

L'ETIOLOGIE DU TAS RESTE ENCORE OBSCURE

AUTEURS (TRICES) :

Anne-Marie Gagne¹, Guylain Bouchard², Philippe Tremblay³, Alexandre Sasseville¹ et Marc Hebert^{1*}

¹ Centre de recherche, Université Laval Robert-Giffard (CRULRG), Université Laval, Faculté de médecine, département d'ophtalmologie, 2601, de la Canardière, F4500 Québec (Québec), G1J 2G3 Canada

² Centre hospitalier Saint-Sacrement, département de psychiatrie, Québec (Québec), Canada

³ Centre hospitalier, Université Laval, département de psychiatrie, Québec (Québec), Canada

Résumé

Bien que les médecins et les psychiatres reconnaissent de plus en plus la réalité du trouble affectif saisonnier (TAS), l'étiologie de ce mal reste encore obscure. Tout ce qu'on peut affirmer à propos de cette pathologie, c'est l'existence d'un lien entre la baisse de luminosité ambiante à partir de l'automne puis au cours de l'hiver et l'apparition de symptômes dépressifs. Mais pourquoi cette diminution de luminosité rend-elle certaines personnes dépressives et pas d'autres ? Pourquoi et comment l'exposition au soleil peut-elle affecter la régulation de l'humeur par le cerveau ? Cet article propose de faire la lumière sur les principales hypothèses neurochimiques avancées au cours des vingt-cinq dernières années. Il souligne également l'importance de la mélatonine, de la sérotonine et des catécholamines dans la physiopathologie du TAS.

© 2010 médecine/sciences - Inserm / SRMS

À l'arrivée de l'automne, le raccourcissement des journées engendre de la morosité chez beaucoup d'entre nous. Pour certaines personnes, cette saison est marquée par une baisse d'énergie et un changement d'humeur. Ceux-ci surviennent de façon récurrente pendant l'automne et l'hiver puis s'estompent naturellement au printemps et pendant l'été [1]. C'est ce que l'on appelle le trouble affectif saisonnier (TAS) ou encore la dépression saisonnière. En Amérique du Nord, on estime que le TAS touche 2 à 3 % de la population ; sa prévalence augmente pour les habitants des provinces situées au nord où les jours sont plus courts en hiver. Elle atteint, par exemple, 9,7 % en Alaska [2]. On a également identifié une forme clinique plus modérée de TAS (TAS-SC), et on estime qu'environ 18 % de la population entrent dans cette catégorie [3].

L'appellation « trouble affectif saisonnier » est absente du DSM-IV¹, mais on peut l'identifier sous l'appellation « trouble dépressif récurrent » avec « spécification du caractère saisonnier ». Pour poser un diagnostic de TAS, quatre critères sont nécessaires : (1) une corrélation entre l'apparition de la dépression et le moment de l'année, (2) une rémission complète et saisonnière entre les épisodes dépressifs, (3) la survenue d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs au cours des deux années précédentes, (4) une absence de

corrélation entre les épisodes dépressifs et d'autres stress saisonniers annuels, comme celui qu'induit le chômage saisonnier.

Bien qu'on ne puisse distinguer cette pathologie de la dépression majeure classique puisqu'elle en constitue en fait un sous-type, il existe de subtiles différences entre les deux. Ainsi, alors que des symptômes végétatifs comme l'insomnie et le manque d'appétit font partie du tableau de la dépression majeure [4], le TAS se distingue par l'occurrence saisonnière et la présence plus fréquente de symptômes atypiques tels que l'hypermétabolisme, une hyperphagie et une envie accrue de glucides.

Le traitement de choix proposé aux personnes affectées par le TAS est la luminothérapie. Pour le patient, cela consiste à s'exposer, généralement le matin, à une lumière de 10 000 lux d'intensité durant 30 minutes. L'efficacité de la luminothérapie est depuis longtemps confirmée [5]. Son taux de succès serait similaire à celui des antidépresseurs [6].

Ce succès de la luminothérapie et le caractère saisonnier de ce trouble ont fait évoquer d'abord un manque d'exposition lumineuse lors du raccourcissement des jours en hiver. Or, si l'exposition lumineuse hivernale est bien 4 à 6 fois plus faible qu'en été [7], on a démontré que les patients atteints de TAS (ou TAS-SC) reçoivent autant de lumière en hiver que la population normale [8].

À ce jour, le mécanisme à l'origine du TAS le plus probable ferait intervenir un facteur neurochimique - et non pas purement comportemental - rendant les personnes qui en sont affectées plus vulnérables au raccourcissement des jours. Toutefois, malgré 25 ans de recherche depuis l'identification du TAS, son origine neurochimique demeure un mystère, probablement en partie parce qu'elle impliquerait plusieurs neurotransmetteurs ou hormones. Nous discuterons ici les données de la littérature portant exclusivement sur les trois principaux suspects, dans le but de faire un peu la lumière sur la neurochimie de ce syndrome particulier.

Un premier suspect : la mélatonine

On ne peut parler de TAS sans insister sur la mélatonine, première molécule à avoir été pointée du doigt. La production de cette hormone au cours de la nuit chez l'animal dure plus longtemps en hiver qu'en été [9]. Cette particularité saisonnière et l'effet hypnotique de la mélatonine ont donc fait émettre l'hypothèse qu'un allongement de la production de cette hormone en hiver engendrerait un état dépressif. La lumière pouvant aussi faire chuter les niveaux de mélatonine [10], il devenait donc possible d'expliquer le mécanisme d'action de la luminothérapie.

Qui plus est, on a rapporté que ce neurotransmetteur était produit plus longtemps en hiver qu'en été chez les patients atteints du TAS alors qu'aucun changement n'a été observé chez les sujets contrôles, la différence étant de 26 minutes [11]. Une autre équipe a aussi observé un délai dans la phase de production nocturne de mélatonine chez des patients [12].

Plus récemment, un essai clinique testant l'agomélatine, un antidépresseur agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2, a permis d'obtenir un taux de rémission de 70 %

chez les patients atteints de TAS [13]. L'action bénéfique de l'agomélatine s'expliquerait en partie par son effet positif sur les rythmes circadiens (par exemple le cycle veille/sommeil) [14]. Mais l'agomélatine exerce aussi une action antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2c} de la sérotonine [14], et en l'absence de groupe témoin recevant un placebo dans cet essai, il est possible que l'effet antidépresseur rapporté par les auteurs ne dépende pas réellement de la mélatonine, mais plutôt de la sérotonine ou d'une interaction entre les deux.

Mais l'hypothèse de la mélatonine ne fait pas l'unanimité. Tout d'abord, certaines études rigoureuses effectuées chez des patients atteints du TAS en phase dépressive n'ont pas décelé d'anomalies du rythme circadien ou de la durée de production de la mélatonine [15]. D'autres arguments réfutent aussi le rôle prépondérant de la mélatonine. Ainsi, l'administration de mélatonine à des patients traités par luminothérapie et en rémission n'entraîne pas de rechute de l'état dépressif [16]. De même, diminuer le taux de mélatonine grâce à l'administration de 100 mg d'aténolol, un bêta-bloquant qui limite la synthèse de mélatonine en augmentant l'activité de l'enzyme sérotonine N-acétyl-transférase, ne procure pas plus d'effet antidépresseur qu'un placebo [17]. Soulignons que des analyses urinaires ont attesté l'élimination de la mélatonine.

Un second suspect : la sérotonine

La sérotonine est elle aussi une molécule qu'on ne peut ignorer, tant pour son rôle dans la dépression classique que pour son lien plausible avec les symptômes atypiques déjà évoqués, comme l'hypersomnie et l'hyperphagie.

Par exemple, on a démontré que l'administration de d-fenfluramine (agoniste sérotoninergique indirect) diminue temporairement l'envie des patients pour les sucreries ou les féculents, sans affecter leur consommation de nourriture riche en protéines [18]. Cet agoniste a aussi un effet bénéfique transitoire sur les symptômes dépressifs. On reconnaît également l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques comme la fluoxétine et la sertraline [19].

De plus, l'administration de méta-chlorophénylpipérazine (m-CPP), un agoniste préférentiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}, produit un état temporaire de stimulation et d'euphorie et une diminution de la tristesse, plus importants chez les patients atteints de TAS que chez les sujets témoins [20]. Fait intéressant, on n'observe cet état de stimulation que chez les patients en phase dépressive. Les auteurs estiment que cette caractéristique pourrait constituer un signe caractéristique de TAS. Les études sur les substances potentialisant la fonction sérotoninergique suggèrent donc qu'une perturbation de l'activité de certains récepteurs de la sérotonine, ou peut-être de la cascade d'événements biochimiques qui en dépend, contribue au TAS.

Manipulation des quantités du précurseur de la sérotonine : le tryptophane

Un moyen d'augmenter la concentration de sérotonine dans le cerveau est d'accroître la disponibilité de son précurseur, le tryptophane, en administrant au patient. Par exemple,

une équipe a observé que l'ingestion de tryptophane produit un effet antidépresseur comparable à celui de la luminothérapie [21].

À l'inverse, une déplétion en tryptophane entraînera une baisse de sérotonine. On peut l'induire en faisant boire aux patients une solution contenant tous les acides aminés, sauf le tryptophane. Cela stimule la synthèse hépatique de protéines, diminue la quantité de tryptophane par rapport aux autres acides aminés et réduit ainsi la probabilité que celui-ci traverse la barrière hématoencéphalique pour servir à la synthèse de la sérotonine. On peut ainsi réduire significativement la quantité disponible de ce neurotransmetteur dans le cerveau, ce qu'attestent les études par tomographie par émission de positrons (PET scan) [22]. Cette procédure, appliquée chez les patients en rémission du TAS, a provoqué une rechute de l'état dépressif alors que les sujets témoins n'étaient que peu ou pas affectés. Pour s'assurer que la baisse d'humeur observée était bien un effet primaire et non pas secondaire du traitement, une équipe s'est servie fort astucieusement d'un placebo qui provoquait les mêmes effets secondaires que ceux de la déplétion tels que de la fatigue ou des étourdissements [23].

Lien entre taux de sérotonine et intensité de lumière

Un lien direct a même été établi entre la lumière ambiante et ce neurotransmetteur : Lambert *et al.* ont montré que le débit de sérotonine dans le cerveau était plus élevé les jours ensoleillés que lors de journées sombres [24]. Aucun autre facteur environnemental étudié (température, pluie, pression atmosphérique, etc.) n'a pu être associé à la sérotonine, ni à la dopamine ou à la noradrénaline. Pour obtenir ces résultats, les auteurs ont eu recours à la méthode la plus précise de mesure de la concentration de sérotonine cérébrale qui consiste à analyser des échantillons de sang provenant directement du cerveau car ils sont prélevés grâce à un cathéter placé dans la veine jugulaire. Cette recherche est importante car ce lien entre sérotonine et lumière donne tout son sens à la luminothérapie et à l'étiologie du syndrome. Ainsi, la diminution des heures d'ensoleillement à l'automne pourrait réduire le débit de sérotonine et déclencher le TAS chez certains individus vulnérables (possédant un système sérotoninergique déficient). De fait, la luminothérapie appliquée à des femmes atteintes d'une forme modérée de TAS prévient l'apparition des symptômes dépressifs déclenchés par une déplétion de tryptophane, et donc de sérotonine [25]. Une autre étude effectuée chez des participants sains confirme indirectement ce lien en montrant que le potentiel de liaison de la sérotonine à ses transporteurs augmente en automne et en hiver comparativement au printemps et à l'été. Ces auteurs ont de plus observé une corrélation négative entre ce potentiel de liaison et le nombre moyen d'heures d'ensoleillement quotidien. Plus l'ensoleillement était faible, plus le potentiel de liaison était augmenté [26]. Il est donc possible que les patients atteints de TAS manquent de sérotonine au départ et que l'augmentation naturelle du potentiel de liaison, exacerbé par le manque de lumière en hiver, déclenche ensuite l'apparition des symptômes. Toutefois, on ne peut exclure que ces changements observés du potentiel de liaison résultent d'une meilleure liaison du traceur radioactif utilisé à cause d'une réduction de la disponibilité endogène de sérotonine.

Troisième suspect : les catécholamines

Des anomalies de plusieurs catécholamines (dopamine, adrénaline et noradrénaline) ont été rapportées chez les individus atteints du TAS, mais la dopamine demeure celle qui est le plus souvent étudiée.

Si une réduction de la disponibilité du transporteur de la dopamine a été observée dans la région striatale du cerveau de patients atteints du TAS comparativement à des sujets témoins, elle a seulement été décelée dans le striatum gauche [27] et, encore une fois, cette observation aurait pu être la conséquence d'une variation endogène de la disponibilité du neurotransmetteur.

Comme dans le cas évoqué précédemment de la sérotonine, une diminution provoquée de la quantité de catécholamines dans le cerveau - par exemple en utilisant un inhibiteur de synthèse des catécholamines, l'alpha-méthyle-para-tyrosine (AMPT) - peut provoquer une rechute vers l'état dépressif. Dans une étude, on a observé une exacerbation des symptômes du TAS malgré la rémission estivale [28]. Le placebo utilisé dans cette étude était la diphénylamine, une molécule qui simule les effets de sédation de l'AMPT. Les différences observées ne provenaient donc pas simplement des effets secondaires de l'AMPT. Dans une autre étude de déplétion des catécholamines par l'AMPT chez 16 patients, on a remarqué une inversion des effets antidépresseurs de la luminothérapie [23]. Cependant, les inhibiteurs comme l'AMPT n'étant pas sélectifs, on ne peut pas attribuer la rechute ou la baisse de l'humeur à une catécholamine plutôt qu'une autre.

Certains auteurs ont utilisé la fréquence de clignement des yeux comme un indice de l'activité dopaminergique centrale. Or, les patients atteints du TAS clignent plus souvent des yeux que les sujets témoins, ce qui pourrait suggérer qu'une réduction de l'activité fonctionnelle de la dopamine entraîne une régulation positive des récepteurs dopaminergiques [29]. Mais ces études portaient généralement sur de petits échantillons avec des divergences importantes dans leurs résultats, peut-être en raison de techniques d'évaluation différentes.

Dernièrement, une étude de grande envergure a aussi fourni un argument de poids en faveur de l'implication des catécholamines, en montrant que l'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline par le bupropion préviendrait la rechute vers l'état dépressif à l'automne [30].

Pistes futures

Beaucoup d'hypothèses ont été émises à propos de l'origine biochimique du TAS, et les observations les plus convaincantes mettent en cause le système sérotoninergique. Le contrôle direct et positif de la sérotonine par la lumière [24] est concordant avec l'apparition automnale des symptômes ainsi qu'avec leur disparition naturelle au printemps ou après un traitement de luminothérapie.

En revanche, il est difficile de trancher entre cause du trouble et effets secondaires d'un autre dysfonctionnement sous-jacent qui serait, lui, à l'origine du TAS. Les interactions entre les systèmes de neurotransmission sont effectivement très fréquentes. Par exemple, une perturbation de la voie dopaminergique pourrait résulter d'une anomalie du métabolisme de la sérotonine ou *vice-versa* puisque ces deux neurotransmetteurs interagissent dans plusieurs

régions du cerveau et contrôlent plusieurs réponses comportementales et physiologiques [31].

Il faudra déployer encore beaucoup d'efforts pour trouver l'origine du TAS et mettre au point des traitements plus efficaces. Une meilleure compréhension des mécanismes thérapeutiques de la luminothérapie pourrait également permettre d'utiliser celle-ci dans d'autres troubles psychiatriques. Dans tous les cas, si on considère que la forme intermédiaire de ce syndrome touche près de 18 % de la population [3], on peut présumer qu'une baisse de productivité liée au manque d'énergie a un coût socioéconomique élevé, particulièrement dans les régions nordiques où la réduction de luminosité en hiver peut durer de 5 à 6 mois.

Conflit d'intérêts

*Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.*¹

Classification du *DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* publié par l'*American psychiatric association* en 1994. Cette classification est généralement adoptée par les professionnels de la santé.

Références

1. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, *et al.* Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 : 72–80. [Google Scholar]
2. Lam R, Levitt A. *Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder*. Vancouver : Clinical and Academic Publishing, 1999. [Google Scholar]
3. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, *et al.* Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 : 823–33. [Google Scholar]
4. Partonen T, Rosenthal NE. Symptoms and course of illness. In : Partonen T, Magnusson A, eds. *Seasonal affective disorder: practice and research*. Oxford : Oxford University Press, 2001 : 11–18.[Google Scholar]
5. Lam RW, Terman M, Wirz-Justice A. Light therapy for depressive disorders: indications and efficacy. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1997; 25 : 215–34. [Google Scholar]
6. Partonen T, Lonnqvist J. Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 41 : 93–9. [Google Scholar]
7. Hébert M, Dumont M, Paquet J. Seasonal and diurnal patterns of human illumination under natural conditions. *Chronobiol Int* 1998; 15 : 59–70. [Google Scholar]
8. Guillemette J, Hébert M, Paquet J, *et al.* Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol Psychiatry* 1998; 44 : 622–8.[Google Scholar]
9. Bartness TJ, Goldman BD. Mammalian Pineal melatonin: A Clock for all Seasons. *Experientia* 1989; 45 : 939–45. [Google Scholar]
10. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, *et al.* Melatonin, cortisol and prolactin response to acute nocturnal light exposure in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17 : 243–8.[Google Scholar]
11. Wehr TA, Duncan WC Jr, Sher L, *et al.* A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 1108–14. [Google Scholar]

12. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, *et al.* Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 1987; 235 : 352–4. [Google Scholar]
13. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, *et al.* Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology* (Berl) 2007; 190 : 575–9. [Google Scholar]
14. Mocaër E, Delalleau B, Boyer PA, de Bodinat C. Comment développer un antidépresseur au mécanisme d'action innovant : l'exemple de l'agomelatine. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 : 888–93. [Google Scholar]
15. Checkley SA, Murphy DG, Abbas M, *et al.* Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* 1993; 163 : 332–7. [Google Scholar]
16. Rosenthal NE, Sack DA, Jacobsen FM, *et al.* Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J Neural Transm Suppl* 1986; 21 : 257–67. [Google Scholar]
17. Rosenthal NE, Jacobsen FM, Sack DA, *et al.* Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry*. 1988; 145 : 52–6. [Google Scholar]
18. O'Rourke D, Wurtman JJ, Wurtman RJ, *et al.* Treatment of seasonal depression with d-fenfluramine. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50 : 343–7. [Google Scholar]
19. Jepson TL, Ernst ME, Kelly MW. Current perspectives on the management of seasonal affective disorder. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999; 39 : 822–9 ; 880–2. [Google Scholar]
20. Schwartz PJ, Murphy DL, Wehr TA, *et al.* Effects of m-CPP infusions in patients with seasonal affective disorder and healthy controls: diurnal responses and nocturnal regulatory mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54 : 375–85. [Google Scholar]
21. Ghadirian AM, Murphy BE, Gendron MJ. Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1998; 50 : 23–7. [Google Scholar]
22. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, *et al.* Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 : 5308–13. [Google Scholar]
23. Neumeister A, Turner EH, Matthews JR, *et al.* Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55 : 524–30. [Google Scholar]
24. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, *et al.* Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002; 360 : 1840–2. [Google Scholar]
25. aan het Rot M, Benkelfat C, Boivin DB, *et al.* Bright light exposure during acute tryptophan depletion prevents a lowering of mood in mildly seasonal women. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18 : 14–23. [Google Scholar]
26. Praschak-Rieder N, Willeit M, Wilson AA, *et al.* Seasonal variation in human brain serotonin transporter binding. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 : 1072–8. [Google Scholar]
27. Neumeister A, Willeit M, Praschak-Rieder N, *et al.* Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol Med* 2001; 31 : 1467–73. [Google Scholar]
28. Lam RW, Tam EM, Grewal A, *et al.* Effects of alpha-methyl-para-tyrosine-induced catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in summer remission. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 : S97–101. [Google Scholar]
29. Depue RA, Arbisi P, Krauss S, *et al.* Seasonal independence of low prolactin concentration and high spontaneous eye blink rate in unipolar and bipolar II seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47 : 356–64. [Google Scholar]
30. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, *et al.* Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* 2005; 58 : 658–67. [Google Scholar]
31. Di Giovanni G, Di Matteo V, Esposito E. *Serotonin-dopamine interaction: experimental evidence and therapeutic relevance*. Elsevier Science 2008 : 688 p. [Google Scholar]

©

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2010/02/medsci2010261p79/medsci2010261p79.html#:~:text=Tout%20ce%20qu'on%20peut,l'apparition%20de%20sympômes%20dépressifs.