

Rythmes circadiens et dépression: possibilités de traitements chronobiologiques

Anna Wirz-Justice, Christian Cajochen

Zentrum für Chronobiologie, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Suisse

Quintessence

- Une horloge interne génétiquement préprogrammée, située dans le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus antérieur, gouverne toutes les fonctions suivant une rythmicité journalière (circadienne) et est synchronisée sur la journée de 24 heures par la lumière, qui agit comme indicateur temporel.
- Le timing et l'architecture du sommeil sont régulés par l'action combinée de la fonction de cadencement de l'horloge interne et d'un processus homéostatique de veille-sommeil (accumulation de la pression de sommeil pendant la journée, diminution pendant la nuit).
- Deux caractéristiques majeures de la dépression sont une altération du rythme circadien et des troubles du sommeil. Des manipulations ciblées de la rythmique circadienne et de l'homéostasie veille-sommeil peuvent permettre d'obtenir une amélioration clinique rapide.
- La luminothérapie représente le traitement de choix en cas de dépression d'hiver (SAD), mais elle est également efficace dans le traitement de la dépression non saisonnière et des troubles du rythme veille-sommeil.
- L'un des besoins non satisfaits dans le cadre du traitement de la dépression est de réduire la longue latence d'action des médicaments. Les patients peuvent être tirés de la dépression en l'espace de quelques heures avec la thérapie d'éveil (privation de sommeil durant une nuit entière ou en seconde partie de nuit) ou en quelques semaines avec la luminothérapie.
- Ces thérapies non pharmacologiques sont les mesures antidépresseurs dont l'action est la plus rapide parmi celles actuellement disponibles; elles peuvent être combinées, ne présentent guère d'effets indésirables et devraient par conséquent être utilisées plus souvent.



Anna
Wirz-Justice

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Introduction

L'une des caractéristiques principales de la dépression est la présence de troubles du rythme biologique [1, 2]. Fluctuations de l'humeur au cours de la journée, réveil prématuré le matin et troubles du sommeil font partie des symptômes clés de la dépression, qui surviennent généralement en phases régulières. Il est intéressant de noter que les patients souffrant de trouble bipolaire par exemple, plus particulièrement ceux que l'on appelle les «cycleurs rapides», traversent des cycles cliniques bien précis (de dépression et de manie); le trouble affectif saisonnier (SAD), quant à lui, est lié à la baisse de la luminosité durant l'automne et l'hiver sous les latitudes tempérées. Les troubles affectifs peuvent non seulement trouver leur origine dans les rythmes circadiens (d'environ 24 heures), les interventions sur la rythmicité circadienne et sur le sommeil permettent également de

les traiter. La thérapie par la lumière est le traitement de choix en cas de SAD [3, 4]. En outre, la lumière présente aussi une palette d'applications bien plus large, qui nécessite d'être approfondie, dans le cadre de la dépression non saisonnière et des troubles du rythme veille-sommeil par exemple [3, 5].

La privation de sommeil («thérapie d'éveil») est, depuis longtemps déjà, réputée pour être un antidépresseur à action rapide [6]. Environ 60% des patients dépressifs ressentent une amélioration dès le jour suivant, après 24 heures de privation de sommeil.

Ces méthodes non pharmacologiques basées sur la chronobiologie agissent rapidement, sont peu coûteuses, ne présentent que peu d'effets indésirables et elles remplissent les exigences pour s'intégrer dans un traitement antidépresseur standard, soit seules soit associées à des antidépresseurs classiques.

Rythmes circadiens et régulation du sommeil

Toute forme de vie sur notre planète est soumise au diktat du rythme nyctéméral de 24 heures et aux variations de la durée des journées en fonction des saisons. Les processus physiologiques et comportementaux se sont adaptés de la manière la plus optimale possible à l'alternance lumière-obscurité et ont pour ainsi dire assimilé ce timing [7]. Dans le noyau suprachiasmatique (NSC) est située une horlogerie génétique complexe, qui génère les rythmes circadiens et assure ainsi le cadencement circadien central (fig. 1 ). Le programme génétique est légèrement différent d'un rythme de 24 heures précises (en règle générale, il est un peu plus long chez l'homme); par conséquent, l'horloge interne du NSC doit régulièrement être synchronisée sur la journée externe de 24 heures [8]. Cette synchronisation intervient sous l'influence des «indicateurs temporels». Le principal indicateur agissant sur le NSC est la lumière; celle-ci est absorbée par des photorécepteurs de l'œil récemment découverts, qui contiennent de la mélanopsine et sont sensibles à la couleur bleue [9], puis elle parvient directement au NSC via la voie rétino-hypothalamique. Le NSC est la partie du cerveau où la concentration en sérotonine est la plus élevée; celle-ci y est acheminée par une autre voie afférente importante, les noyaux du Raphé [8]. Une voie efférente essentielle du NSC est l'épiphyse, ou glande pinéale, le siège de la production nocturne de mélatonine. Le NSC commande la libération rythmique de la mélatonine par la glande pinéale et reçoit simultanément, via les récepteurs de la mélatonine, des informations concernant la quantité de mélatonine en circulation [10]. Le concept de lumière et de mélatonine («signal de l'obscurité»), qui sont tous deux des indicateurs temporels

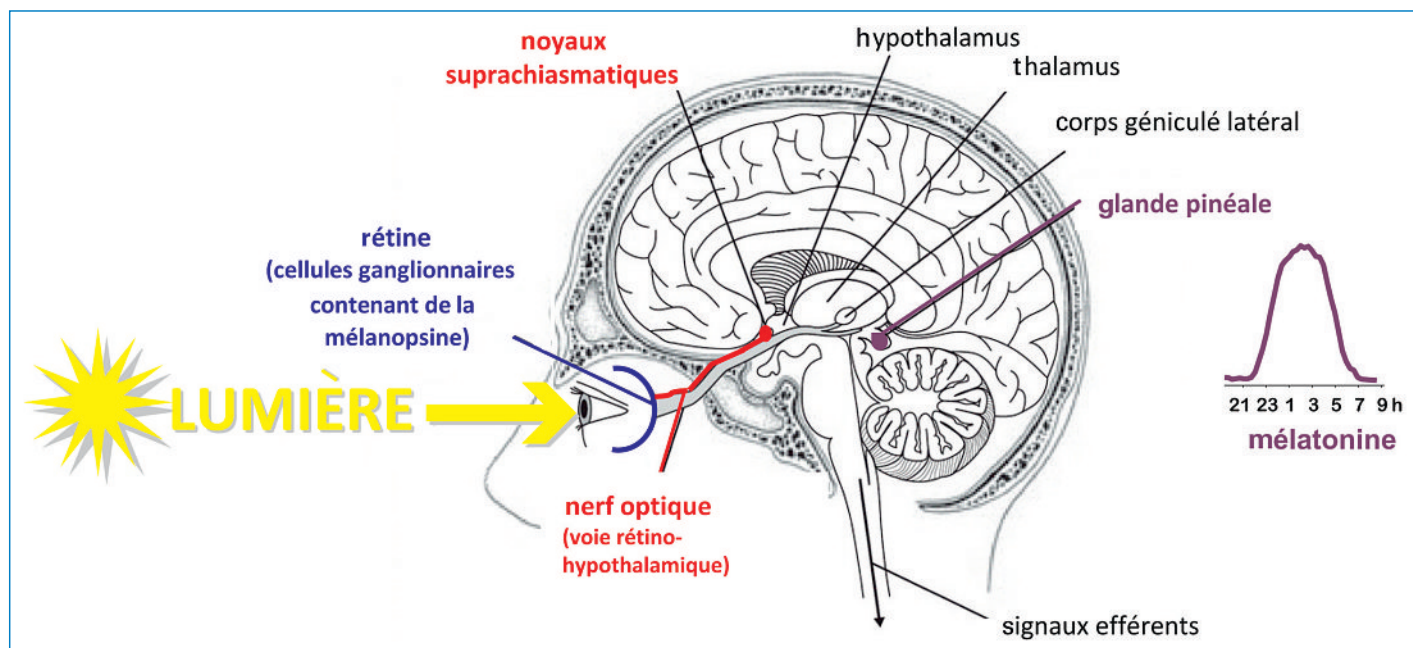


Figure 1

Neuro-anatomie simplifiée du système circadien. L'horloge interne, située dans le noyau suprachiasmatique (NSC), gouverne tous les rythmes de 24 heures dans le cerveau et le reste du corps. L'information lumineuse est directement transmise au NSC par les cellules ganglionnaires de la rétine (sensibles à la couleur bleue) contenant de la mélanopsine, via la voie rétino-hypothalamique. La lumière commande la libération nocturne de mélatonine via une voie multi-synaptique depuis le NSC jusqu'à la glande pinéale.

essentiels pour la synchronisation de l'horloge biologique, joue un rôle central dans leur administration en tant que mesure thérapeutique [11, 12]. Outre la lumière et la mélatonine, d'autres indicateurs temporels moins puissants participent à la synchronisation de l'horloge biologique, notamment les signaux sociaux, les repas et l'activité physique, qui viennent soutenir de manière positive la structure journalière souvent instaurée par les psychiatres [11, 12].

Le timing et la structure du sommeil sont régulés par l'action combinée du cadenceur circadien dans le NSC et d'un processus homéostatique (décrit par la pression de sommeil, qui s'accumule durant l'état de veille et est diminuée durant le sommeil) [13]. Ce «modèle à deux processus» explique de nombreux aspects de la physiologie du rythme veille-sommeil et de sa régulation (fig. 2 ). Il a également été employé pour expliquer les troubles du sommeil en cas de trouble affectif. En effet, chez les patients dépressifs, l'accumulation de la pression de sommeil durant l'état de veille peut être plus lente; ainsi, la courte amélioration observée après une nuit sans sommeil est liée à une accumulation de la pression de sommeil jusqu'à un niveau normal (pression qui, après une nuit de sommeil réparateur, retombe au faible niveau initial et entraîne ainsi une rechute) [6, 12]. D'autre part, l'effet positif de la lumière sur l'humeur pourrait être lié à sa fonction d'indicateur temporel, puisque la lumière décale les rythmes et améliore ainsi la synchronisation sur l'alternance jour/nuit ou qu'elle augmente l'amplitude des signaux circadiens [12]. Un autre effet de la lumière pourrait concerner le renouvellement de la sérotonine dans le cerveau [14], un neurotransmetteur qui joue un rôle clé dans les états affectifs. Plus la quantité de lumière captée est importante, plus le taux de sérotonine mesuré est élevé. L'application pratique des méthodes de

traitements chronobiologiques est abordée dans les sections suivantes.

Chronothérapies

Luminothérapie

La luminothérapie a initialement été développée pour le traitement des patients atteints de dépression d'hiver (SAD) [4]. Chez ces patients, la dépression apparaît à mesure que les journées raccourcissent en automne et disparaît spontanément au printemps et en été, lorsque les journées redeviennent plus longues. La prévalence de la SAD en Suisse se situe à 2% parmi la population adulte et celle de la SAD subsyndromique («blues hivernal») se situe à 8% [15]. L'efficacité de la lumière est maximale aux petites heures du matin, mais les patients peuvent également bénéficier de la luminosité d'autres moments de la journée. Pour commencer la luminothérapie matinale, l'heure à laquelle l'efficacité du traitement est maximale est déterminée selon le chronotype individuel de chaque patient atteint de SAD. Le planning de la luminothérapie est optimisé individuellement à l'aide d'un questionnaire en ligne, appelé «questionnaire de matinalité-vespéralité» (voir questionnaire MEQ-SA sur www.cet.org). La luminothérapie constitue le traitement de premier choix en cas de SAD, mais d'autres indications telles que la dépression non saisonnière [16, 17] ont entre-temps été bien étudiées (par ex. études en double aveugle, contrôlées contre placebo sur la dépression liée à l'âge et à la grossesse [18, 19]). Lorsque la luminothérapie est associée à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, l'effet antidépresseur est plus rapide (en l'espace d'une semaine) et plus prononcé [20, 21]. Ce constat témoigne en faveur des traitements combinés. Il est possible que les patients

dépressifs en général ne s'exposent pas suffisamment à la lumière du jour. En effet, ces personnes sont bien souvent isolées d'un point de vue social et restent donc confinées à l'intérieur, où la lumière «biologiquement active» (plus de 1000 lx) est insuffisante (à titre de référence, environ 300 lx sont disponibles dans une pièce d'un hôpital). En alternative à la luminothérapie avec une lampe thérapeutique (10000 lx), une promenade quotidienne d'une trentaine de minutes à l'extérieur tôt au matin produit un effet similaire [22]. Ceci pourrait constituer une option thérapeutique «naturelle» et peu coûteuse en outre, mais qui demande une régularité et une constance indéfectibles pour être efficace.

Il convient de signaler que luminothérapie est également utilisée comme traitement adjuvant dans le cadre du traitement de la dépression chronique et/ou résistante [5], comme en témoigne la première étude de cas. Des études supplémentaires sont bien entendu nécessaires pour attester de l'efficacité de la luminothérapie dans le cas de la dépression pharmaco-résistante. Au vu de l'absence d'effets indésirables, de la simplicité de mise en œuvre et de la rapidité avec lesquelles une amélioration intervient dans la plupart des cas (parfois impossible à obtenir avec un antidépresseur seul), il apparaît essentiel de mener

d'autres études afin d'approfondir les recherches sur la luminothérapie comme thérapie adjuvante dans le cadre du traitement de la dépression chronique.

Etude de cas 1:

dépression chronique résistante et luminothérapie

Une jeune femme célibataire de 24 ans, vivant à New York, avec une histoire longue de dysthymie, d'anorexie et de phobie sociale, souffrait depuis 6 ans d'une dépression chronique. Plusieurs tentatives de traitement médicamenteux sont restées infructueuses. Le traitement par tranylcypromine, un inhibiteur de la monoamine-oxydase, a fragmenté le cycle veille-sommeil, qui a été amélioré par une luminothérapie matinale de 30 minutes à 7h15, afin que la patiente puisse bien dormir entre 23h30 et 7 heures du matin. En l'espace de 3 semaines, la patiente était en rémission complète et a par conséquent été autorisée à quitter l'hôpital. De retour chez elle, elle a poursuivi la luminothérapie matinale et la tranylcypromine, mais elle n'a pas fait preuve d'une bonne observance en ce qui concerne la luminothérapie. A chaque fois qu'elle entamait une nouvelle tentative de luminothérapie, elle ressentait une amélioration de son humeur en l'espace de 2 jours et était en rémission totale en 4 jours. Même si dans ce cas, la luminothérapie aurait probablement été suffisante pour le traitement de la dépression chronique, il est difficile de se passer totalement de traitement médicamenteux et de se fier uniquement sur la lumière comme monothérapie en cas de dépression chronique (communication personnelle, M. Terman).

L'étude de cas 2 démontre que le meilleur horaire d'exposition pour la luminothérapie chez les patients bipolaires ne semble pas être tôt le matin, tel que conseillé pour la SAD, mais serait plutôt situé dans l'après-midi. Cette étude de cas vient corroborer les résultats récemment publiés d'une série d'études réalisées sur des patients bipolaires [23].

Etude de cas 2: dépression bipolaire et luminothérapie

Une patiente bipolaire, vivant à Novossibirsk, a connu ses premières phases dépressives/hypomaniaques à l'âge de 22 ans. L'alternance entre ces deux états était toujours rapide (en l'espace d'une journée). La dépression présentait également des caractéristiques atypiques, principalement des angoisses. Même si les critères diagnostiques d'une SAD n'étaient pas remplis, la patiente a entamé une luminothérapie à l'âge de 29 ans. Après une luminothérapie matinale à partir de 8 heures, elle est devenue nettement plus active, elle était de meilleure humeur, mais l'angoisse, l'irritabilité et un sentiment d'insatisfaction semblaient s'accroître. L'effet négatif était bref, mais il occupait de plus en plus l'avant-plan au fil des traitements journaliers. Avec des séances de luminothérapie dans l'après-midi, à 16 heures, la patiente s'est sentie mieux qu'après l'exposition à la lumière du matin, sans ces états ambivalents. Depuis lors, la patiente utilise une lampe thérapeutique chez elle; elle l'utilise régulièrement au cours de l'après-midi durant 15 à 20 minutes (communication personnelle, K. Danilenko et A. Putilov).

Bien que l'efficacité des nouvelles applications ait uniquement été démontrée dans des études isolées, la

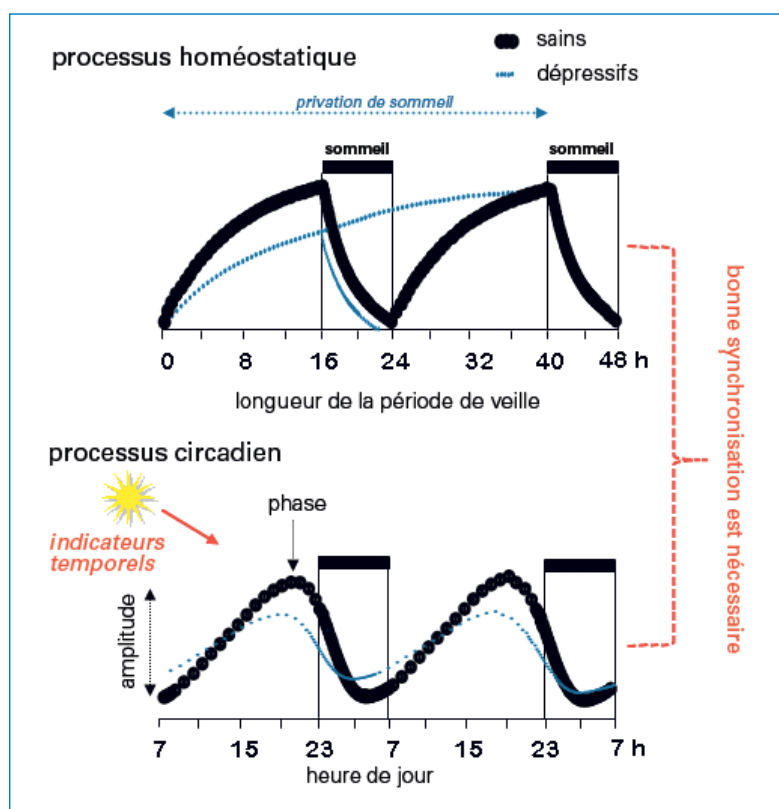


Figure 2

Représentation schématique du modèle à deux processus de la régulation du sommeil. Un processus homéostatique (pression de sommeil) s'accumule durant la période de veille et est diminué durant le sommeil. Une horloge interne endogène (dans le NSC), synchronisée par des indicateurs temporels tels que la lumière du soleil, définit la cadence de 24 heures (processus circadien). Le timing et la structure du sommeil sont régulés par l'action combinée de ces deux processus. Une bonne synchronisation est indispensable à une bonne qualité de sommeil et à un bon état d'éveil au cours de la journée. Les anomalies possibles chez les patients dépressifs (ligne bleue pointillée) sont a) accumulation anormale de la pression de sommeil (c'est pourquoi une nuit de privation de sommeil peut permettre un retour à la normale du processus); b) trop petite amplitude circadienne (un rythme faible n'est pas correctement synchronisé) et/ou c) phase circadienne anormale (par exemple, maximum et minimum trop tôt dans le cas présent).

luminothérapie s'est avérée efficace dans le cadre du traitement d'autres pathologies psychiatriques accompagnées de troubles du rythme veille-sommeil (par ex. en cas de boulimie [24], de TDAH chez l'adulte [25], de trouble de la personnalité borderline [26] et de maladie d'Alzheimer [27]).

La luminothérapie trouve également de nouvelles applications dans le domaine de la médecine interne, par ex. chez les patients avec mauvaise qualité du sommeil et souffrant de troubles du rythme jour-nuit après une transplantation rénale; une étude est actuellement menée à ce sujet [28].

À l'hôpital, les nuits sont souvent longues, comme en hiver, et les journées plutôt courtes. Durant la journée, les pièces sont obscurcies ou seule une lumière tamisée est allumée. Durant la nuit, une faible lumière éclaire l'obscurité. Ainsi, la fonction d'indicateur temporel de la lumière et la distinction entre le jour et la nuit sont fortement atténuées. Les patients sont privés d'une grande partie de la lumière au cours de la journée. En conséquence, les patients peuvent être victimes d'une fragmentation du cycle de sommeil, se plaindre de fatigue, présenter une altération de l'attention, des fluctuations de l'humeur, un affaiblissement de la fonction immunitaire, un risque accru de développer un diabète de type 2 et du surpoids [29]. L'intensité de la lumière dans les chambres influence même la durée du séjour à l'hôpital [30–34].

Dans le domaine des soins gériatriques également, la luminothérapie prend une importance croissante, car elle permet de palier aux troubles du sommeil et de remédier à un manque d'entrain généralisé [35, 36].

Thérapie par l'obscurité

Par opposition à la luminothérapie, la «thérapie par l'obscurité» (prescription de nuits plus longues aux patients) est efficace en cas de manie [37] et permet d'interrompre la cyclicité rapide de dépression/manie [38, 39]. Bien qu'intéressante sur le plan théorique, cette thérapie par l'obscurité est difficile à mettre en pratique. Une alternative plus réaliste serait le port de lunettes à verres de couleur ambre jaune, qui filtrent la lumière dont l'effet chronobiologique est le plus important au niveau de la longueur d'onde de la couleur bleue. Il est ainsi possible d'obtenir une «obscurité biologique» pour le système circadien non visuel, sans altération importante de la fonction visuelle [40].

Thérapie d'éveil

Des milliers de patients du monde entier ont pu profiter de la thérapie d'éveil (privation de sommeil) [6]. Toutefois, cette thérapie simple ne s'est pas imposée dans le cadre du traitement de la dépression, ce qui pourrait s'expliquer par le paradoxe apparent consistant à priver de sommeil une personne souffrant de troubles du sommeil. C'est pourquoi, depuis quelques années, il est plutôt question de thérapie d'éveil que de thérapie de privation de sommeil. Plutôt que de priver le patient dépressif du sommeil tant recherché, un «éveil de bonne qualité» lui est recommandé. En alternative à la privation totale de sommeil, la privation partielle durant la seconde partie de la nuit est tout aussi efficace. Ainsi, le patient peut se coucher tôt, profiter de quelques heures de sommeil profond, se lever vers 1 ou 2 heures du matin et passer le reste de la nuit éveillé. Dans le cadre du «traitement par

avancement de phase du sommeil», le sommeil n'est pas supprimé, mais avancé de 5–6 heures, jusqu'à ce qu'une amélioration (effet antidépresseur) intervienne après quelques jours. Avec cette méthode, le facteur essentiel dans l'effet antidépresseur n'est pas la privation de sommeil, mais l'éveil en seconde partie de nuit.

La principale raison pour laquelle la thérapie d'éveil ne s'est pas établie dans le cadre du traitement de la dépression est que son effet antidépresseur est certes rapide mais généralement de courte durée. La majorité des patients font une rechute partielle sitôt qu'ils s'autorisent une nuit de sommeil reconstitutif.

Dans ce cas, pourquoi est-il malgré tout judicieux de poursuivre la thérapie d'éveil dans le cadre du traitement de la dépression alors que l'amélioration qu'elle entraîne n'est que passagère? A ce jour, aucun traitement médicamenteux ou psychothérapeutique n'agit aussi rapidement que la thérapie d'éveil – en l'espace de quelques heures. C'est pourquoi il est important, dans la pratique clinique quotidienne, de maintenir le plus longtemps possible cette amélioration rapide obtenue par la thérapie d'éveil. Ces dernières années, différentes combinaisons avec d'autres méthodes ont vu le jour, visant à prévenir une rechute le plus longtemps possible. Depuis plus de 10 ans déjà, un groupe de psychiatres milanais combine avec succès la thérapie d'éveil avec la luminothérapie et un traitement médicamenteux [41]. Chez les patients bipolaires, les associations avec le lithium se sont avérées efficaces (voir étude de cas 3); dans le cas de la dépression unipolaire, l'association avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine semble faire preuve d'efficacité. Des effets indésirables tels qu'une alternance plus prononcée et plus fréquente entre états (hypo)maniaques et dépressifs n'ont pas été observés [41].

Etude de cas 3: dépression bipolaire et thérapie d'éveil

Une femme âgée de 51 ans, souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 difficile à traiter, a été hospitalisée à la Clinique San Raffaele à Milan lors d'un épisode dépressif, qui avait une durée de 8 mois déjà. Excepté le traitement par lithium qui a été augmenté, le traitement médicamenteux qu'elle prenait jusqu'alors a été arrêté. Après cinq épisodes dépressifs et trois hospitalisations forcées au cours des 2 dernières années, la patiente et son entourage avaient peu d'espoir. La patiente a été traitée par trois cycles consécutifs de privation de sommeil totale (thérapie d'éveil), suivis à chaque fois d'une nuit de sommeil reconstitutif. Après la première thérapie d'éveil, une amélioration totale et rapide des symptômes de la dépression a été observée, associée à un état euthymique tôt le matin. Suite à la première nuit de sommeil reconstitutif, la patiente a fait une rechute dépressive partielle mais très nette. Le second cycle de thérapie d'éveil a à nouveau entraîné une amélioration totale des symptômes de la dépression, étonnamment, sans rechute après la nuit de sommeil reconstitutif. Après le troisième cycle de thérapie d'éveil, cet état a pu être maintenu plusieurs jours et la patiente a été autorisée à quitter l'hôpital. La concentration plasmatique en lithium a été maintenue à un niveau élevé durant les 6 mois suivants, puis réduite à un niveau cible de 0,75 mEq/l. Neuf ans plus tard, la patiente est toujours euthymique. Elle prend toujours un traitement à base de lithium, qui

stabilise ses fluctuations d'humeur saisonnières modérées, dont elle a souffert durant toute sa vie. Son frère, atteint d'un trouble bipolaire sévère, a également bien répondu à la thérapie d'éveil dans le cadre du traitement de sa dépression, ainsi qu'à la thérapie par l'obscurité dans le cadre du traitement de ses états maniaques (communication personnelle, F. Benedetti).

Mélatonine

La mélatonine exogène agit, tout comme la lumière, comme un indicateur temporel pour la synchronisation et la stabilisation des rythmes circadiens et du cycle veille-sommeil [10]. Administrée en traitement aigu, la mélatonine provoque une somnolence, s'expliquant par une vasodilatation au niveau des mains et des pieds. S'ensuit une perte de chaleur accompagnée d'une baisse de la température corporelle centrale. Ces effets physiologiques de la mélatonine favorisent un endormissement plus rapide [42]. Toutefois, la mélatonine ne peut être qualifiée d'hypnotique, car contrairement aux benzodiazépines et autres hypnotiques, elle n'a qu'un effet limité sur l'électrocorticogramme réalisé durant le sommeil nocturne [10]. De très faibles doses suffisent (~1 mg) pour obtenir les effets susmentionnés de la mélatonine. En outre, des effets indésirables n'ont que rarement été rapportés et sont principalement associés à la somnolence. En raison de sa fonction d'indicateur temporel, la mélatonine est fréquemment utilisée pour remédier au décalage horaire du voyageur, mais, dans le cadre de la pratique clinique peut également être prescrite aux personnes malvoyantes ou non voyantes souffrant de troubles du sommeil circadien, lorsque les hypnotiques classiques ne sont que peu efficaces et que la lumière ne peut remplir sa fonction d'indicateur temporel [43]. Pour les patients plus âgés souffrant de troubles du sommeil, une préparation à libération prolongée (Circadin®, 2 mg de mélatonine) a récemment été approuvée en Suisse. La mélatonine en elle-même n'est toutefois pas un antidépresseur, son action positive sur la dépression réside très probablement dans l'amélioration et la stabilisation du sommeil. Depuis peu, des agonistes de la mélatonine (Ramelteon, Tasimelteon) sont admis aux Etats-Unis et sont utilisés dans le traitement de l'insomnie [43]. Néanmoins, aucune étude ne prouve encore que les agonistes de la mélatonine présentent un meilleur profil d'efficacité que l'hormone «naturelle» qu'est la mélatonine.

L'antidépresseur agomelatine (Valdoxan®) a récemment été autorisé comme premier «chronomédicament» pharmacologique. Grâce à son action combinée comme agoniste de la mélatonine (avec les propriétés susnommées de réorganisation et de synchronisation du sommeil) et comme antagoniste de la sérotonine (pour le composant antidépresseur), il devrait être efficace chez les patients dépressifs souffrant de troubles du sommeil relatifs aux rythmes circadiens [44].

Résumé

Le tableau 1  présente une vue d'ensemble de toutes les options chronothérapeutiques, couramment recommandées comme thérapies adjuvantes dans le cadre du traitement de la dépression [11].

Ces traitements peuvent être combinés de manière flexible, pas à pas, selon les réponses des patients, comme décrit dans les exemples suivants:

1. Tous les patients dépressifs peuvent tout d'abord être traités par la lumbinothérapie. L'horaire optimal de l'exposition à 10000 lx durant 30 minutes est ajusté de manière optimale selon le «chronotype» du patient (le «chronotype» est déterminé à l'aide du MEQ). Dans un premier temps, le timing de l'exposition reste constant pendant plus de 2 semaines. En fonction de la réponse du patient au traitement par la lumière, le dosage de la lumière peut être modifié, en augmentant progressivement la durée d'exposition par paliers de 15 minutes tous les quelques jours.
2. Les patients qui optent pour une thérapie d'éveil sont privés de sommeil durant une nuit, suivie d'une lumbinothérapie matinale tel que décrit au point 1.
3. Le «pack chronothérapie complet» comprend une nuit de privation de sommeil, suivie d'une lumbinothérapie matinale, tel que spécifié au point 2. Après une nuit de sommeil réparateur consécutive à la privation de sommeil, le patient se couche 5 heures plus tôt qu'à son habitude et se lève 5 heures plus tôt qu'à son habitude («thérapie d'avancement de phase»). Le jour suivant, le sommeil est avancé de 3 heures par rapport à l'heure habituelle. Le 3^e jour et tous les jours suivants, le sommeil et l'heure du réveil sont avancés d'une heure par rapport à l'heure habituelle.

Une surveillance rapprochée de l'état du patient est indispensable et elle aide à déterminer quelles mesures chronothérapeutiques peuvent être envisagées par la suite.

Tableau 1. Chronothérapies pour le traitement de la dépression.

La lumbinothérapie matinale, dont l'horaire est adapté individuellement, est le traitement de premier choix en cas de dépression d'hiver (SAD).
Pour la dépression non saisonnière, la durée de traitement par lumbinothérapie est plus longue (avec ou sans médicaments antidépresseurs).
La thérapie d'éveil (privation de sommeil totale durant toute une nuit ou partielle en seconde partie de nuit) est la méthode de traitement antidépresseur dont l'action est la plus rapide.
Plusieurs cycles de thérapie d'éveil (suivis à chaque fois d'une nuit de sommeil restructurant) peuvent permettre de maintenir l'effet antidépresseur.
Avancement de phase du rythme veille-sommeil avec pour objectif de maintenir l'effet antidépresseur de la thérapie d'éveil.
Lumbinothérapie matinale, dont l'horaire est adapté individuellement, avec pour objectif de maintenir l'effet antidépresseur de la thérapie d'éveil.
Thérapie par l'obscurité avec pour objectif d'interrompre les «cycles rapides» (alternance entre les états de manie et de dépression) ou de traiter la manie.
La mélatonine pour le traitement d'un trouble du sommeil lié aux rythmes circadiens.
Prise de mélatonine avant le coucher, afin de renforcer l'effet d'avancement de phase induit par la lumbinothérapie matinale.

La combinaison complète de privation de sommeil répétée et/ou de «thérapie d'avancement de phase» devrait uniquement s'appliquer aux patients présentant une résistance à la thérapie.

La thérapie d'éveil et la lumbinothérapie répondent toutes deux les exigences d'un antidépresseur moins coûteux et à début d'action plus rapide. La lumbinothérapie est reconnue comme traitement de premier choix (liste LiMA) en cas de SAD, mais pas encore pour d'autres indications. Alors que SAD a pour la première fois été décrite et reconnue comme une pathologie à part entière en 1987, il est aujourd'hui estimé que selon les latitudes, entre 4% (en Floride) et 28% (en Alaska) de la population souffrent de formes légères à sévères de SAD. En outre, d'autres affections psychiatriques, telles que le trouble de la personnalité borderline et la boulimie, présentent des composantes saisonnières. Les troubles circadiens du rythme veille-sommeil sont également très fréquents en cas d'affections psychiatriques telles que la dépression non saisonnière ou la schizophrénie. Il faut souligner que sur le plan scientifique, l'efficacité de ces méthodes de traitement a été clairement démontrée par différentes études dans le contexte des affections psychiques présentant des composantes saisonnières et/ou des troubles circadiens du rythme veille-sommeil (contrairement aux méthodes homéopathiques, qui sont actuellement discutées en tant que traitements alternatifs par l'assurance-maladie). Ainsi, il convient d'instaurer des mesures chronothérapeutiques en cas d'affection psychiatrique avec troubles du rythme veille-sommeil saisonniers et/ou circadiens même si ces mesures ne sont pas, à ce jour, couvertes par les assurances-maladie. L'absence de lobby (les mesures chronothérapeutiques telles que la lumière et l'éveil ne sont pas brevetables) est probablement la raison principale pour laquelle ces deux méthodes biologiques, qui ont l'objet de recherches

approfondies basées sur des preuves, ne sont pas (encore) reconnues par les caisses d'assurance-maladie et appliquées à plus grande échelle dans la pratique clinique quotidienne.

Sites Internet

www.cet.org – Ce site Internet d'intérêt public a été créé afin de permettre aux médecins et aux patients de disposer d'informations pratiques concernant tous les aspects de la lumbinothérapie. Il est également possible de télécharger les questionnaires du chronotype (MEQ) et de saisonnalité. Ce site web est mis à jour très régulièrement et il est de plus en plus traduit en des langues étrangères.

www.chronotherapeutics.org – Un forum de discussion clinique pour médecins et psychologues ayant recours à la thérapie d'éveil et la lumbinothérapie.

Correspondance:

Prof. em. Anna Wirz-Justice, PhD
Zentrum für Chronobiologie
Universitäre Psychiatrische Kliniken
Wilhelm Klein Strasse 27
CH-4012 Basel
anna.wirz-justice@unibas.ch

Références recommandées

- Roenneberg T. Wie wir ticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben. Köln: Dumont; 2010.
- Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev.* 2007;11:509–22.
- Terman M, Terman JS. Light therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th Edition. St. Louis Elsevier/Saunders; 2010. p. 1682–92.
- Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy*. Basel: S. Karger; 2009.

Vous trouverez l'intégralité de la liste des références numérotées sur www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Parmi ces propositions, laquelle est *fausse*? La dépression saisonnière survient en hiver et disparaît au printemps. Elle se manifeste par les symptômes suivants:

- A Fatigue, abattement.
- B Besoin de sommeil accru ou prise de poids.
- C Sensibilité à la lumière.
- D Manque de concentration, baisse de la libido.
- E Boulimie pour les glucides.

2. Une dame âgée de 85 ans, en bonne santé, se couche relativement tôt (21h30) et s'endort rapidement. Après 5 heures de sommeil, elle se réveille souvent en pleine nuit et ne peut plus se rendormir. Elle se sent fatiguée au cours de la journée, mais ne souhaite pas faire de sieste car elle n'en a jamais fait de sa vie et n'est pas «du genre à faire la sieste». Vous optez pour une méthode de traitement chronothérapeutique – laquelle aura le meilleur résultat?

A Lumbinothérapie durant la nuit, après le réveil de la patiente.

B Une préparation à libération prolongée à base de mélatonine, à prendre avant le coucher.

C Exposition à la lumière avant le coucher.

D Privation de sommeil.

E Privation de sommeil suivie d'une lumbinothérapie matinale.

3. Une femme de 36 ans se présente chez son médecin traitant. Depuis quelques années, elle souffre de phases d'hypersomnie extrême et de fatigue diurne. Elle éprouve également de grandes difficultés de concentration et des troubles de la mémoire au travail et elle est souvent triste. Ces symptômes ne se manifestent qu'en hiver et sont accompagnés d'une forte envie de consommer des aliments sucrés. De quel trouble cette patiente souffre-t-elle?

A Syndrome du travailleur posté.

B Insomnie primaire.

C Humeur dépressive.

D Dépression d'hiver saisonnière.

E Burn-out.

Zirkadiane Rhythmen und Depression: chronobiologische Behandlungsmöglichkeiten

Rythmes circadiens et dépression: possibilités de traitements chronobiologiques

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Papousek M. Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1975;43:381–440.
- 2 Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2008;23:571–585.
- 3 Terman M, Terman JS. Light therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 5th ed. St. Louis: Elsevier/Saunders; 2010:1682–92.
- 4 Partonen T, Pandi-Parumal SR, eds. *Seasonal Affective Disorder: Practice and Research.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- 5 Terman M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Med Rev* 2007;11:497–507.
- 6 Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry.* 1999;46:445–453.
- 7 Roenneberg T. *Wie wir ticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben.* : Dumont Verlag; 2010.
- 8 Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinol.* 2007;148:5648–55.
- 9 Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci.* 2008;31:27–36.
- 10 Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol.* 2003;15:1–6.
- 11 Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for Affective Disorders. A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy.* Basel: S. Karger AG; 2009.
- 12 Wirz-Justice A, Schröder CM. Chronobiologie und Lichttherapie. In: Ausfeld-Hafter B, Fischer L, Heusser P, eds. *Chronobiologie: Zeitordnung von Lebensvorgängen.* Bern: Peter Lang Verlag; 2010; 16:105–123.
- 13 Daan S, Beersma DGM, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol Regulatory Integr Comp Physiol.* 1984;246:R161–R183.
- 14 Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet.* 2002; 360: 1840–42.
- 15 Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, Wacker H. Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* 2003;418 (Suppl):92–95.
- 16 Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *The Cochrane Library,* 2004; CD004050.
- 17 Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Aff Disord.* 2007;108:11–23.
- 18 Lieveise R, Van Someren EJ, Nielen MM, Uitdehaag BM, Smit JH, Hoogendijk WJ. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:61–70.
- 19 Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 2011;72:5 April epub doi:10.4088/JCP.4010m06188blu.
- 20 Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:648–653.
- 21 Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(Suppl.):1–28.
- 22 Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Aff Disord* 1996;37 109–120.

- 23 Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disord.* 2007;9:918–927.
- 24 Lam RW, Goldner EM, Solyom L, Remick RA. A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1994;51:744–750.
- 25 Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1527–1535.
- 26 Bromundt V, Kyburz S, Dammann G, Wirz-Justice A, Cajochen C. Effect of light treatment on circadian rhythms, rest-activity cycles and well-being in women with emotional instability of the borderline type. *Society for Light Treatment and Biological Rhythms Abstract* 2010; 22:20.
- 27 Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:2642–2655.
- 28 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01256983?term=transplantation+AND+Light&rank=3>.
- 29 Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005;99:2008–2019.
30. Beauchemin KM, Hays P. Sunny hospital rooms expedite recovery from severe and refractory depressions. *J Affect Disord.* 1996;40:49–51.
- 31 Beauchemin KM, Hays P. Dying in the dark: sunshine, gender and outcomes in myocardial infarction. *J R Soc Med.* 1998;91:352–354.
- 32 Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affect Disord.* 2001;62:221–223.
- 33 Wakamura T, Tokura H. Influence of bright light during daytime on sleep parameters in hospitalized elderly patients. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2001;20:345–351.
- 34 Staedt J, Pless-Steinkamp C, Herfeld F, Gudlowski Y, Wirz-Justice A. Einfluss erhöhter Lichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelten depressiven Patienten Nervenheilkunde. 2009;28:223–226.
- 35 Shochat T, Martin J, Marler M, Ancoli-Israel S. Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res.* 2000;9:373–379.
- 36 De Lepeleire J, Bouwen A, De Coninck L, Buntinx F. Insufficient lighting in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:314–317.
- 37 Barbini B, Benedetti F, Colombo C, et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* 2005;7:98–101.
- 38 Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry.* 1998;43:822–828.
- 39 Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1075–1077.
- 40 Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade. *Med Hypotheses.* 2008;70:224–229.
- 41 Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev.* 2007;11:509–522.
- 42 Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature.* 1999;401:36–37.
- 43 Arendt J, Rajaratnam S. Melatonin and its agonists: an update. *Brit J Psychiatry.* 2008;193:267–269.
- 44 Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:283–291.