gène est associé à l'âge de survenue des troubles bipolaires. À l'inverse, une autre étude réfute son association au développement de trouble de l'humeur. ([58](#))

3.4.2) Gènes en lien avec la neurotransmission

La dopamine et la sérotonine sont 2 neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur. La variabilité génétique interindividuelle est capable d'affecter la sécrétion de ces neurotransmetteurs, mais aussi leur activité. Les études ont suggéré que le polymorphisme des gènes codant les récepteurs de la sérotonine 5HT1A et 5HT6 conférait une plus grande susceptibilité aux troubles de l'humeur. ([59](#)) ([60](#))

Dans une étude réalisée sur un modèle animal, la délétion d'un exon du gène CLOCK delta19, a entraîné l'apparition d'un comportement maniaque chez les souris. Le dysfonctionnement de ce gène semble abaisser les niveaux de dopamine ainsi que de sérotonine, au niveau de l'hippocampe. Ceci pourrait constituer un marqueur permettant de prévoir la réponse du patient à l'acide valproïque, puisque l'administration de cette molécule semble normaliser l'humeur de ces souris génétiquement modifiée. (61)

Une autre étude a montré que la suppression du gène per2 au niveau des cellules gliales, réduit la survenue de troubles de l'humeur. Cette suppression entraîne également des effets sur la neurotransmission GABAergique, dopaminergique et glutamatergique (62)

Enfin, les récepteurs REV-ERB et ROR seraient impliqués dans la synthèse et la dégradation de la dopamine. Selon une étude, ces récepteurs impliqués dans les rythmes biologiques, semblent moduler l'expression du gène codant l'enzyme tyrosine hydroxylase ainsi que la monoamine oxydase A et B. Ce type de découverte pourrait permettre de modéliser au plan mathématiques les oscillations circadiennes de dopamine qui est impliquée dans la survenue de troubles de l'humeur (63)

Conclusion partie 2

La physiopathologie des troubles de l'humeur est loin d'être complètement explorée, et nous avons pu découvrir différentes théories impliquant les neurotransmissions, les hormones, mais aussi le système immunitaire, la génétique ainsi que la chronobiologie, dont voici le récapitulatif ci-dessous. Les troubles de l'humeur font toujours l'objet de recherches actives, dans l'optique d'améliorer leur diagnostic ainsi que leur prise en charge. Nous allons maintenant poursuivre en présentant chacune des classes médicamenteuses actuellement utilisées et discuter de l'utilisation de la chronopharmacologie pour améliorer le traitement des patients par ces molécules.

Résumé des théories	Résumé des études
Théorie dopaminergique	Fluctuation du niveau de dopamine au cours de la journée Hyperdopaminergie favorise les comportements maniaques Hypodopaminergie favorise les comportements anxieux et dépressifs
Théorie sérotoninergique	Fluctuation chronobiologique de plusieurs molécules intervenant dans le métabolisme de la sérotonine La sérotonine modifie l'architecture du rythme circadien grâce au récepteur 5HT-2C
Théorie hormonale	Il existe chez certains patients dépressifs des taux anormalement élevés de cortisone Les inhibiteurs de la synthèse de cortisol semblent diminuer efficacement les taux de corticoïdes et contrôler les symptômes dépressifs
Théorie immunitaire	Les patients présentant des maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes sont plus à risque de développer un syndrome dépressif L'ajout d'un anti-inflammatoire pourrait renforcer l'efficacité du traitement antidépresseur
Théorie chronobiologique	Il existe un lien bidirectionnel entre le

	rythme biologique et les troubles de l'humeur. (Par exemple les rythmes sociaux)
Théorie génétique	- Certains allèles du gène CLOCK augmentent le risque suicidaire chez les patients bipolaires exposé à un événement stressant au début de la vie - Un allèle du gène CLOCK conditionne les rechutes d'épisodes dépressifs -Certains allèles du gène period 3 entraînent une résistance aux ISRS. -Certains allèle du gène period 3 conditionnent le chronotype et pourraient avoir un lien dans l'apparition de troubles de l'humeur -Certains allèles du gène GSK3-bêta pourraient nous renseigner sur l'âge de survenue des troubles de l'humeur -Certains allèles des gènes codant les récepteurs 5HT1A et 5HT6 confèrent une susceptibilité accrue aux troubles de l'humeur -Un allèle du gène CLOCK semble à l'origine de comportement maniaque chez la souris, en modulant la neurotransmission dopaminergique de l'aire tegmento-ventrale. -La suppression du gène per2 au niveau glial chez la souris diminuent la survenue de troubles dépressif et module la neurotransmission GABA, dopaminergique et glutaminergique -Les récepteur REV-ERB et ROR moduleraient les oscillations circadiennes de dopamine

Tableau 6 – Résumé des études

PARTIE 3 Chronopharmacologie et troubles de l'humeur

1) Stratégies thérapeutiques

1.1) Prise en charge initiale

La prise en charge des troubles de l'humeur s'organise selon 2 axes :

- ⇒ Une prise en charge de la phase aiguë de la pathologie, l'objectif étant de faire disparaître les symptômes maniaques et/ou dépressifs
- ⇒ Une prise en charge au long court, c'est-à-dire :
 - Prévenir les rechutes maniaques et/ou dépressives
 - Prévenir les complications (Suicide, comportements hétéroagressifs...)
 - Prendre en charge les comorbidités (Psychose...)
 - Psychoéducation du patient et de son entourage

L'objectif initial primordial est de s'assurer de la sécurité du patient et d'établir une relation de confiance solide avec le patient. Pour cela, le médecin devra évaluer plusieurs points :

- ⇒ Le risque suicidaire
- ⇒ Les comorbidités telles que l'anxiété, l'agitation, la prise de toxiques qu'il faudra prendre en charge
- ⇒ La présence de symptômes psychotiques ou somatiques
- ⇒ Se renseigner sur le contexte familial (le patient est-il soutenu ou non par sa famille ? Sont-ils à proximité ?)
- ⇒ Si le patient est réfractaire à un traitement, le risque d'inobservance à un traitement

A la suite de la synthèse des facteurs influant sur la sécurité du patient, le suivi en ambulatoire par le médecin généraliste peut s'avérer insuffisant. Il faudra alors envisager un suivi psychiatrique, voire une hospitalisation.

1.1.1) Traitements médicamenteux

1.1.1.1) Mise en place d'un traitement de fond

1.1.1.1.1) Dépression unipolaire

Il est important que le médecin distingue lors du diagnostic

- ⇒ Le syndrome dépressif majeur unipolaire, que l'on prend en charge par un traitement antidépresseur. Les thymorégulateurs n'ont pas leur place dans cette situation.
- ⇒ Le trouble affectif bipolaire à composante dépressive. Dans ce cas, il ne faut jamais introduire seul un antidépresseur car il y a un risque de virage maniaque (passage rapide d'une humeur dépressive à une humeur maniaque) pour lequel l'antidépresseur n'a aucune efficacité.

Une fois le diagnostic de syndrome dépressif unipolaire établi, on instaure en première intention un traitement antidépresseur en monothérapie, dans les situations suivantes (Tableau 6) :

- ⇒ Syndrome dépressif modéré
- ⇒ Syndrome dépressif sévère
- ⇒ Syndrome dépressif mélancoliforme (dépression sévère avec psychose)

Dans le cas du syndrome dépressif léger, les recommandations actuelles suggèrent une approche non médicamenteuse en 1^{ère} intention.

Nature de l'épisode dépressif	Médicaments recommandés
Modéré	ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine) ou IRSNA (Inhibiteur non sélectif de la recapture de sérotonine) ou autres antidépresseurs (miansérine, mirtazapine, vortioxétine, agomélatine, tianeptine)
Sévère	ISRS ou IRSNA ou Autres antidépresseurs
Mélancoliforme	Antidépresseurs tricycliques ou IRSNA + Antipsychotiques

Tableau 7 – Récapitulatif du choix des molécules (64)

Le choix de la molécule utilisée dépend également de plusieurs paramètres. Elle doit être bien tolérée afin d'optimiser l'observance du patient au traitement. S'il existe un risque suicidaire élevé, il faudra proscrire les molécules ayant un risque mortel en cas de surdosage en traitement ambulatoire (les antidépresseurs tricycliques par exemple, bien que très efficaces, présentent un risque vital en cas de surdosage). Il faut également utiliser des molécules avec un schéma posologique le moins contraignant possible (1 seule prise par jour, voire moins si possible) et prendre en compte les préférences du patient, ainsi que les contre-indications (les antidépresseurs tricycliques par exemple ne sont pas appropriés dans certaines situations).

La dépression n'est pas un trouble psychiatrique nécessairement isolé, et peut s'accompagner par exemple d'anxiété et d'insomnie qu'il faudra également prendre en charge. Enfin, lors d'une dépression sévère ou mélancoliforme, l'hospitalisation du patient est obligatoire afin de s'assurer de sa sécurité le temps d'introduire le traitement (Tableau 7) (Figure 18) (64).

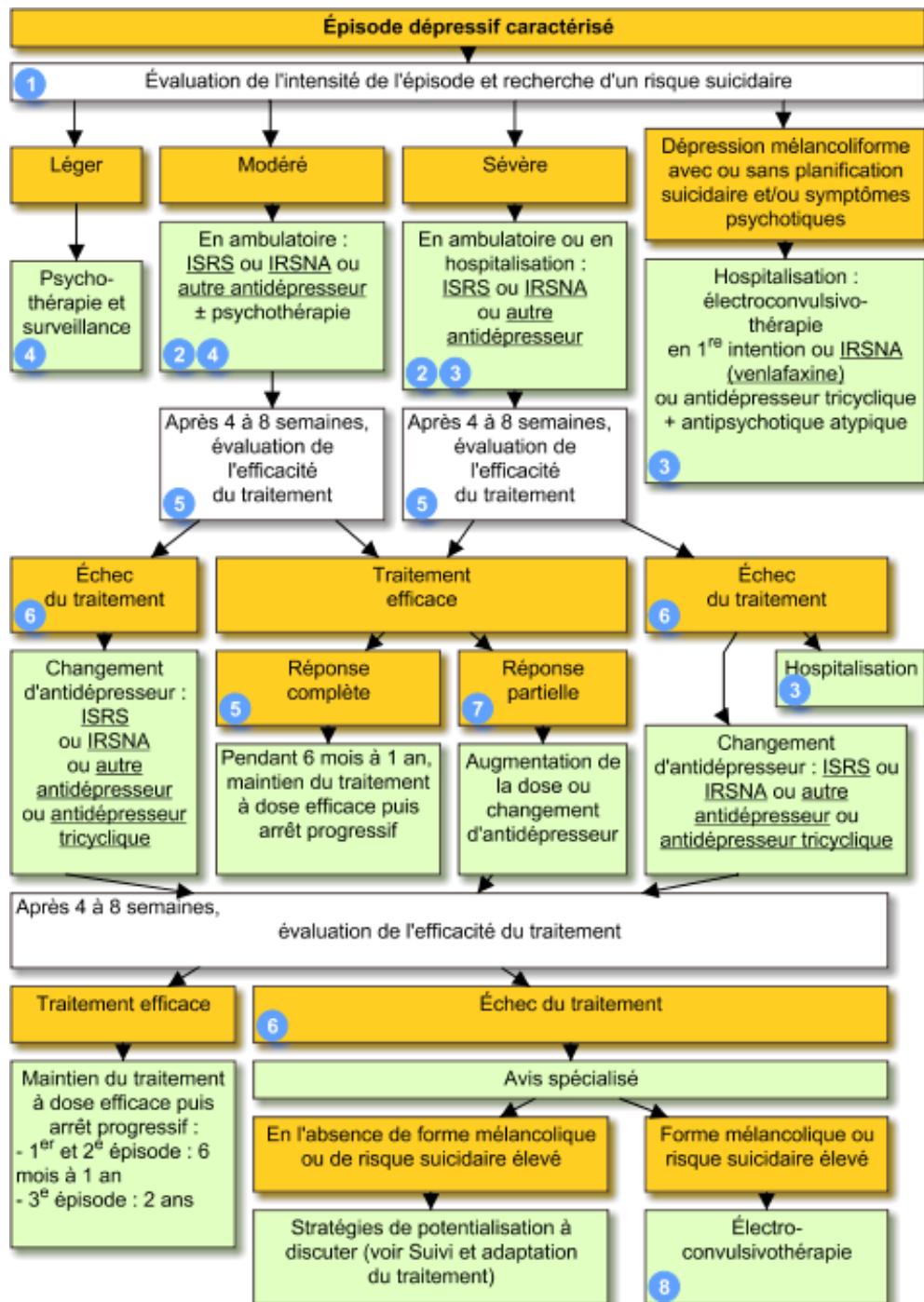


Figure 19 – Algorithme de prise en charge de l'épisode dépressif (64)

1.1.1.1.2) Troubles bipolaires

1.1.1.1.2.1) Épisode dépressif bipolaire

On distingue plusieurs catégories de traitement du trouble bipolaire

- ⇒ Le traitement curatif des épisodes maniaques
- ⇒ Le traitement curatif des épisodes dépressifs
- ⇒ Le traitement préventif des épisodes maniaques
- ⇒ Le traitement préventif des épisodes dépressifs

Le seul médicament officiellement indiqué dans le traitement de l'épisode aigu de dépression bipolaire est la quétiapine, que l'on utilisera donc en première intention. Néanmoins, les spécialistes reconnaissent également l'efficacité d'autres molécules qu'ils utilisent donc hors AMM.

Antiépileptiques ayant des propriétés thymorégulatrices	Divalproate de sodium Lamotrigine
Antipsychotiques ayant des propriétés thymorégulatrices	Quétiapine
Thymorégulateur	Lithium
Antidépresseurs	ISRS (uniquement en association à un thymorégulateur).

Tableau 8 – Molécules utilisables dans le traitement de l'épisode dépressif bipolaire (64)

L'utilisation d'un antidépresseur en monothérapie dans la prise en charge initiale est contre-indiquée, à cause du risque de virage maniaque, dangereux pour la sécurité du patient, surtout s'il n'est pas hospitalisé. Il est possible de les utiliser dans cette situation uniquement en bithérapie après avoir mis en place le traitement thymorégulateur, lorsque l'épisode dépressif persiste ou bien dans les épisodes dépressifs sévères bipolaires. Les seuls antidépresseurs recommandés dans cette situation sont les ISRS.

1.1.1.1.2.2) Épisode maniaque bipolaire

La prise en charge se fait par prescription d'un thymorégulateur indiqué dans le traitement à la phase aiguë

Antiépileptiques ayant des propriétés thymorégulatrices	Divalproate de sodium Valpromide Carbamazépine
Antipsychotiques ayant des propriétés thymorégulatrices	Aripiprazole Olanzapine Quétiapine Risperidone
Thymorégulateurs	Lithium

Tableau 9 – Molécules utilisables dans le traitement de l'épisode maniaque bipolaire (64)

Il faut prendre en compte certains points avant l'instauration du traitement. Le lithium s'utilise préférentiellement dans la manie, et n'est pas recommandé dans le traitement de l'hypomanie. Si la manie s'accompagne de symptômes psychotiques, on utilisera en première intention des antipsychotiques atypiques afin de traiter les 2 composantes (psychotique et thymique) pathologiques à l'aide d'un seul médicament. Une fois la période de crise stabilisée, le traitement instauré sera poursuivi afin de prévenir les rechutes maniaques en traitement de fond. (Tableau 8) (65)

1.1.1.1.3) Prise en charge des comorbidités

On peut retrouver chez certains patients d'autres troubles ou symptômes associés aux troubles de l'humeur. L'anxiété est prise en charge par une benzodiazépine ou d'autres anxiolytiques (hydroxyzine, etifoxine par exemple). L'agitation est régulièrement observée à l'hôpital lors de la phase aiguë. Lorsqu'elle ne peut être contrôlée par des moyens dissuasifs, on administre un antipsychotique atypique au patient (loxapine par exemple), par voie orale (comprimé, solution buvable) ou intraveineuse. Le traitement de l'insomnie repose sur les hypnotiques. La toxicomanie est fréquemment retrouvée dans les troubles de l'humeur, elle nécessite une prise en charge addictologique. ([65](#))

1.1.2) Traitements non médicamenteux

1.1.2.1) L'électro convulsivothérapie

Cette méthode utilise le courant électrique à but thérapeutique. On délivre au patient sous anesthésie générale un courant électrique d'intensité variable sur le cuir chevelu, provoquant des crises convulsives. Cette technique de dernier recours, mais très efficace, est indiquée en dernière intention lorsque le traitement médicamenteux et la psychothérapie sont insuffisants pour rétablir un état de santé normal chez le patient souffrant de ([66](#)) :

- ⇒ Syndrome dépressif majeur sévère
- ⇒ Dépression mélancoliforme
- ⇒ Certains troubles bipolaires maniaques.

Plusieurs séances sont nécessaires pour contrôler la pathologie. Cela oblige le patient à réaliser plusieurs anesthésies générales dans un court laps de temps, provoquant des effets secondaires (mal de tête, nausées, désorientation, rigidité musculaire), auxquels peuvent s'ajouter les effets secondaires de l'électroconvulsivothérapie (perte de mémoire).

1.1.2.2) La lumbinothérapie

Cette application est basée sur le modèle de coïncidence interne élaboré par Wehr et Wirz-justice, selon lequel la différence de phase entre le rythme veille/sommeil endogène et les horaires de sommeil du patient est un mécanisme potentiellement déclencheur de dépression. Ce modèle tient son inspiration d'observation de patients dépressifs avec un cycle veille/sommeil en avance ou retard de phase (par exemple les travailleurs postés avec un rythme inversé, le jet-lag chez les voyageurs, les dépressions saisonnières). Elle est également indiquée dans les autres troubles de l'humeur, uniquement à visée adjuvante (le patient doit donc être sous traitement au préalable). Le principe de cette méthode est d'exposer le sujet à une lumière blanche sans infrarouge ni ultraviolet d'un éclairage lumineux de 10 000 lux, selon un certain schéma périodique. L'objectif est de réduire le décalage, resynchroniser le rythme veille/sommeil endogène et les horaires de sommeil de l'individu. ([67](#))

1.1.2.3) La psychothérapie

Cette approche est plutôt réservée aux troubles de l'humeur non endogène et non organique, tel que la dépression de type névrotique. On distingue 4 principaux courants de base ([29](#)) ([32](#)) :

- ⇒ Les psychothérapies psychanalytiques
- ⇒ Les thérapies cognitivo-comportementales, la plus recommandée dans les troubles de l'humeur. Parmi les différentes approches, la thérapie interpersonnelle et sociale du rythme est spécialement conçue pour la prise en charge des troubles de l'humeur à composante circadienne. Elle cherche à identifier des perturbateurs de rythmes circadiens pour ensuite les gérer, et ainsi régulariser les rythmes, notamment le cycle veille/sommeil.
- ⇒ Les thérapies humanistes
- ⇒ Les thérapies systémiques

1.1.3) Traitements étiologiques

Dans certains cas, il est possible de rattacher une étiologie au trouble de l'humeur. Il faudra alors traiter l'étiologie en plus de l'épisode rattaché à celle-ci.

On retrouve 2 principaux axes :

- ⇒ Les troubles de l'humeur d'origine organique
- ⇒ Les troubles de l'humeur liés à la consommation de toxiques.

1.1.3.1) Troubles de l'humeur iatrogéniques

Une recherche du traitement en cours du patient doit systématiquement être effectuée. Plusieurs classes de médicaments sont connues pour entraîner des troubles psychiatriques (liste non exhaustive).

- ⇒ La méfloquine, utilisée en prophylaxie du paludisme lors d'un voyage en zone endémique, peut entraîner de graves dépressions.
- ⇒ Les interférons, utilisés dans la prise en charge des hépatites virales B et C, mais également dans des pathologies chroniques comme la sclérose en plaques, peut induire un syndrome dépressif
- ⇒ Les antipsychotiques au long court
- ⇒ Les corticoïdes au long court à forte dose (>20mg/J), peuvent entraîner des épisodes maniaques. Ces médicaments étant souvent prescrits lors d'affections chroniques graves, il n'est pas rare que le patient éprouve des altérations de l'humeur et de l'anxiété à cause de sa maladie, un suivi psychiatrique s'impose donc dans ces situations
- ⇒ Les antalgiques morphiniques
- ⇒ Les bêta-bloquants liposolubles
- ⇒ Les contraceptifs oraux fortement dosés en progestatifs peuvent entraîner des troubles de l'humeur mineurs

Le médicament incriminé doit être immédiatement suspendu et remplacé par un autre traitement si nécessaire. Si la suspension est impossible (par exemple, les bêta-bloquants ou les corticoïdes), une hospitalisation sera nécessaire afin de réévaluer le traitement.

1.1.3.2) Troubles de l'humeur organiques

Certaines affections organiques perturbent secondairement le rythme circadien. C'est le cas de certaines personnes atteintes de la maladie de parkinson, chez qui on retrouve souvent des troubles du sommeil ainsi qu'une dépression. Les scientifiques supposent que le mécanisme de cette complication est la neurodégénérescence chronique, responsable de la perturbation du rythme circadien. Dans cette situation, l'ajout d'un traitement chronobiotique à la thérapie de base pourrait être bénéfique pour le patient. (32)

1.1.4) Évaluation du traitement initial

Lors de la mise en place du traitement, une consultation hebdomadaire est recommandée en ambulatoire (ou bien quotidienne lors d'une hospitalisation), afin d'apprécier l'amélioration de l'humeur ainsi que la tolérance du traitement après introduction du traitement et de réajuster la posologie ou la dose si besoin.

1.1.5) Évaluation de l'humeur

Il est nécessaire de déterminer l'intensité des troubles de l'humeur à chaque consultation afin de voir dans quelle mesure le traitement les a atténués. Le médecin dispose de plusieurs outils conçus par l'international society of bipolar disorder, afin d'explorer l'humeur. Il s'agit de questionnaires incluant des questions fermées permettant d'évaluer l'intensité de la maladie. (Tableau 9)

Versant maniaque	Échelle d'évaluation de la manie de Young (YMRS) Check list d'hypomanie 32 (CLH32) Test FAST
Versant dépressif	Échelle de Hamilton (HAMD-17) Échelle de Montgomery et Asberg (MADRS)

Tableau 10 – Outils d'évaluation de la fonction thymique (29) (32)

Une recherche du risque suicidaire, la présence de troubles du comportement, d'anxiété, d'autres comorbidités doit être effectuée à chaque consultation.

L'amélioration de l'humeur se caractérise par plusieurs phases :

- ⇒ La phase de réponse au traitement à la phase aiguë,
- ⇒ La phase de rémission, objectivée après utilisation des échelles lors de l'entretien

Une fois la rémission atteinte, l'objectif suivant est de prévenir

- ⇒ Les rechutes, c'est-à-dire l'apparition de troubles de l'humeur moins de 8 semaines après la rémission
- ⇒ La récurrence, c'est-à-dire l'apparition de troubles de l'humeur au moins 8 semaines après la phase de rémission

Si l'on observe une inefficacité du traitement dans le contrôle de l'humeur, le traitement de fond doit être réévalué. (29) (32)

1.1.6) Évaluation du traitement

L'observance est un problème majeur dans les troubles de l'humeur. Ces traitements imposent parfois un suivi biologique et clinique soutenu. De plus, les effets indésirables (par exemple la prise de poids), ont souvent un effet dissuasif. Il faudra donc insister sur l'importance du traitement et identifier la cause d'une non-observance (effets indésirables notamment) par le biais de l'éducation thérapeutique. De plus il faudra un délai de plusieurs semaines pour que l'effet escompté survienne. La consultation est alors le moment opportun pour vérifier l'adhérence du patient malgré l'absence d'effet et insister sur l'intérêt de continuer à prendre le traitement. Lorsque les symptômes de la dépression disparaissent, le traitement doit absolument être poursuivi afin de consolider l'effet antidépresseur. De plus, l'arrêt prématuré des antidépresseurs est associé à une rechute du syndrome dépressif. La durée minimale d'un traitement antidépresseur est de 6 mois.

1.1.7) Ajustement du traitement

Un syndrome anxieux peut apparaître ou s'exacerber au début d'un traitement antidépresseur, il faudra donc rajouter un anxiolytique.

En cas de mauvaise efficacité du traitement, il est possible de faire un switch, en sélectionnant soit une molécule de la même classe soit une molécule appartenant à une autre classe pharmacologique. On peut également augmenter la dose et/ou la posologie du traitement en cours. Si le patient continue d'être mauvais répondeur à la monothérapie, il faudra passer à une bithérapie.

Cette situation n'est pas rare, il est fréquent que le traitement d'un trouble bipolaire ou dépressif comporte au moins 2 molécules et nécessite plusieurs ajustements avant d'aboutir à un résultat positif. En théorie, la durée d'un traitement antidépresseur ne devrait pas dépasser 2 ans. Dans le cas des troubles bipolaires le traitement est généralement pris à vie.

En ce qui concerne l'arrêt du traitement antidépresseur, celui-ci doit se faire progressivement en diminuant la posologie ou en espaçant les prises pour éviter la survenue d'un syndrome de sevrage.

2) Pharmacologie des traitements antidépresseurs, thymorégulateurs et chronopharmacologie

Plusieurs raisons peuvent motiver l'utilisation de la chronobiologie dans la prise en charge thérapeutique des troubles de l'humeur :

- ⇒ Le lithium, est une molécule pour laquelle certains patients sont répondeur et d'autres non. La tolérance du lithium est parfois mauvaise et justifie un arrêt du traitement. De même, au bout d'une dizaine ou d'une quinzaine d'année, il a été observé que plusieurs patients répondront moins bien au traitement. Il faudrait trouver un moyen d'améliorer la tolérance et d'anticiper la réponse au traitement, peut être à l'aide de la chronopharmacologie.
- ⇒ Les antipsychotiques atypiques entraîne régulièrement des effets secondaires (la prise de poids, l'hyperglycémie, l'allongement du QT...), source de refus d'observance fréquente du traitement par le patient. Il en va de même pour les antidépresseurs tricycliques. Serait-il possible d'améliorer la tolérance au traitement à l'aide de la chronopharmacologie ?
- ⇒ L'efficacité des anticonvulsivants indiqués dans les troubles de l'humeur est parfois remise en question (notamment pour la carbamazépine et la lamotrigine). Serait-il possible d'amplifier l'effet de ces traitements à l'aide de la chronopharmacologie ?

2.1) ISRS

Dénomination commune internationale	Princeps
Fluoxétine	Prozac [®]
Paroxétine	Deroxat [®]
Sertraline	Zoloft [®]
Citalopram	Seropram [®]
Escitalopram	Seroplex [®]
Fluvoxamine	Floxyfral [®]

Tableau 11 – Liste des ISRS disponibles en France (68)

2.1.1) Pharmacologie

Les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine tout en étant dépourvus d'effets sur la neurotransmission noradrénergique, adrénérergique, histaminergique, cholinergique.

L'élimination des ISRS est variable d'une molécule à une autre. La posologie de certains antidépresseurs doit être ajustée chez les insuffisants rénaux sévère (Paroxétine, escitalopram) et hépatique (Paroxétine, fluoxétine, escitalopram, sertraline, citalopram).

2.1.2) Précautions d'emploi

Bien que cette classe soit dépourvu des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques, elle n'est pas dénuée d'effets indésirables et plusieurs précautions sont à prendre :

- ⇒ Son utilisation est déconseillée avant 18 ans car elle augmente le risque suicidaire.
- ⇒ Certaines molécules de cette classe peuvent induire des troubles du rythme cardiaque (escitalopram, citalopram, fluoxétine). Leur utilisation est contre-indiquée en cas de troubles du rythme à risque de torsade de pointe.
- ⇒ Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie en lien avec les effets de la sérotonine au niveau périphérique peuvent survenir au début du traitement.
- ⇒ Les ISRS semble provoquer des hémorragies cutanées. Il faudra utiliser cette classe avec prudence en cas de troubles de l'hémostase, lorsque le patient prend des anticoagulants oraux, et éviter la prise d'aspirine.
- ⇒ Leur association avec un IMAO est contre-indiquée en raison du risque élevé d'accident iatrogénique par syndrome sérotoninergique. Il en est de même pour les triptans, le lithium, tramadol et le millepertuis (inhibiteur enzymatique).
- ⇒ Les ISRS peuvent entraîner une akathisie, définit par le besoin excessif de bouger, une impossibilité de rester assis ou debout de façon prolongée
- ⇒ Les ISRS peuvent perturber l'équilibre glycémique y compris chez les sujets sains. Leur utilisation chez les sujets diabétiques doit être prudente et peut nécessiter un ajustement des posologies d'insuline ou d'antidiabétique oral.
- ⇒ Les ISRS peuvent entraîner une mydriase potentiellement responsable d'un glaucome à angle fermé.
- ⇒ En cas de relais par IMAO, il faudra arrêter l'ISRS 7 jours (5 semaines pour la fluoxétine) avant de passer à l'IMAO
- ⇒ En cas de relais IMAO-ISRS, l'intervalle est de 15 jours

2.1.3) Chronopharmacologie

Une étude a démontré l'existence d'un profil chronopharmacologique de la fluvoxamine chez le rat. En effet, dans l'épreuve de la nage forcée, la réduction du comportement de résignation de l'animal était plus élevée le soir, suggérant un effet antidépresseur plus fort durant cette période (69). La fluoxétine possède aussi un schéma chronesthésique et serait plus efficace le matin (8h dans l'étude) chez la souris. En transposant le résultat à l'homme, on pourrait proposer d'administrer la fluvoxamine le matin et la fluoxétine le soir pour optimiser l'effet antidépresseur de ces molécules (70).

2.2) IRSNA

Dénomination commune internationale	Princeps
Venlafaxine	Effexor [®]
Duloxétine	Cymbalta [®]
Milnacipran	Ixel [®]

Tableau 12 – Liste des IRSNA disponibles en France (68)

2.2.1) Pharmacologie

Les IRSNA agissent en bloquant les transporteurs pré-synaptiques SERT (transporteur membranaire de la recapture présynaptique de sérotonine) et NET (transporteurs membranaires de recapture présynaptique de la noradrénaline). Elles ont donc un mécanisme d'action similaires aux antidépresseurs tricycliques, auxquels on a soustrait les effets antihistaminiques, anticholinergiques et adrénolytiques.

La duloxétine subit un métabolisme hépatique et est éliminée par voie rénale. De plus, une atteinte hépatique peut survenir. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'atteintes hépatiques sévères.

Le milnacipran est fortement éliminé au niveau rénal et son métabolisme hépatique est négligeable. Ce médicament nécessite une adaptation posologique dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60ml/minute.

La venlafaxine est fortement métabolisée au niveau hépatique et est éliminée sous forme active au niveau rénal. Sa posologie devra être diminuée de moitié en cas d'insuffisance hépatique et son utilisation est contre-indiquée en cas de DFG inférieur à 30ml/minute.

2.2.2) Précautions d'emplois

Cette famille d'antidépresseurs a été conçue dans le but d'avoir une efficacité similaire aux antidépresseurs tricycliques, mais également moins d'effets secondaires. On retrouve donc des effets bénéfiques dans la dépression similaire aux antidépresseurs tricycliques en lien avec l'augmentation des neurotransmissions noradrénergique et sérotoninergique, tandis que les mécanismes responsables des effets indésirables (anticholinergiques périphérique et centraux, antihistaminique, anti-adrénergique) et la cardiotoxicité, ne sont pas retrouvés avec les IRSNA.

On note cependant plusieurs événements indésirables consécutifs à la prise d'IRSNA. D'une part, il faudra compter plusieurs semaines de traitement pour observer une amélioration clinique, délai durant lequel la probabilité de crise suicidaire est plus élevée. On note également un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement, il faut donc diminuer progressivement la posologie à l'arrêt. L'utilisation des IRSNA est également déconseillée chez les enfants de moins de 18 ans en raison d'une survenue plus élevée de comportements suicidaires et hostiles.

Parmi les effets secondaires communs notables, on trouve une hyponatrémie, une hypertension (en lien avec les effets noradrénergiques périphériques), des nausées-vomissements (en lien avec les effets sérotoninergiques périphériques), une dysfonction sexuelle, des convulsions et saignements anormaux. La venlafaxine peut également entraîner des troubles métaboliques (Diabète, hypercholestérolémie), une sécheresse buccale ainsi qu'un allongement du QT. La duloxétine peut entraîner des mydriases et une atteinte hépatique.

2.2.3) Chronopharmacologie

Le profil chronopharmacologique de la venlafaxine a été étudié. En administrant cette molécule chez la souris, on observe un effet antidépresseur plus prononcé le soir, la venlafaxine pourrait donc être plus efficace le matin chez l'homme ([70](#)).

Le milnacipran possède également un schéma chronopharmacologique, avec une efficacité plus prononcée chez le rat à 8h et 20h. Sachant que cette molécule s'administre en 2 prises chez l'homme, il serait donc recommandé de prendre le milnacipran le matin et le soir, et d'éviter une prise le midi ainsi qu'au coucher ([71](#)).

2.3) Antidépresseurs tricycliques

Dénomination commune internationale	Spécialité
Amitryptiline	LAROXYL [®] ELAVIL [®]
Amoxapine	DEFANYL [®]
Clomipramine	ANAFRANIL [®]
Dosulépine	PROTHIADEN [®]
Doxépine	QUITAXON [®]
Imipramine	TOFRANIL [®]
Maprotiline	LUDIOMIL [®]
Trimipramine	SURMONTIL [®]

Tableau 13 – Liste des antidépresseurs tricycliques disponibles en France ([68](#))

2.3.1) Pharmacologie

Les antidépresseurs tricycliques ont pour mécanisme d'action antidépresseur commun d'inhiber la recapture des neurotransmetteurs noradrénergiques et sérotoninergiques. Cet effet augmente la quantité de ces neurotransmetteurs au niveau synaptique et potentialise leur action dans le cerveau. Ils ont également des effets anticholinergiques, adrénolytiques (par blocage des récepteurs α_1 adrénergiques périphériques), et anti-histaminiques. Ces antidépresseurs modifient aussi l'architecture du sommeil, par diminution de la durée du sommeil paradoxal et augmentation de la durée de sommeil profond.

Le principal métabolite actif issu du métabolisme hépatique des antidépresseurs tricycliques est la nortriptyline (c'est la molécule dosée en laboratoire de toxicologie lors d'une suspicion d'intoxication aiguë aux antidépresseurs tricycliques). Les antidépresseurs tricycliques sont à la fois éliminés par le rein et le foie, et nécessitent une diminution des posologies en cas d'altération de ces fonctions.

2.3.2) Précautions d'emplois

Les antidépresseurs tricycliques possèdent de nombreux effets indésirables, qui imposent une vigilance accrue lors d'une administration chronique.

Au niveau neurologique, des effets anticholinergiques périphériques et centraux peuvent survenir et nécessitent de prendre en compte plusieurs points :

- ⇒ En cas de glaucome chronique documenté, l'utilisation de cette famille est contre-indiquée. Il existe un risque de glaucome à angle fermé (par un double mécanisme, la mydriase et l'augmentation de la pression intraoculaire), pathologie ophtalmique grave se compliquant rapidement d'une diminution irréversible de l'acuité visuelle et nécessitant une prise en charge urgente,
- ⇒ En cas d'hypertrophie bénigne de la prostate ou tout autre affection uréthro-prostatique, l'utilisation des antidépresseurs tricycliques est contre-indiquée. Les effets anticholinergiques associés peuvent induire une rétention aiguë d'urine, responsable d'une insuffisance rénale aiguë obstructive. Cet effet indésirable est loin d'être anecdotique puisque certains antidépresseurs tricycliques sont indiqués dans le traitement de l'énurésie.
- ⇒ Au niveau des muqueuses, il existe un risque de sécheresse buccale par production insuffisante de salive. La sécheresse des muqueuses naso-pharyngiennes peut également entraîner une toux sèche.
- ⇒ Au niveau ophtalmique, il peut survenir des mydriases entraînant une photophobie (gêne à l'exposition de la lumière). La survenue d'une diplopie peut induire des troubles de l'équilibre, entraver le mouvement et les capacités de lecture.

Au niveau cardiovasculaire, on note une cardiotoxicité et un allongement de l'espace QT qui contre-indique l'utilisation des tricycliques chez les sujets récemment victime d'un infarctus du myocarde. D'autres situations nécessitent une précaution d'emploi :

- ⇒ Toute autre pathologie cardiovasculaire chronique (Insuffisance coronarienne, tout type de troubles du rythme cardiaque) à cause du risque élevé de majoration des troubles du rythme.
- ⇒ Hyperthyroïdie à cause du risque de cardiomyopathie pouvant se surajouter à la cardiotoxicité des antidépresseurs tricycliques.
- ⇒ Toute affection (pathologies chroniques, ou traitement médicamenteux) entraînant un risque de troubles hydro électrolytiques connus pour augmenter le risque d'arythmie, comprenant l'hypokaliémie, l'hyperkaliémie, l'hypomagnésémie (Responsable secondairement d'une dyskaliémie).

Enfin, il existe un risque de somnolence et prise de poids (effet anti-histaminiques), d'hypotension orthostatique (effet adrénolytique) et de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres antidépresseurs.

Ainsi, plusieurs examens s'avèrent indispensables et nécessitent souvent une hospitalisation de courte durée lors de la mise en route du traitement. On réalisera un ECG pour exclure un

allongement de l'intervalle QT, un bilan biologique pour vérifier les électrolytes (kaliémie) la fonction rénale (créatininémie et DFG), thyroïdienne (TSH, T3, T4).

Il faut également vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse si le patient prend un traitement chronique :

- ⇒ S'il est décidé d'arrêter l'IMAO au profit d'un antidépresseur tricyclique, il faudra attendre 14 jours dans le cas d'un IMAO irréversible (iproniazide) et 1 jour pour l'IMAO réversible (moclobémide) avant d'instaurer l'antidépresseur tricyclique.
- ⇒ Les vasoconstricteurs nasaux, indiqués dans le traitement du rhume et disponible sans ordonnance ne sont pas recommandés à cause de leurs propriétés sympathomimétiques.
- ⇒ Il en va de même pour les anesthésiques locorégionaux (par infiltration, péridurale) et généraux (si une opération est nécessaire, l'anesthésiste doit être informé de la prise d'antidépresseurs tricycliques). Les médicaments allongeant le QT et hypo ou hyperkaliémiants ne sont également pas recommandés.

2.3.3) Chronopharmacologie

Un profil chronopharmacologique de la clomipramine a été retrouvé dans une étude comparative en double aveugle versus placebo chez l'homme où l'on a administré le médicament à 3 moments précis de la journée (8h, 12h et 20h). L'effet antidépresseur de la clomipramine est plus prononcé à midi, tandis que sa tolérance est moins bonne lors de son administration le soir (objectivé dans cette étude par la survenue plus fréquente de sécheresse de la bouche et de tremblements) ([72](#)) ([73](#)).

Dans une étude comparative réalisée sur une population de 10 hommes sains le profil chronopharmacologique de l'amitriptyline a été mis en évidence. On constate qu'elle est mieux absorbée et moins bien tolérée (sécheresse de la bouche, effet sédatif prononcé) lorsqu'on administre cette molécule le matin (9h00 dans l'étude), en comparaison avec une administration à 20 heures ([72](#)) ([74](#)).

Une autre étude réalisée cette fois-ci chez le rat a montré l'existence d'un schéma chronobiologique concernant plusieurs paramètres pharmacocinétiques de l'amitriptyline. La biodisponibilité (donc l'absorption) est meilleure à 4 heures du matin, et l'aire sous la courbe est également plus élevée lors d'une administration en phase sombre ([75](#)). En transposant ces résultats à l'homme, une meilleure absorption et une concentration plasmatique plus élevée le matin ont été retrouvées, ce qui concorde avec les résultats de l'étude chez l'homme cité plus haut.

Le profil chronopharmacologique de l'imipramine a été étudié dans 3 études sur modèle animal. Dans la première étude, l'administration chronique de ce médicament dans une population de rat a montré une concentration plasmatique plus importante d'imipramine le matin, ainsi qu'une meilleure efficacité durant cette période ([76](#)). Dans la seconde étude, on observe à la suite d'une administration chronique pendant 14 jours, que l'aire sous la courbe ainsi que les concentrations cérébrales d'imipramine étaient plus élevées durant la période d'obscurité (de 19h à 7h) que pendant la période de luminosité (de 7h à 19h) ([77](#)). Enfin, la troisième étude portait sur une population de souris et a identifié un schéma chronopharmacologique de l'imipramine, caractérisé par un effet antidépresseur plus prononcé le soir, contredisant les résultats de la première étude ([70](#)).

2.4) Inhibiteurs de monoamine oxydases

IMAO-A et IMAO-B	Iproniazide (Marsilid ®)
IMAO-A seul	Moclobémide (Moclamine ®)

Tableau 14 – Liste des IMAO disponibles en France (68)

2.4.1) Pharmacologie

Ces molécules diminuent l'activité enzymatique de la monoamine oxydase, enzyme responsable du catabolisme des monoamines. Il y a donc une diminution de la dégradation des neurotransmetteurs appartenant à cette famille de molécules (sérotonine, noradrénaline, dopamine). La monoamine oxydase possède 2 isoformes :

=> La MAO-A qui dégrade préférentiellement la sérotonine et la noradrénaline, dont les inhibiteurs sont utilisés comme antidépresseurs.

=> La MAO-B qui dégrade préférentiellement la dopamine, dont les inhibiteurs sélectifs sont utilisés comme antiparkinsoniens.

Ce mécanisme entraîne une augmentation de la concentration synaptique en noradrénaline, sérotonine et/ou dopamine, selon l'isoforme concernée. Le moclobémide (Moclamine ®) inhibe la monoamine oxydase A et la liaison entre l'enzyme et la molécule est réversible. L'iproniazide (Marsilid ®) inhibe les 2 isoformes de la monoamine oxydase, et la liaison molécule-enzyme est irréversible. L'action sur la monoamine oxydase persiste 14 à 16 heures et l'inhibition est résolutive au bout de 24 heures après l'arrêt du traitement dans les 2 cas. Pour finir, l'effet du moclobémide est cliniquement visible au cours de la première semaine de traitement contre 1 à 3 semaines pour l'iproniazide.

Pour l'iproniazide, on note une demi-vie de 5 à 7 heures, contre 2 à 4 heures pour le moclobémide.

Aucune modification significative de la concentration plasmatique en lien avec l'âge ou la fonction rénale n'a été observée, en revanche les IMAO sont métabolisés au niveau du foie, la posologie chez le sujet présentant des altérations de la fonction hépatique (hépatite virale chronique, cirrhose, cytolysé hépatique sévère, surdosage en paracétamol ...) devra être réévalué.

2.4.2) Précautions d'emploi

Il existe un risque de poussée hypertensive, définie par une pression artérielle systolique supérieure à 180 mmHg et diastolique supérieure à 110 mmHg. Cette poussée est à haut risque de complication et peut entraîner une hypertension artérielle maligne, c'est-à-dire une élévation de la pression artérielle s'accompagnant d'une souffrance d'organe, avec un risque de décès à court terme. D'autre part, une prise en charge diététique limitant les aliments à base de tyramine doit être mise en place, car ils favorisent le risque de poussées

hypertensive, on parle alors de “cheeseeffect” en référence au fromage qui est un aliment riche en tyramine

2.4.3) Chronopharmacologie

À ce jour aucune étude chronopharmacologique n’a été publiée sur cette classe de médicament. Il s’agit d’une classe peu utilisée compte tenu de ses effets indésirables et donc réservés aux dépressions sévères (résistantes) en derniers recours

2.5) Autres antidépresseurs

Dénomination commune internationale	Princeps
Agomelatine	Valdoxan®
Miansérine	Athymil®
Mirtazapine	Norset®
Vortioxétine	Brintellix®
Tianeptine	Stablon®

Tableau 15 - Liste des autres antidépresseurs disponibles en France (68)

2.5.1) Agomélatine

Les études chronobiologiques ont montré que les récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 (par effet agoniste) ainsi que le récepteur sérotoninergiques 5HT- 2C (par antagonisme) sont des modulateurs importants du rythme circadien et représente ainsi des cibles pharmacologiques pertinentes dans le traitement de la dépression. Les molécules uniquement agonistes des récepteur MT1 et MT2 (mélatonine dosée à 2mg) montrent une efficacité dans les cas de dépression en lien avec une perturbation du rythme circadien ainsi que les dépressions saisonnières, mais échouent à traiter les autres types de dépression. L’agomélatine, une autre molécule conçue grâce à la théorie chronobiologique, agit également sur le récepteur 5HT-2C en plus des récepteurs MT1 et MT2. L’agomélatine n’agit également pas sur le mécanisme phare des antidépresseurs, la recapture de neurotransmetteur.

Plusieurs avantages ont été observé. L’effet antidépresseur survient plus rapidement qu’avec les molécules usuelles et l’agomélatine à l’avantage de contribuer à améliorer le temps et la qualité du sommeil. De plus, elle vient corriger certains événements indésirables présents avec les IRSNA et ISRS tel que les effets sur la fonction sexuelle, la prise de poids, mais surtout les effets liés à l’arrêt du traitement antidépresseur. Une étude a montré qu’une administration d’agomélatine à 18h entraîne une augmentation du taux de mélatonine, une diminution de la température corporelle ainsi que de la fréquence cardiaque. Ces 3 paramètres sont considérés comme des marqueurs du rythme circadien, nous informant que l’agomélatine est en train de moduler le rythme circadien et d’exercer son effet chronobiotique. Une autre étude a permis d’explorer les modifications de l’amplitude du rythme circadien induite par l’agomélatine en utilisant l’actimétrie, dispositif sensible à l’insomnie (en détectant l’agitation nocturne), l’hypersomnie (en détectant les siestes diurnes ainsi que les périodes d’activité réduite) (78)(79). Une étude a montré que

l'efficacité globale (symptôme dépressif, anxiété, durée et qualité du sommeil, restauration du rythme circadien) de l'agomélatine était supérieure à celle de la sertraline. (80)

L'agomélatine possède cependant un inconvénient majeur, sa toxicité hépatique, pouvant conduire à des accidents iatrogéniques graves. Les patients traités par ce médicament devront suivre un calendrier de dosage hépatique pendant au moins 24 semaines avec dosage des ASAT/ALAT (81).

2.6) Lithium

Spécialités disponibles
THERALITE 250mg comprimé sécable
THERALITE 400mg LP comprimé sécable

Tableau 16 – Liste des spécialités à base de lithium disponible en France (64)

2.6.1) Pharmacologie

Le mécanisme d'action du lithium est pour le moment mal compris. Les chercheurs ont suggéré plusieurs hypothèses :

- ⇒ Le lithium augmente la densité de cellules dendritique au niveau de la région frontale du cerveau. Cet effet contribuerait à améliorer la plasticité cérébrale du patient, c'est à dire la capacité du patient à remodeler ses connexions cérébrales en fonction de l'environnement et des expériences vécues. (82)
- ⇒ Au niveau moléculaire, le lithium semble agir sur l'activité de plusieurs enzymes nécessitant des ions métalliques pour la catalyse. Le lithium va empêcher leur fixation de façon non compétitive. Au niveau de l'humeur, L'inhibition de la protéine GSK3 est à ce jour le mécanisme le mieux élucidé. Cette protéine est inhibée directement par le lithium mais également indirectement par activation de la protéine Akt. Ce mécanisme d'action nécessite la présence d'un complexe de 3 protéines bêtaArr2/Akt/PP2A que le lithium va déstabiliser. La modulation de ce complexe ainsi que de la GSK3 semble jouer un rôle important dans la régulation du comportement par les monoamines (dopamine et sérotonine). (83)

L'équilibre des concentrations plasmatiques du lithium est normalement atteint au bout de 5 à 8 jours. Il faut attendre 1 à deux semaines avant que le lithium commence à faire effet, et 3 semaines voire plus pour que le lithium soit véritablement efficace. Il est éliminé de la circulation sanguine par le rein à 90%. Son utilisation est contre-indiquée devant toute insuffisance rénale, quel que soit son stade. L'exploration de la lithémie se fait par dosage de la concentration minimale efficace.

Il existe 2 formes galéniques du lithium :

- ⇒ Les comprimés de 250mg, administrés 3 fois dans la journée. La concentration minimale en lithium est atteinte 12 heures après l'administration du médicament. On réalisera donc le dosage de la lithémie le matin avant la première prise de la journée
- ⇒ Les comprimés à libération prolongée de 400mg, administrés en une seule prise le soir. La concentration minimale du lithium est atteinte 24 heures après l'administration du médicament. On réalisera donc le contrôle de la lithémie le soir avant la prise quotidienne du médicament.

Les concentrations plasmatiques minimales efficaces du lithium se situent en théorie entre 0.5 et 0.8 mEq/L lorsque l'on effectue le dosage 12 heures après administration de la forme à libération immédiate (24 heures pour la forme à libération prolongée).

2.6.2) Précautions d'emplois

Le lithium est un médicament avec de nombreux effets indésirables. Son administration chronique nécessite un suivi biologique de nombreuses fonctions, en corrélation avec les atteintes les plus fréquentes :

- ⇒ Au niveau obstétrical, le risque de malformation (majoritairement cardiaque) est 3 à 4 fois plus important par rapport à la population générale en cas de prise pendant la grossesse. Ce médicament est donc contre-indiqué pendant la grossesse (sauf cas extrême) au moins jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque. En cas de grossesse accidentelle, le traitement doit être suspendu et remplacé. Il est également contre-indiqué en cas d'allaitement maternel (imposant donc une alimentation industrielle pour le nouveau-né), en raison du passage du lithium dans le lait maternel et de ses effets néfastes sur l'enfant.
- ⇒ Au niveau diététique, un régime hyposodé peut entraîner une augmentation de la lithémie avec un surdosage, et inversement en cas de régime hypersodée. Il faudra donc évaluer les apports habituels quotidiens en sel et éduquer le patient afin d'éviter des écarts de consommation exagérément élevés (par exemple lors de repas de famille).
- ⇒ Au niveau endocrinien, il peut survenir une dysthyroïdie ainsi qu'une hyperparathyroïdie (atteinte dont le principal retentissement est l'hypercalcémie). Il faudra donc contrôler régulièrement la calcémie ainsi que la fonction thyroïdienne (par dosage des hormones T3, T4 ainsi que de la TSH).
- ⇒ Au niveau cardiaque, le lithium peut potentiellement entraîner des troubles du rythme (par atteinte de la repolarisation ou allongement de l'intervalle QT) chez les patients avec un antécédent de troubles du rythme chronique (Bradycardie, syndrome de Brugada, allongement du QT...). Il faudra donc contrôler la fonction cardiaque à l'aide de l'ECG lors du bilan pré-thérapeutique, et prescrire un ionogramme pour vérifier la kaliémie.
- ⇒ Au niveau rénal, il peut survenir lors du traitement une insuffisance rénale (par atteinte tubulo-interstitielle du néphron), un syndrome néphrotique (Atteinte glomérulaire du néphron) ou encore un diabète insipide. Il faudra donc surveiller la fonction rénale à l'aide de la créatininémie, la protéinurie (qui est un marqueur biologique d'une atteinte du glomérule), éduquer le patient sur les signes précurseurs du diabète insipide (polydipsie et polyurie).

- ⇒ Au niveau neurologique, le lithium peut entraîner de nombreux effets indésirables que l'on retrouve plutôt en cas de surdosage. Il existe parmi ces effets un risque convulsif, imposant une précaution d'emploi chez les patients épileptiques ou recevant un traitement abaissant le seuil épileptogène.
- ⇒ Au niveau ophtalmique, il peut survenir un œdème papillaire responsable de troubles de la vision. En cas de troubles visuels ou de maux de têtes persistant, il faudra réaliser un fond d'œil pour éliminer la cause iatrogénique.

2.6.3) Chronopharmacologie

L'efficacité du lithium est plus élevée le soir. Dans le cas du comprimé à 250mg, le patient devra une fois les concentrations ajustées administrer la plus élevée des 3 doses quotidiennes le soir pour majorer l'efficacité du traitement.

Le lithium aurait la capacité d'allonger le rythme circadien, entraînant des effets bénéfiques sur les troubles de l'humeur. On sait également que le lithium est capable d'inhiber la production de l'inositol monophosphate (IMP) ainsi que la glycogène synthase-kinase 3 (GSK3). Il est probable que l'IMP ait un rôle dans la régulation de l'humeur par action sur le rythme circadien. Quant au GSK3, cette enzyme est capable de gérer le renouvellement des protéines d'horloges, et la diminution de son activité a des répercussions sur la période et l'amplitude du rythme (en plus de son effet sur la neurotransmission monoaminergique). Une étude a montré que l'enzyme GSK-3 β (en plus de son rôle dans le métabolisme glucidique) semble pouvoir phosphoryler la protéine d'horloge PER2, conduisant à son accumulation dans l'horloge centrale. Comme dit précédemment, une accumulation de cette protéine d'horloge PER2 entraîne des carences en dopamine ainsi qu'une humeur dépressive (très probablement induite par la carence dopaminergique). Le lithium inhibe l'activité de l'enzyme GSK-3 β , et entraîne donc une modification de l'architecture du rythme circadien par allongement de la période de l'horloge biologique. C'est probablement ce mécanisme qui semble être à l'origine de l'effet du lithium sur la régulation de l'humeur (à condition toutefois que le rythme circadien du patient bipolaire soit raccourci) ([84](#)).

Le lithium stabilise durablement l'humeur chez seulement 30% des patients. Une étude basée sur un essai clinique prospectif a exploré l'existence de mécanismes de résistances lors d'une monothérapie au lithium, impliquant le chronotype et le rythme circadien. Pour réaliser l'étude, un groupe de sujet répondeur au lithium (Li-R) a été comparé à un autre groupe non répondeur au lithium (Li-NR). Les 2 caractères comparés étaient le chronotype (soir ou matin) et le rythme circadien cellulaire (mesuré à partir de prélèvements de fibroblastes après accord des patients). Il a ainsi été rapporté une différence significative dans les chronotypes, avec un taux de type matin plus élevé chez les sujets répondeurs au lithium. Une analyse plus poussée des symptômes spécifiques des troubles bipolaires constatait que leur présence était moins prononcée chez les chronotypes du matin. Une association négative entre les sujets bipolaires chronotype du matin et la survenue de tentative de suicide a également été retrouvée. Les sujets répondeurs au lithium présentent également un rythme veille sommeil dont la période est significativement plus courte par rapport aux sujets non-répondeurs au lithium ([84](#)).

Les sujets non répondeurs à la monothérapie au lithium sont significativement plus nombreux dans le chronotype soir. La stabilité du traitement (c'est-à-dire le nombre de personne avec une rechute d'épisode bipolaire dans les 2 ans suivant l'introduction d'une monothérapie au lithium) était également significativement plus faible dans le chronotype du soir. En voulant explorer l'étiologie de ce résultat, les chercheurs ont découvert que les chronotypes du soir étaient sujets à de plus graves dépressions, tentatives de suicide et épisodes maniaques. Par conséquent, il pourrait être utile d'intensifier le traitement thymorégulateur chez les sujets chronotype du soir, afin d'anticiper les cas de rechutes liés au traitement standard par monothérapie, dans l'optique d'augmenter l'efficacité de la prise en charge des troubles bipolaires.

L'allure globale du rythme circadien cellulaire modélisé ainsi que l'amplitude du rythme ne présentait pas de différences significatives chez les sujets résistants ou non à la monothérapie au lithium. En revanche, la période du rythme semble significativement plus courte chez les sujets répondeurs, et plus longue chez les sujets non répondeurs. Chez les sujets répondeurs présentant une période plus longue, le lithium semble agir sur le rythme circadien en raccourcissant cette même période.

2.7) Antipsychotiques thymorégulateurs

Dénomination commune internationale	Princeps
Quétiapine	XEROQUEL [®]
Olanzapine	ZYPREXA [®]
Risperidone	RISPERDAL [®]
Aripiprazole	ABILIFY [®]

Tableau 17 – Liste des antipsychotiques thymorégulateurs (64)

2.7.1) Pharmacologie

Les antipsychotiques thymorégulateurs sont des antipsychotiques atypiques qui ont en commun un effet anti-dopaminergique (par antagonisme ou agonisme partiel des récepteurs D2) au niveau mésolimbique, contribuant à la régulation de l'humeur et des émotions. Ils ont également une action anti-sérotoninergique (par antagonisme des récepteurs 5HT2a) augmentant ainsi la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal, contribuant à restaurer la cognition et la pensée.

2.7.2) Précautions d'emploi

L'apparition d'une fièvre associée à des raideurs suite à l'introduction du traitement doit faire suspecter un syndrome malin des neuroleptiques qu'il faudra traiter en urgence. Une agranulocytose (diminution des globules blancs) peut survenir au début du traitement avec certains antipsychotiques (quétiapine, rispéridone), elle doit être suspectée devant des signes infectieux (angine, ulcérations de la bouche, toux, fièvre). Des mouvements involontaires de la face ou une somnolence doivent motiver un changement de molécule. Les antipsychotiques peuvent également entraîner des troubles métaboliques (hyperglycémie, hypercholestérolémie), à l'origine d'une prise de poids et de diabète. Un bilan de contrôle doit être effectué par un cardiologue durant la mise en place du

traitement, en raison de la cardiotoxicité de ces molécules. Un test de Shellong permettant d'explorer l'hypotension orthostatique devrait également être effectué. Certaines molécules (olanzapine, quétiapine) peuvent entraîner des effets anticholinergiques.

2.7.3) Chronopharmacologie

Selon une étude, la quétiapine est capable d'agir sur le rythme veille-sommeil, probablement par un mécanisme synchronisateur visant à restaurer le rythme circadien. Ainsi, la modélisation du cycle veille-sommeil par actigraphie montrait que la quétiapine augmentait la durée et l'efficacité du sommeil, ce qui renforce son indication dans le traitement et la prévention de tout type de troubles bipolaires (85).

2.8) Anticonvulsivants thymorégulateurs

Dénomination commune internationale	Princeps
Valpromide	DEPAMIDE [®]
Divalproate	DIVALCOTE [®]
Carbamazépine	TEGRETOL [®]
Lamotrigine	LAMICTAL [®]

Tableau 18 – Liste des anticonvulsivants thymorégulateurs (64)

2.8.1) Pharmacologie

Ces thymorégulateurs sont prescrits en seconde intention dans la prévention des rechutes de troubles bipolaires. Leur mécanisme d'action pourrait être expliqué à l'aide de la théorie de l'embrasement, selon laquelle un stress environnemental mineur répété sensibilise l'organisme et finit par entraîner des troubles chez l'individu (notamment au niveau de l'humeur). Dans le cas des troubles de l'humeur, on suppose que l'effet d'allumage est déclenché par la prise d'alcool ou de cocaïne (qui provoque également des crises d'épilepsies). Ainsi les anticonvulsivants, en inhibant la propagation des influx nerveux excitateur, pourrait contribuer à réguler l'humeur, notamment chez des patients mauvais répondeur au lithium. (86)

2.8.2) Précautions d'emploi

Les dérivés de l'acide valproïque (valpromide, divalproate) nécessitent un suivi de la fonction hépatique, et sont également tératogène.

La carbamazépine peut entraîner des effets secondaires au niveau cardiaque, hépatique, hématologique et électrolytique (hyponatrémiant). L'utilisation de cette molécule requiert un suivi biologique lourd, comprenant une NFS, un bilan hépatique complet (Transaminases, bilirubines), un ionogramme (pour surveiller la natrémie) ainsi qu'un dosage de la carbamazépine.

La lamotrigine est mieux tolérée, mais peut donner des effets indésirables cutanées très graves (syndrome de lyell, syndrome de steven johnson).

2.8.3) Chronopharmacologie

Les études sur le sujet s'intéressent à l'effet antiépileptique et ne se préoccupent pas de l'effet thymorégulateur présent pour certains antiépileptiques. Néanmoins les paramètres

pharmacocinétique peuvent nous donner un reflet de l'efficacité potentielle d'un traitement.

Le profil chronobiologique du valproate semble aujourd'hui acquis. Il a été observé chez l'homme une augmentation de la clairance du médicament lorsqu'il est administré le soir. Cette diminution ne semble pas être liée à l'âge (l'étude comprend des sujets jeunes et âgés), ni à un état d'équilibre de la concentration plasmatique du principe actif qui pourrait secondairement induire l'augmentation de la clairance du valproate (87). De plus, la fraction libre du médicament semble plus importante entre 2 heures et 6 heures du matin, ce qui est potentiellement responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de valproate dans ces plages horaires (88). On pourrait ainsi recommander l'administration de l'acide valproïque le soir.

Il a été observé que l'acide valproïque possède un mécanisme d'action synchronisateur du rythme circadien, potentiellement responsable de ses effets thymorégulateur. Une étude a montré qu'une population de rat maniaque présentant des niveaux de dopamine naturellement élevés au niveau cérébral possédait un rythme circadien dont la période était allongée. L'administration de valproate a entraîné une réduction des symptômes maniaques ainsi qu'un raccourcissement du rythme circadien. Cette expérience a été répétée chez une population de mouches drosophiles agitées. Lorsque le rythme circadien était allongé, le valproate réduisait les symptômes, ce qui n'était pas le cas lorsque les drosophiles présentaient des symptômes maniaques associé à un rythme circadien normal (89).

Conclusion de la troisième partie

Pour conclure cette partie, le tableau 18 ci-dessous récapitule les schémas posologiques qui pourraient être recommandées d'après les connaissances apportées par la chronopharmacologie que nous avons décrit précédemment afin d'optimiser les traitements prescrits aux patients souffrant de troubles de l'humeur (Tableau 15).

Médicaments	Modalité d'administration d'après les études chronopharmacologiques
Lithium LI	Dose la plus forte le soir
Clomipramine	À prendre le midi Éviter la prise le soir
Amitryptiline	À prendre le matin, tout en surveillant la tolérance au médicament (somnolence...)
Venlafaxine	À prendre le matin
Milnacipran	À prendre le matin ou le soir Éviter la prise le midi
Fluvoxamine	À prendre le matin
Fluoxétine	À prendre le soir
Valpromide	Administration le soir

Tableau 19 – Recommandation d'utilisation des traitement thymorégulateur basé sur la chronopharmacologie

Conclusion générale

En conclusion générale, lors de mon stage de 6^{ème} année ainsi que pendant mes emplois saisonniers réalisés en pharmacie d'officine dans le département du cher j'ai pu récolter les données suivantes :

Pour le lithium, la posologie est habituellement répartie en 2 à 3 prises. Les prescripteurs ont souvent pour habitude de prescrire les doses plus fortes le soir, comme cela est conseillé.

Selon le résumé des caractéristiques du produit, la clomipramine doit être administré une seule fois par jour sans que la période de la journée ne soit mentionnée, il n'y a donc aucun consensus sur ce point. Les médecins la prescrivaient généralement le matin en prise unique, mais il arrive que certains patients prennent ce médicament 2 fois par jour (ce qui ne concorde pas avec la RCP), avec une prise le soir, majorant le risque d'effets secondaires. J'ai également vu quelques ordonnances avec une prise unique de clomipramine le soir.

Pour l'amitryptiline, la posologie est habituellement répartie en 2 prises par jour. Les études à ce sujet recommandent qu'une des 2 prises se fasse le matin. Sur les quelques ordonnances analysées à ce sujet (peu nombreuse car ce médicament est réservé aux syndromes dépressifs majeurs), la prescription du médicament se faisait le matin et le soir.

La venlafaxine est en pratique quasi-exclusivement prescrit le matin lors d'une prise unique par les praticiens du département, sans que cela ne soit mentionné dans les RCP. On peut donc constater que cette posologie semble admise comme étant la plus adaptée, et concorde avec les études sur le sujet.

Pour le milnacipran, je n'ai à ce jour pas délivré d'ordonnance de ce médicament, les spécialistes préférant prescrire la duloxétine et la venlafaxine, mieux toléré et moins dangereux. Le médicament est habituellement pris le matin et le soir, ce qui coïncide avec les résultats des études, qui conseillent d'éviter la prise le midi.

La fluvoxamine devrait être prescrite le soir si l'on suit rigoureusement les RCP (ce qui a été le cas dans chacune des prescriptions que j'ai pu observer). Pourtant, les études semblent suggérer qu'une prise le matin optimiserait l'efficacité du traitement.

Pour la fluoxétine, les RCP ne précisent pas d'horaire mais autorisent plusieurs prises dans la journée (situation plus rare). En pratique, aucun consensus n'a l'air d'exister, les prescriptions matinales sont fréquentes alors qu'elles sont plus rares le soir.

Enfin, concernant le valpromide, celui-ci est systématiquement prescrit le soir, ce qui est en accord avec les résultats des études que j'ai analysées.

Nous avons pu voir l'existence d'une composante chronobiologique au sein des médicaments antidépresseurs et thymorégulateurs, dont plusieurs sont encore couramment utilisés aujourd'hui. Ici, cette découverte semble intéressante pour optimiser le traitement chez des patients réfractaires, pour lesquels une trithérapie ne suffit pas.

Bibliographie

- 1 [Aux aurores de la chronobiologie \(openedition.org\)](https://openedition.org)
- 2 [Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps \(academie-medecine.fr\)](https://academie-medecine.fr)
- 3 [Circadian Integration of Metabolism and Energetics | Science](https://science.org)
- 4 [Travail à horaires décalés : conséquences sur le métabolisme \(atousante.com\)](https://atousante.com)
- 5 [Chronobiologie clinique : une considération opportune en médecine des soins intensifs - PMC \(nih.gov\)](https://nih.gov)
- 6 [Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circa... – M/S : médecine sciences – Érudit \(erudit.org\)](https://erudit.org)
- 7 [Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circa... – M/S : médecine sciences – Érudit \(erudit.org\)](https://erudit.org)
- 8 [L'horloge circadienne centrale et les horloges périphériques \(inserm.fr\)](https://inserm.fr)
- 9 [L'horloge hépatocytes et la chronologie du contrôle de l'alimentation de plusieurs types de cellules hépatiques - PubMed \(nih.gov\)](https://nih.gov)
- 10 [Sommeil · Inserm, La science pour la santé](https://inserm.fr)
- 11 [Voie de biosynthèse de la mélatonine \(Ménard, 2011\). | Download Scientific Diagram \(researchgate.net\)](https://researchgate.net)
- 12 [Mood Disorders, Circadian Rhythms, Melatonin and Melatonin Agonists - M.A. Quera Salva, S. Hartley, 2012 \(sagepub.com\)](https://sagepub.com)
- 13 [Architecture moléculaire de l'horloge circadienne des mammifères - ScienceDirect](https://sciencedirect.com)
- 14 [Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock - PMC \(nih.gov\)](https://nih.gov)
- 15 [Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues | Science](https://science.org)
- 16 [Analyses de microréseaux d'ADN du timing circadien : la base génomique du temps biologique - PubMed \(nih.gov\)](https://nih.gov)
- 17 [1-Paramètres d'un rythme biologique | Download Scientific Diagram \(researchgate.net\)](https://researchgate.net)
- 18 [Rythmes du vivant 1 - Les Rythmes du Vivant Biorythmes / Chronobiologie INTRODUCTION Retour, à des - Studocu](https://studocu.com)
- 19 [Explorations du sommeil | Dr Hervé LE BRIS - Paris 8ème \(orl-paris-8-le-bris.fr\)](https://orl-paris-8-le-bris.fr)
- 20 [Single-Item Chronotyping \(SIC\), a method to self-assess diurnal types by using 6 simple charts - ScienceDirect](https://sciencedirect.com)
- 21 [ASTHME et SOMMEIL. B. PIGEARIAS.pdf \(efpneumo.org\)](https://efpneumo.org)
- 22 [VESx2000x06x02x090x099.pdf \(parisdescartes.fr\)](https://parisdescartes.fr)
- 23 [Un pharmacien militaire à l'origine de la chronobiologie : A.E. Reinberg, H. Lewy, «Julien Joseph Virey et la naissance de la chronobiologie», Rythmes, 2001 - Persée \(persee.fr\)](https://persee.fr)

- 24 [Schémas circadiens des expériences hallucinatoires chez les patients atteints de schizophrénie: potentiels pour la chronopharmacologie - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 25 [Timing in drug absorption and disposition: The past, present, and future of chronopharmacokinetics - Bicker - 2020 - British Journal of Pharmacology - Wiley Online Library](#)
- 26 [Etapas du devenir du médicament \(pharmacomedicale.org\)](#)
- 27 [Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: A meta-analysis - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 28 [Chronopharmacologie de la thérapie anticonvulsive | SpringerLink](#)
- 29 Les troubles de l'humeur, Que sais-je ? 1ère édition 2006 ; édition PUF (Marc-Louis Bourgeois)
- 30 [Troubles bipolaires repérage et diagnostic en premier recours - Note de cadrage \(has-sante.fr\)](#)
- 31 [Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire \(santepubliquefrance.fr\)](#)
- 32 La dépression, Que sais-je ? 5ème édition 2001 ; édition PUF (Henri Lôo, Pierre Lôo)
- 33 [Cercle d'excellence sur les Psychoses: Epis. dépressif \(F32\) \(cercle-d-excellence-psy.org\)](#)
- 34 [Annexe 4 Définition de l'EDC selon le DSM-5 \(proposition de traduction\) \(has-sante.fr\)](#)
- 35 [depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf \(has-sante.fr\)](#)
- 36 [Troubles bipolaires repérage et diagnostic en premier recours - Note de cadrage \(has-sante.fr\)](#)
- 37 Neurophysiologie, organisation et fonctionnement du système nerveux 3ème édition 2007 ; édition DUNOD (Daniel Richard, Didier Orsal)
- 38 Neuro-psycho-physiologie 2. Comportement 3ème édition 1996 ; édition MASSON (N. Boisacq-Scheoens, M. Crommelinck)
- 39 [Implications du rythme circadien dans la dopamine et la régulation de l'humeur - PMC \(nih.gov\)](#)
- 40 [The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment - PMC \(nih.gov\)](#)
- 41 [Rythme circadien de la sérotonine salivaire chez les patients atteints de trouble dépressif majeur - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 42 [Zung Self-Rating Depression Scale - MedWorks Media](#)
- 43 [Mood Disorders, Circadian Rhythms, Melatonin and Melatonin Agonists - M.A. Quera Salva, S. Hartley, 2012 \(sagepub.com\)](#)
- 44 [1: Un schéma simplifié de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.... | Télécharger le diagramme scientifique \(researchgate.net\)](#)
- 45 [Baseline cortisol and the efficacy of antigluocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis - ScienceDirect](#)
- 46 [Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment - ScienceDirect](#)

- 47 [Le test de suppression de la dexaméthasone et la dépression : approches de l'utilisation d'un test de laboratoire en psychiatrie - ScienceDirect](#)
- 48 [Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder - PMC \(nih.gov\)](#)
- 49 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102899/>
- 50 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281269/>
- 51 [Physiologie du sommeil - Figure 2 \(edimark.fr\)](#)
- 52 [Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature - Takaesu - 2018 - Psychiatry and Clinical Neurosciences - Wiley Online Library](#)
- 53 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2010.516705>
- 54 [Perturbation des rythmes circadiens sociaux dans la dépression majeure: un rapport préliminaire - ScienceDirect](#)
- 55 [Stressful Life Events and Social Rhythm Disruption in the Onset of Manic and Depressive Bipolar Episodes: A Preliminary Investigation | Bipolar and Related Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network](#)
- 56 [La métrique du rythme social. Modifié à partir de la référence 55 : Monk TH, Flaherty... | Télécharger le diagramme scientifique \(researchgate.net\)](#)
- 57 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735806000651>
- 58 [Génétique des rythmes circadiens et des troubles du spectre de l'humeur - ScienceDirect](#)
- 59 [Le gène du récepteur de la sérotonine 1A confère une susceptibilité aux troubles de l'humeur : résultats d'une méta-analyse étendue de patients atteints de dépression majeure et de trouble bipolaire | SpringerLink](#)
- 60 [Gène du récepteur de la sérotonine 6 et troubles de l'humeur: étude cas-témoins et méta-analyse - ScienceDirect](#)
- 61 [Le valproate inverse le comportement maniaque de la souris Clock delta19 et modifie le métabolisme des neurotransmetteurs monoamines dans l'hippocampe - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 62 [La délétion du gène de l'horloge Period2 \(Per2\) dans les cellules gliales modifie le comportement lié à l'humeur chez la souris - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 63 [Un modèle mathématique des rythmes circadiens et de la dopamine - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 64 [Recommandations Dépression - VIDAL](#)
- 65 [Recommandations Trouble bipolaire - VIDAL](#)
- 66 <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/electroconvulsivotherapie>
- 67 [Luminothérapie - Comprendre et soigner la dépression et la bipolarité \(depression-bipolarite-pratique.com\)](#)
- 68 [Les médicaments antidépresseurs - VIDAL](#)

- 69 [Etude chronopharmacologique des antidépresseurs dans le test de nage forcée de souris - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 70 [Les antidépresseurs avec différents mécanismes d'action montrent différents profils chronopharmacologiques dans le test de suspension de la queue chez la souris - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 71 [Analyse chronopharmacologique de l'activité antidépressive d'un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline \(IRSN\) à double action de la sérotonine, Milnacipran, chez le rat - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 72 [Chronopharmacologie et traitements psychiatriques - ScienceDirect](#)
- 73 [Étude en double aveugle de la chronopharmacothérapie de la dépression: Chronobiology International: Vol 8, No 3 \(tandfonline.com\)](#)
- 74 [Chronopharmacologie de l'amitriptyline - Nakano - 1983 - Pharmacologie clinique et thérapeutique - Wiley Online Library](#)
- 75 [Chronopharmacocinétique de l'amitriptyline chez le rat - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 76 [Le moment de l'administration de doses aiguës ou chroniques d'imipramine affecte son action antidépressive chez le rat - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 77 [Chronopharmacocinétique de l'imipramine et de la désipramine dans le cerveau antérieur et le plasma du rat après un traitement unique et chronique par l'imipramine: Chronobiology International: Vol 8, No 3 \(tandfonline.com\)](#)
- 78 [Troubles de l'humeur, rythmes circadiens, mélatonine et agonistes de la mélatonine - M.A. Quera Salva, S. Hartley, 2012 \(sagepub.com\)](#)
- 79 [Traiter les troubles du rythme circadien chez les patients déprimés - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 80 [Efficacité du nouvel antidépresseur agomélatine sur le cycle circadien de repos et les symptômes dépressifs et anxieux chez les patients atteints de trouble dépressif majeur: une comparaison randomisée en double aveugle avec la sertraline - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 81 [La communication bidirectionnelle entre le sommeil et les rythmes circadiens et ses implications pour la dépression: leçons de l'agomélatine - ScienceDirect](#)
- 82 [Effets du lithium sur le cerveau dans le traitement du trouble bipolaire : vers la confirmation d'un mécanisme d'action - Salle de presse de l'Inserm](#)
- 83 [Un rôle pour la voie de signalisation Akt/GSK3 dans l'action des médicaments psychotropes et les maladies mentales | médecine/sciences \(medecinesciences.org\)](#)
- 84 [Le chronotype et les rythmes circadiens cellulaires prédisent la réponse clinique au traitement d'entretien au lithium chez les patients atteints de trouble bipolaire - PMC \(nih.gov\)](#)
- 85 [Comparaison des effets de la quétiapine XR et de la monothérapie au lithium sur les paramètres circadiens mesurés par actigraphie chez les patients atteints de dépression bipolaire II - PubMed \(nih.gov\)](#)
- 86 [La théorie et l'effet de l'allumage dans le trouble bipolaire \(verywellmind.com\)](#)
- 87 [Clairance de l'acide valproïque: fraction non liée et variation diurne chez les jeunes et les personnes âgées adultes - Bauer - 1985 - Pharmacologie clinique et thérapeutique - Wiley Online Library](#)

88 [Diurnal Oscillations in Plasma Protein Binding of Valproic Acid - Patel - 1982 - Epilepsia - Wiley Online Library](#)

89 [Le stabilisateur de l'humeur acide valproïque s'oppose aux effets de la dopamine sur les rythmes circadiens - ScienceDirect](#)

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Nicolas Réau

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



Le 14 octobre 2023

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21403147

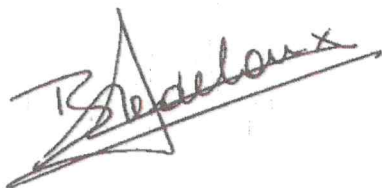
N° Thèse : 34

Nom et Prénom : Nicolas Réau

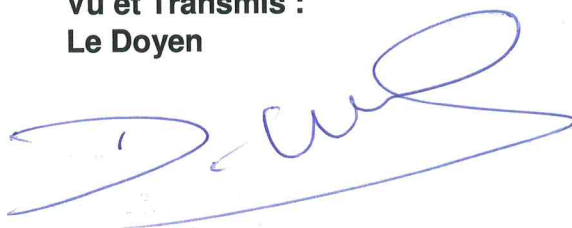
Sujet : Prise en charge des troubles de l'humeur par la chronopharmacologie

Tours, le : 09/10/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



REAU, Nicolas	N° 34
Prise en charge des troubles de l'humeur par la chronopharmacologie	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Les troubles de l'humeur comprennent un ensemble de pathologie à l'origine de complications potentiellement graves pour le patient, et son entourage. L'apport de la psychopharmacologie dès les années 60 permis de moderniser la prise en charge des troubles psychiatriques, grâce à l'introduction de plusieurs médicaments encore utilisés de nos jours (lithium, antidépresseurs tricycliques). Néanmoins, il existe toujours des cas réfractaires pour lesquels la stratégie initiale n'apporte pas ou peu de résultats. Pour tenter de résoudre le problème, plusieurs approches font l'objet d'étude, comme par exemple la chronopharmacologie. L'objectif de ma thèse est de présenter brièvement la chronobiologie, son application médicale pratique dans le cadre des troubles de l'humeur. Pour finir, je proposerai des recommandations chronopharmacologiques portant sur des médicaments antidépresseurs et thymorégulateurs habituellement rencontrés à l'officine.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY ISRS, IRSNA, tricyclique, IMAO, lithium, Valpromide, Divalproate, Carbamazépine, Lamotrigine, Quétiapine, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Tianeptine, Vortioxétine, Mirtazapine, Miansérine, Agomelatine, Moclobémide, Iproniazide, Trimipramine, Maprotiline, Imipramine, Doxépine, Dosulépine, Clomipramine, Amoxapine, Amitryptiline, Milnacipran, Duloxétine, Venlafaxine, Fluvoxamine, Escitalopram, Citalopram, Sertraline, Paroxétine, Fluoxétine, Chronobiologie, chronothérapie, chronopharmacologie, chronotoxicologie, chronophysiologie, dépression, trouble bipolaire, humeur, syndrome dépressif,	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Mme Véronique Maupoil, Pharmacien, Professeur, Faculté de pharmacie de Tours MEMBRES : M. Pierre Bredeloux, Pharmacien, Professeur, Faculté de pharmacie de Tours M. Armand Gries, Pharmacien, Pharmacie Beaujardin, Tours M. Hervé de la Bardonnie, Pharmacien, Pharmacie de l'étoile, Joué-lès-Tours	
Le 7 juin 2023 à la faculté de pharmacie de Tours	