



HAL
open science

L'agomélatine : modèle d'antidépresseurs de demain ?

Emmanuelle Giaroli

► **To cite this version:**

Emmanuelle Giaroli. L'agomélatine : modèle d'antidépresseurs de demain ?. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01739016

HAL Id: hal-01739016

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739016>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**L'AGOMELATINE : MODELE D'ANTIDEPRESSEURS DE
DEMAIN ?**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 février 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Emmanuelle GIAROLI**

née le 15 janvier 1984 à Metz (57)

Membres du Jury

Président :	Mme Isabelle LARTAUD,	Professeur de pharmacologie Faculté de pharmacie UHP, Nancy I
Juges :	Mme Anne MAHEUT-BOSSER,	Professeur associé de séméiologie Faculté de pharmacie UHP, Nancy I
	M. Mickael MESSAOUDI,	Directeur scientifique, ETAP, Vandoeuvre-lès-Nancy
	Mme Carmen SCHRODER,	Praticien attaché, Service de Pathologie du Sommeil et explorations fonctionnelles, Clinique Neurologique, Strasbourg Et Service Psychothérapeutique pour Enfants et adolescents, CHU Strasbourg

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB	Parasitologie, Mycologie
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique

Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS Bactériologie

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Mme Lartaud,

pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de diriger ce travail.

Je vous remercie pour votre patience, votre disponibilité, vos conseils toujours précieux, qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance ainsi que l'expression de mes remerciements.

A ma co-directrice de thèse, Mme Maheut-Bosser,

pour l'enthousiasme et le soutien qu'elle a porté à mon travail, ainsi que pour ses conseils judicieux et ses encouragements.

Je tiens à vous remercier pour votre confiance et pour avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

A mon juge, Mr Messaoudi,

qui a accepté de diriger cette thèse.

Je tiens à vous remercier de m'avoir reçu dans votre laboratoire, de m'avoir accordé de votre temps, et de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche et des essais précliniques.

A mon juge, Mme Schröder,

par sa présence et pour avoir accepté de juger cette thèse.

A Mme et Mr Censier,

pour m'avoir ouvert les portes de la vie professionnelle, et pour m'avoir fait confiance.

A mes parents,

pour votre soutien dans tous les moments, pour m'avoir permis d'être ce que je suis.

Que cette thèse témoigne de mon respect et de mon amour.

A ma sœur, Virginie et à mon frère Romain,

qui tiennent une place importante dans mon cœur.

A toute ma famille

A Frédéric,

pour son amour et sa présence tout au long de ces études et dans la vie quotidienne. En témoignage de mon respect et de tout mon amour.

A Vanessa,

pour tous ses bons conseils, son aide précieuse et son soutien au cours de mon travail.

A tous mes amis

Je dédie cette thèse

1.2.2. Choix de l'antidépresseur	p28
1.2.3. Délai d'action	p28
1.2.4. Effets indésirables des antidépresseurs	p29
1.2.5. Les contre indications des antidépresseurs	p30
1.2.6. Compliance	p31
1.2.7. Evaluation de la réponse au traitement	p32
1.2.8. Arrêt du traitement	p33
1.3.LA SEROTONINE DANS LA DEPRESSION	p33
1.4.POURQUOI UN NOUVEL ANTIDEPRESSEUR ?	p35
2. LA MELATONINE	p38
2.1.GENERALITES	p38
2.1.1. Découverte et structure	p38
2.1.2. Synthèse endogène de la mélatonine	p39
2.1.3. Métabolisme et pharmacocinétique de la mélatonine	p41
2.1.3.1. Sécrétion	p41
2.1.3.2. Catabolisme	p41
2.1.3.3. Evolution de la synthèse de la mélatonine en fonction de l'âge	p42
2.2.RECEPTEURS DE LA MELATONINE	p43
2.2.1. Localisation des récepteurs	p43
2.2.2. Classification des récepteurs membranaires	p44
2.3.CONTROLE DE LA PRODUCTION DE MELATONINE	p45
2.3.1. Voie rétino-hypothalamo-hypophysaire aboutissant à la libération de noradrénaline	p45
2.3.2. Influence de la lumière sur la production de mélatonine	p46
2.3.3. Influence de la mélatonine exogène sur la sécrétion de mélatonine exogène	p49
2.4.MELATONINE ET RYTHMES CIRCADIENS	p51
2.4.1. Définition des rythmes circadiens et saisonniers- notion d'horloge biologique	p51
2.4.2. Localisation de l'horloge	p54
2.4.3. Synchronisation de l'horloge	p55
2.4.3.1. La composante exogène	p55
2.4.3.2. La composante endogène	p56
2.4.3.3. Régulation moléculaire	p57

2.4.4.	Désynchronisation de l'horloge	p58
2.4.5.	Désynchronisation de l'horloge biologique : Conséquences somatiques	p58
2.4.5.1.	Mélatonine et trouble affectif saisonnier	p59
2.4.5.2.	Mélatonine et dépression	p62
2.5.	MELATONINE: EXEMPLES D'APPLICATIONS THERAPEUTIQUES	p65
2.5.1.	L'insomnie	p65
2.5.2.	Le décalage horaire	p66
3.	L'AGOMELATINE	p68
3.1.	DESCRIPTION DE LA MOLECULE	p68
3.1.1.	Caractéristique de la liaison ligand-récepteur	p68
3.1.2.	Métabolisme de l'agomélatine	p69
3.1.3.	Synopsis du profil pharmacologique de l'agomélatine	p69
3.1.3.1.	Propriété agoniste mélatoninergique	p69
3.1.3.2.	Propriété antagoniste sérotoninergique	p70
3.1.3.3.	Voies dopaminergiques et adrénergiques	p71
3.2.	DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE	p73
3.2.1.	Dans la bulbectomie olfactive	p73
3.2.2.	Test de la nage forcée : test de Porsolt	p75
3.2.3.	Stress modéré chronique	p77
3.2.4.	Effets de l'agomélatine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	p78
3.3.	DEVELOPPEMENT CLINIQUE ET EVALUATION DE L'AGOMELATINE	
	DANS L'EPISODE DEPRESSIF MAJEUR	p80
3.3.1.	Etudes <i>versus</i> placebo	p80
3.3.1.1.	Efficacité dans les populations dépressives	p80
3.3.1.2.	Efficacité dans la dépression sévère	p84
3.3.2.	Etudes <i>versus</i> antidépresseurs de référence	p86
3.3.3.	Autres études : effet sur la neurogenèse et la neuroplasticité	p88
3.3.4.	Recherche de la dose efficace et délai d'action	p90
3.3.4.1.	Délai d'action	p90
3.3.4.2.	Dose efficace	p90

3.4.RESULTATS PARTICULIERS DE L'AGOMELATINE	p91
3.4.1. Restauration du cycle sommeil/veille	p91
3.4.2. Dans l'anxiété	p95
3.5.DONNEES DE SECURITE	p98
3.5.1. Effets à court terme : effets indésirables	p98
3.5.2. Effets à long terme : efficacité, tolérance, syndrome de sevrage, toxicité	p102
3.6.INDICATION DE L'AGOMELATINE DANS LA DEPRESSION MAJEURE :	
RAPPORT DE L'EMEA	p104
3.7.CONCLUSION	p105
CONCLUSION GENERALE	p106
BIBLIOGRAPHIE	p108
ANNEXES	p120

ABREVIATIONS

AA-NAT:	Arylalkylamine N-acétyltransférase
CGI :	« Clinical Global Impression » (Impression clinique globale)
CGI-I :	« Clinical Global Impression – Improvement » (Impression clinique globale – amélioration)
CGI-S :	« Clinical Global Impression – Severity » (Impression clinique globale – sévérité)
ACTH:	Corticotrophine
AMPc :	Adenosine monophosphate cyclique
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
BDNF:	« Brain Derived Neurotrophic Factor » (Facteur neurotrophique cérébral)
CAP:	« Cyclic alternating pattern » (Tracé cyclique alternant)
CHMP :	Comité des Médicaments à Usage Humain
CIDI :	« Composite International Diagnostic Interview » (Entrevue diagnostique composite internationale)
CIDI-SF :	« Composite International Diagnostic Interview-Short Form » (Forme courte de l'entretien diagnostique composite internationale)
CIM-10 :	Classification internationale des maladies, version 10
CPRS :	« Comprehensive Psychiatric Rating Scale » (Echelle d'évaluation psychiatrique complète)
CRP :	Courbe de réponse de phase
DESS:	« Discontinuation Emergent Signs and Symptoms » (Symptômes et signes de développement d'une interruption)
DLMO:	« Dim light melatonin onset » (Début de la sécrétion de mélatonine en lumière faible)
DSM-IV:	« Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 ^{ème} édition » (Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux, 4ème édition)

DSM-IV-TR:	« Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 ^{ème} édition révisée » (Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux, 4ème édition révisée)
EDM:	Episode dépressif majeur
EEG:	Electroencéphalographie
EMEA:	« European medicines agency » (Agence européenne du médicament)
ESEMeD:	« European Study of Epidemiology of Mental Disorders » (Etude européenne d'épidémiologie des troubles mentaux)
GCS :	Ganglion cervical supérieur
GD :	Gyrus denté
GMPc :	Guanosine monophosphate cyclique
GR :	Récepteurs glucocorticoïdes
HAM-A :	Sous- échelle anxiété de l'échelle de Hamilton
HAM-D :	Sous- échelle dépression de l'échelle de Hamilton
HDRS :	Echelle de Hamilton
HIOMT :	Hydroxyindole-O-méthyl transférase
IMAO :	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
INPES :	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
ISRS :	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
ISRSN :	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IUPHAR :	Union internationale de pharmacologie
LESQ :	« Leeds sleep evaluation questionnaire » (Questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds)
MADRS:	« Montgomery and Asberg Depression Rating Scale » (Echelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Asberg)
MR :	Récepteurs minéralocorticoïdes
NAS :	N-acétylsérotonine
NPV :	Noyaux paraventriculaires
NREM :	« Non rapid eyes movements » (Mouvements non rapide des yeux)

NSC :	Noyaux supra chiasmiques
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PKA:	Protéine kinase A
REM:	« Rapid eyes movements » (Mouvements rapide des yeux)
SB243, 213 :	Antagoniste sélectif du récepteur 5HT2C
S22153 :	Antagoniste sélectif des récepteurs MT1 et MT2 à la mélatonine
SEM :	Erreur standard de la moyenne
Sex-FX:	« Sex Effects Scale » (Score des effets sexuels)
SWS:	« Slow wave sleep » (Sommeil à ondes lentes)
TAS:	Trouble affectif saisonnier
TSH :	Thyréostimuline
WMH-CIDI:	« World Mental Health-CIDI » (Entrevue diagnostique composite internationale de la santé mentale)
5HT :	Sérotonine

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<u>Figure 1</u> :	Chronologie du développement des antidépresseurs et leurs principales caractéristiques.	p37
<u>Figure 2</u> :	Représentation chimique de la mélatonine.	p38
<u>Figure 3</u> :	Synthèse de la mélatonine.	p39
<u>Figure 4</u> :	Variation circadienne de la mélatonine.	P40
<u>Figure 5</u> :	Représentation des taux plasmatique de mélatonine durant le jour et la nuit chez trois groupes de sujets d'âges différents.	p42
<u>Figure 6</u> :	Cheminement de l'information lumineuse de l'œil à la glande pinéale.	p46
<u>Figure 7</u> :	Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine.	p49
<u>Figure 8</u> :	Effet d'une perfusion de mélatonine sur la sécrétion endogène.	P50
<u>Figure 9</u> :	Schématisation générale des propriétés d'une horloge.	P52
<u>Figure 10</u> :	La mélatonine, synchroniseur endogène.	p56
<u>Figure 11</u> :	Représentation chimique de l'agomélatine.	p68
<u>Figure 12</u> :	Effets d'une administration aiguë d'agomélatine ou d'imipramine sur la durée de l'immobilité dans le test de la nage forcée chez le rat.	p76
<u>Figure 13</u> :	Effets de l'administration répétée d'agomélatine ou d'imipramine sur la durée de l'immobilité des rats dans le test de la nage forcée.	p76
<u>Figure 14</u> :	Efficacité antidépressive dans le score Hamilton de la dépression (HAM-D) dans les groupes agomélatine et placebo à 6 semaines pour la population entière (n= 211), les patients de la sous-population avec ajustement de dose (n= 74, recevant 50 mg/jour d'agomélatine ou double placebo après 2 semaines), et la sous-population sévèrement déprimée (n=155, score HAM-D au départ \geq 25).	p82

<u>Figure 15</u> :	Scores HAM-D total au cours du temps dans toute la population traitée.	P83
<u>Figure 16</u> :	Score HAM-D total au cours du temps chez les patients recevant une augmentation de dose au bout de deux semaines.	p83
<u>Figure 17</u> :	Avantages potentiels de l'association des activités antagonistes des récepteurs 5HT2C avec des propriétés agonistes des récepteurs mélatoninergiques.	P101
<u>Tableau 1</u> :	Activité comparée du S 20098 et de la mélatonine dans différents modèles animaux de dépression.	p74
<u>Tableau 2</u> :	Critères d'inclusion démographiques, diagnostiques et de sévérité de la dépression.	P81
<u>Tableau 3</u> :	Efficacité de l'agomélatine dans trois études cliniques <i>versus</i> placebo.	p85
<u>Tableau 4</u> :	Principaux effets indésirables de l'agomélatine <i>versus</i> placebo	p99

INTRODUCTION

La dépression est une maladie qui touche plus de 33,4 millions de personnes en Europe, avec de graves répercussions familiales, sociales et professionnelles.

La dépression représente la quatrième cause mondiale d'incapacité, constituant un problème majeur de santé publique. De plus les coûts directs (consultations médicales, consommations de médicaments...) et indirects (mortalité, arrêt de travail,..) sont considérables (158).

Malgré l'augmentation croissante de la consommation d'antidépresseurs, beaucoup de dépressifs ne sont pas diagnostiqués ou ne sont pas traités ou le sont mais de manière inadaptée. De plus, 30% des patients sont résistants aux traitements antidépresseurs disponibles (55). Dans ce contexte le besoin en antidépresseurs plus efficaces, mieux tolérés et d'action plus rapide est évident.

Depuis plus de 40 ans, la recherche sur la pathogenèse de la dépression et le développement de médicaments adaptés pour un traitement efficace ont été dominées par l'hypothèse monoaminergique, qui stipule que la dépression implique un déséquilibre en sérotonine, noradrénaline, et probablement en dopamine.

Bien que ces neurotransmetteurs monoaminergiques soient impliqués de façon indiscutable, le déficit en monoamines ne rend compte seulement que d'une partie des faits, et d'autres événements hormis le déséquilibre monoaminergique sont de plus en plus pris en compte en recherche fondamentale.

Le développement de nouveaux antidépresseurs, dont le mécanisme d'action repose sur d'autres bases que l'hypothèse monoaminergique, est très prometteur.

Par exemple, les rythmes circadiens sont largement perturbés dans la dépression, et la mélatonine présente des propriétés chronobiotiques, ce qui a conduit au développement d'un agoniste des récepteurs mélatoninergiques : **l'agomélatine**.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la description de la maladie dépressive ainsi qu'aux différents traitements actuellement disponibles, ce qui nous amènera à évaluer les limites de ces traitements et à comprendre l'intérêt du développement d'un nouvel antidépresseur.

Dans la seconde partie, nous nous intéresserons à la mélatonine et à ses propriétés chronobiotiques, ainsi qu'à l'implication des rythmes circadiens perturbés dans la pathophysiologie de la dépression.

Enfin, dans la dernière partie, nous procéderons à la description des propriétés pharmacologiques de l'agomélatine, et à l'efficacité antidépressive de cette molécule à travers les résultats d'études précliniques et cliniques, sans oublier l'évaluation de son profil de sécurité.

1. LA DEPRESSION ET SON TRAITEMENT

1.1. LA DEPRESSION

1.1.1. Définition

Il existe plusieurs définitions de la dépression, traduisant la complexité du tableau clinique. Cependant, la DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4^{ème} éditions) et la CIM – 10 Classification internationale des maladies, version 10, constituent les références au niveau international (annexes 1 et 2).

Selon le DSM-IV un épisode dépressif majeur (EDM) se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir généralisée (anhédonie) pendant au moins deux semaines consécutives, et ce pratiquement toute la journée et presque chaque jour. Alors que les versions précédentes du DSM caractérisaient la pathologie uniquement sur une symptomatologie clinique, la notion de retentissement des symptômes sur les activités de la vie quotidienne est devenue un critère nécessaire dans le DSM-IV (4).

Citons la définition de Guelfi (51) qui a le mérite d'être particulièrement clinique : l'état dépressif est un syndrome habituellement constitué de deux symptômes fondamentaux, une humeur triste et une perte de l'élan vital (ou ralentissement idéo-moteur) et de symptômes associés tels qu'une anxiété, des troubles instinctuels et des troubles de la libido.

1.1.2. Epidémiologie de la dépression

Selon l'OMS, les troubles dépressifs, qui constituent jusqu'à présent la quatrième cause de maladie et d'incapacité, devraient occuper la deuxième place d'ici 2020, après les maladies cardio-vasculaires (158). La dépression est l'une des principales causes d'années de vies perdues, soit par baisse de l'espérance de vie, soit par incapacité.

En Europe, une personne sur cinq souffre de dépression au cours de sa vie.

En une décennie, l'espérance de vie a baissé de 10 ans dans certains États membres, ce qui est dû en grande partie au stress et à des affections liées à des problèmes de santé mentale. Au cours d'une année, selon l'OMS, environ 33,4 millions de personnes résidant en région européenne souffrent de dépression majeure.

Les Etats-Unis présentent un tableau similaire, où la prévalence au cours de la vie est de 16,2%. (158). La dépression est l'une des maladies psychiques les plus répandues.

Une méta-analyse, effectuée sur les estimations issues de 17 études sur la population générale d'Europe, montre que la prévalence de la dépression au cours des 12 derniers mois s'échelonne de 3 à 10 % avec une médiane à 6,9 % (154).

Dans l'enquête Anadep, réalisée en 2005, la prévalence de la dépression retrouvée au cours de la vie est de 17,8 % et celle au cours des 12 derniers mois est de 5,0 % (26).

Ces prévalences sont proches de celles de l'enquête ESEMeD (European Study of Epidemiology of Mental Disorders) qui est la référence au niveau européen d'un point de vue méthodologique (respectivement 21,4 % et 6 %) (3).

L'enquête ESEMeD, réalisée entre 2001 et 2003, a utilisé une version actualisée du CIDI (Composite International Diagnostic Interview), le WMH-CIDI (World Mental Health-CIDI) en face-à-face à domicile.

En effet, la répartition des troubles selon leur sévérité montre que la différence dans les prévalences est plus importante pour les EDM légers (0,1 % en 2006 et 0,4 % en 2005) et moyens (2,2 % en 2006 et 4,2 % en 2005) que pour les EDM sévères (2,6 % en 2006 et 3,2 % en 2005). Par comparaison, la prévalence à un an de l'épisode dépressif varie entre 3 et 5% aux USA, au Canada ou en Italie (69).

La prise en charge de la maladie est parfois complexe et fait appel à de multiples acteurs qui n'ont ni les mêmes compétences, ni les mêmes qualifications.

Seulement 38,3 % des personnes qui souffrent de troubles dépressifs déclarent avoir consulté un professionnel de santé. Les hommes, les jeunes et les personnes âgées sont les personnes qui ont eu le moins recours aux soins (respectivement 33,7 %, 25,7 % et 26,4 % (5).

Quant à l'entourage, il a souvent tendance à encourager le malade, à croire qu'il s'agit d'une faiblesse passagère. Il n'est pas toujours facile de savoir à qui s'adresser ni vers quelle structure de soins se tourner.

Par ailleurs, la moitié des personnes (53,6 % de la population générale et 46,9 % des personnes souffrant de dépression) déclare ne pas connaître la différence entre un psychologue et un psychiatre (157).

Les médecins généralistes sont les professionnels de santé les plus consultés par les personnes dépressives (54,7 %), devant les psychiatres (34,6 %) et les psychologues (18,6 %).

Une minorité de personnes atteintes s'est tournée vers des structures de soins :

- 13,7 % sont allées dans un centre médico-psychologique,
- 5,7 % dans un hôpital,
- et 5,5% aux urgences.

En outre, 50% des français déclarent ne pas connaître d'autres lieux que l'hôpital psychiatrique pour soigner ces malades.

De plus, il ressort de différentes enquêtes que cette maladie est sous-diagnostiquée et sous-traitée. Ainsi, seul un tiers des patients seraient efficacement traités (79).

1.1.3. Facteurs de risque

La dépression est aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique.

Jeunes enfants, adolescents, adultes et personnes âgées, hommes ou femmes, la dépression touche tout le monde.

Cependant, certaines personnes semblent plus sujettes à la dépression, notamment les femmes. Environ deux fois plus de femmes sont diagnostiquées comme souffrantes de dépression. Une femme sur cinq connaîtra un épisode dépressif, et seulement un homme sur dix sera atteint au cours de sa vie. Elles sont également plus exposées aux rechutes et à la chronicisation de la dépression (16).

L'origine du déséquilibre entre les sexes est encore discutée : génétique, hormonale ou psychosociale (rôle de la femme dans la société).

Deux classes d'âge sont plus exposées à la dépression :

- celle des 18-25 ans dans les deux sexes,
- celle des 45-54 ans chez les femmes,
- et celle des 35-44 ans chez les hommes.

L'avancée en âge est un facteur de protection (les 55 à 74 ans sont les moins touchés) mais après 80 ans les troubles dépressifs sont accentués, pour des raisons organiques.

L'âge de survenue du premier EDM apparaît de plus en plus tôt depuis les années 50. En moyenne, il survient vers l'âge de 30 ans. La moitié de ces premiers épisodes se situe entre 19 et 38 ans. Il s'agit donc d'une pathologie qui, de manière générale, apparaît plutôt au début de l'âge adulte (70).

Les personnes qui vivent seules sont plus exposées au risque de dépression que celles qui vivent en couple (ratio 1,3 dans l'enquête baromètre santé de 2005) (157).

Le chômage ou des conditions de vie précaires sont associés à une prévalence plus importante de l'épisode dépressif caractérisé dans plusieurs enquêtes.

Quant aux risques de morbidité et de co-morbidité, ils sont supérieurs chez les personnes dépressives. Les maladies chroniques (cancer, diabète, maladie rhumatismale,...) et certaines pathologies mentales comme les troubles anxieux sont souvent associées à une dépression. La dépression est également un facteur de risque de développement et de progression de maladies cardio-vasculaires (85).

Ces données statistiques montrent bien l'importance de traiter la dépression. En effet, la prise en charge adéquate du premier épisode dépressif est d'autant plus importante que la dépression est une affection qui tend à récidiver ou à devenir chronique.

Certaines personnes ont un épisode isolé de dépression majeure suivi d'un retour complet à leur état normal. Un épisode non traité dure habituellement 6 mois ou plus.

La majorité des patients se remet complètement de cet épisode et revient à leur fonctionnement antérieur.

Cependant chez 20 à 30% d'entre eux, certains symptômes persisteront pendant des mois ou même des années. Environ 50 % des personnes ayant vécu un épisode dépressif vont présenter un deuxième épisode. On estime que dans environ 20 % des cas, l'évolution est chronique et il n'y a pas de rétablissement complet entre les épisodes (32).

En fait, tout se passe comme si chaque épisode fragilisait le patient, le rendant au fur et à mesure des nouveaux épisodes dépressifs de plus en plus vulnérable.

Grace à l'étude ACTUEL, menée chez plus de 13 000 patients déprimés, l'hypothèse du *kindling* (« d'embrasement ») dans la dépression a pu être confirmée : au fur et à mesure que se succèdent les épisodes dépressifs chez un même patient, la dépression est de plus en plus sévère, et des événements de vie de plus en plus minimes sont à même de déclencher de nouveaux épisodes dépressifs (32).

Il apparaît donc essentiel de proposer un projet thérapeutique adéquat pour traiter de manière optimale un épisode dépressif *a priori* isolé.

1.1.4. Conséquences économiques

La dépression est associée à une charge économique en raison de la perte de productivité et du besoin de soins médicaux prolongés (5).

Dans l'enquête baromètre santé de 2005, un tiers des personnes (34.7%), présentant un état dépressif caractérisé, indiquaient avoir cessé leur travail (157). Le nombre moyen de jours d'arrêt est de 81 jours (108 jours pour un épisode sévère et 10 jours pour un épisode léger). La dépression est associée à une perte de journée de travail de 9% durant les 30 jours précédents l'enquête, qui peut être comparé avec 7% pour les maladies cardiaques et 2% pour le diabète (154).

La prescription d'antidépresseurs a augmenté de façon marquée depuis 20 ans, principalement après l'introduction des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Apparus dans les années 80, ils représentaient déjà 76% du marché des antidépresseurs en 2001.

Entre 1980 et 2001, la vente des antidépresseurs a été multipliée par plus de 7 : 543 millions d'euros en 2001 *versus* 84 millions d'euros en 1980 alors que l'ensemble du marché du médicament connaissait une progression de 2,7 (157).

Il est généralement admis que la dépression est associée à des coûts élevés. Il s'agit tout aussi bien de coûts directs (consultation chez les généralistes et spécialistes, médicaments, hospitalisation, analyses de laboratoire...), de coûts indirects (pertes de production liées à des arrêts de travail ou aux suicides...) ou de coûts intangibles (stress, souffrance...).

Dans la plupart des pays industrialisés, des solutions sont donc cherchées pour diminuer ces coûts.

Savoir par ailleurs dans un pays, qu'environ 5 % de la population souffrirait d'une dépression, permet aux pouvoirs publics d'allouer les ressources nécessaires à une meilleure prise en charge (plans nationaux, formation des professionnels de santé...). Ainsi, un plan « Psychiatrie et santé mentale 2005-2008 » a été mis en place par le ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, au sein duquel l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) avait en charge l'élaboration d'un dispositif d'information grand public pour favoriser une meilleure connaissance et améliorer la prise en charge de la dépression chez l'adulte (26).

1.1.5. Physiopathologie

1.1.5.1. Facteurs environnementaux

Selon le rapport de l'OMS sur la santé dans le monde en 2001, qui se fondait sur une synthèse des recherches les plus récentes sur la santé mentale, couvrant une population très large du point de vue de l'âge (de 15 à 75 ans), les troubles dépressifs « sont le résultat d'une interaction complexe de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux ». Mais les connaissances sur le poids respectif de chacun de ces facteurs restent très lacunaires à ce jour.

Les recherches en génétique sur les facteurs individuels de vulnérabilité, ont permis de mettre en évidence que ces derniers s'articulent avec le contexte social et environnemental.

Comme souligné précédemment, bien qu'il existe vraisemblablement une vulnérabilité biologique, la dépression est un phénomène dont la composante psychosociale est forte (150). Certains de ces facteurs interviennent très en amont de la dépression, ils « préparent le terrain », on parle alors de facteurs de risque ou facteurs de vulnérabilité.

D'autres facteurs interviennent juste avant la dépression, ils la « déclenchent » : on parle alors de facteurs précipitants ou déclenchants, comme la mort d'un proche ou un stress excessif et permanent. Mais les symptômes dépressifs peuvent également apparaître sans cause extérieure apparente.

1.1.5.2. Aspect génétique

Depuis une soixantaine d'années, plusieurs études montrent que certaines personnes ont une vulnérabilité génétique par rapport à la dépression.

Par exemple, le fait d'avoir des parents qui ont souffert de dépression augmenterait le risque d'être touché par la maladie.

Des études portant sur des jumeaux homozygotes montrent que 40 % environ sont concordants pour le trouble, contre seulement 11% pour les jumeaux hétérozygotes (159).

L'héritabilité de la dépression suggère que plusieurs gènes sont impliqués dans son étiologie, agissant en synergie avec des stimulations de l'environnement dans le parcours de vie de l'individu.

1.1.5.3. Imagerie et dépression

Des études d'imagerie ont montré que le volume de l'hippocampe est réduit de façon significative chez les patients souffrant de dépression. Des études d'hérédité suggèrent que cette diminution résulterait de contributions génétiques et environnementales, où la génétique représenterait 40% du phénomène (92).

Plusieurs études génomiques, comparant des patients dépressifs avec des sujets sains, ont montré une association entre le volume de l'hippocampe et des gènes spécifiques impliqués dans les troubles de l'humeur.

Les différences morphologiques pourraient constituer un facteur prédisposant aux troubles dépressifs, mais ces changements peuvent aussi s'accumuler au cours de la maladie, créant ainsi un obstacle pour une rémission complète.

L'observation fréquente chez les déprimés d'une atrophie de l'hippocampe et d'une hyperactivité de l'axe corticotrope, association également rencontrée au cours de la maladie de Cushing et des états de stress post-traumatiques, a déclenché une série d'études expérimentales avec deux conclusions : les stress répétés altèrent les capacités plastiques de l'hippocampe et ceci est lié à une carence en BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), un facteur neurotrophique permettant la survie et la croissance neuronale, la stimulation de la neurogenèse des cellules de l'hippocampe (92).

Enfin des études pharmacologiques ont porté sur les événements intracellulaires, post-réceptoriels, induits par les traitements antidépresseurs. Elles ont montré que les antidépresseurs activent la transcription de gènes codant pour des facteurs neurotrophiques (avant tout le BDNF).

Au total, les états dépressifs sont associés à des troubles de la neuroplasticité qui peuvent témoigner d'une vulnérabilité d'origine génétique et/ou acquise (vieillesse, stress, alcoolisme...). Ces troubles, qui perturbent les réponses émotionnelles et les capacités adaptatives de l'individu, peuvent être corrigés par les traitements antidépresseurs.

1.1.5.4. Importance de la voie monoaminergique

La voie monoaminergique (qui implique la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine) joue un rôle crucial dans le contrôle de l'humeur et de la cognition, ainsi que dans les sécrétions endocrines et les rythmes chronobiologiques.

Étant donné que ceux-ci sont tous perturbés dans les états dépressifs, il était logique d'imaginer une perturbation de la transmission monoaminergique dans l'étiologie des troubles dépressifs.

Cela a été confirmé par la découverte d'un déficit en monoamines chez les patients souffrant de dépression, confirmant l'importance de voies monoaminergiques compétentes pour combattre la dépression.

Une preuve supplémentaire est apportée par l'efficacité clinique des traitements de la dépression qui restaurent l'activité compromise des voies monoaminergiques corticolimbiques.

Bien que la nature précise du déficit reste à discuter, il est clair que la transmission monoaminergique est perturbée dans les états dépressifs (110).

1.1.6. Clinique

Il existe de multiples expressions cliniques de la dépression, ce qui rend le diagnostic difficile.

1.1.6.1. Tableau clinique classique

Un état dépressif est un symptôme habituellement constitué:

- d'une humeur triste,
- d'une perte de l'élan vital ou ralentissement idéo-moteur
- et de symptômes associés (51).

➤ Humeur triste :

- Présentation :

La présentation du patient est souvent caractéristique avec un visage triste, peu expressif. Le ton de la voix exprime le découragement, l'abattement, la tristesse ; la mimique est douloureuse, la gestualité est pauvre. Le discours spontané est souvent réduit, voire monosyllabique.

- Contenu du discours :

La tristesse est souvent verbalisée par un discours pessimiste centré sur des ruminations morbides, des obsessions idéatives, une réactualisation des traumatismes affectifs anciens avec une véritable hypermnésie sélective, centrée sur le souvenir d'événements douloureux.

La projection dans l'avenir est perturbée. Elle est le plus souvent conçue comme ne pouvant apporter que soucis supplémentaires et souffrances. Dans les cas les plus sévères, toute anticipation est devenue impossible, « le temps vécu du déprimé reste comme suspendu entre un passé source de remords ou de regrets, un présent fait d'une souffrance indicible et un avenir disparu » (16).

Selon l'intensité du syndrome dépressif ce tableau peut s'associer à des thèmes d'autodévalorisation, une perte d'estime de soi, un sentiment d'inutilité, une impression de perdre la mémoire pouvant aller jusqu'à une véritable sidération de la capacité à penser, renforçant le sentiment de mal être.

Dans les dépressions mélancoliques les plus graves, des idées délirantes à thème de ruine, d'indignité et de culpabilité peuvent dominer le tableau clinique, pouvant aller jusqu'à un syndrome de Cotard caractérisé par un tableau de négation d'organe.

- Désir de mort :

L'existence d'idées suicidaires doit être recherchée systématiquement dans les troubles dépressifs et l'éventualité d'un passage à l'acte suicidaire est à redouter.

En France, chaque année, environ 12 000 personnes décèdent par suicide et le nombre de tentatives de suicide est 10 fois supérieur.

La dépression est la première cause de suicide.

En effet, jusqu'à 15 % des sujets présentant un trouble dépressif majeur sévère se suicident. Et, près de 70 % des personnes qui décèdent par suicide souffraient d'une dépression, le plus souvent non reconnue ou non prise en charge.

Environ 8 % de la population adulte générale déclarent avoir fait une tentative de suicide au cours de sa vie.

Le suicide peut survenir à tout moment de l'évolution mais le plus souvent dans les premiers temps. Le geste suicidaire peut être impulsif sous la forme d'un raptus (impulsion violente et soudaine) au moment d'un paroxysme anxieux.

Si le plus souvent le suicide intervient en début d'évolution, avant traitement ou avant que celui-ci ait pu être efficace, il peut également compliquer la phase terminale de l'épisode, à un moment où l'amélioration obtenue semble avoir mis le malade à l'abri de ce danger.

- **Perte de l'élan vital ou ralentissement idéo-moteur :**

L'inhibition ou la perte de l'élan vital se traduit généralement par un ralentissement moteur et idéique associé à une fatigue intense.

Le fonctionnement psychique est le siège d'une inhibition plus ou moins intense. Tous les registres de l'activité mentale - capacités d'idéation, d'évocation, d'associations et de synthèse - peuvent être atteints plus ou moins profondément.

Dans les dépressions les moins graves, ces altérations sont exprimées le plus souvent au travers de difficultés mnésiques ou de troubles de la concentration et de l'attention pouvant gêner, par exemple, la lecture ou le suivi d'un film, voire même interférer avec la capacité à suivre une conversation.

Le déprimé exprime une incapacité à penser de façon claire et efficace ; sa pensée lui semble freinée, laborieuse, appauvrie. Il est important de noter que le malade est conscient de cet appauvrissement et de cette inhibition de son activité de pensée.

Le vécu émotionnel est également inhibé avec réduction de la capacité à éprouver du plaisir décrite sous le terme d'anhédonie. Le déprimé est, de façon très constante, dans l'impossibilité d'éprouver le sentiment habituel de satisfaction ou de plaisir dans ses relations avec son entourage ou dans ses activités, y compris celles qui étaient les plus investies auparavant.

➤ **Symptômes associés :**

- L'anxiété :

L'anxiété est fréquemment associée aux troubles dépressifs.

On estime notamment qu'environ 30% des sujets présentant un état dépressif majeur relèvent également d'un diagnostic de trouble anxieux, avec dans la moitié des cas, survenue initiale du trouble anxieux.

De plus, la présence concomitante de troubles anxieux, notamment du registre panique, constitue un facteur de risque important au regard des conduites suicidaires.

- Troubles instinctuels :

- ✓ Les troubles du sommeil peuvent se traduire par une insomnie ou une hypersomnie :

Les troubles du sommeil sont la règle au cours des états dépressifs.

Le plus souvent il s'agit d'une insomnie, classiquement de la seconde partie de la nuit, avec réveil précoce en seconde partie de nuit. Une insomnie d'endormissement est également décrite, notamment lorsque l'anxiété associée est importante (51).

Ces troubles du sommeil sont sous-tendus par des perturbations biologiques de la structure du sommeil, objectivées par les études consacrées aux électroencéphalogrammes de sommeil des déprimés.

Dans certains cas, on observe une hypersomnie qui peut remplacer l'insomnie habituelle ou, parfois, se manifester pendant la journée et s'associer alors à une réduction du sommeil nocturne, réalisant une inversion plus ou moins complète du rythme veille-sommeil.

- ✓ Les troubles alimentaires peuvent se traduire par une anorexie ou une boulimie :

La réduction de l'appétit est également habituelle, associée ou non à une perte de poids. Parfois, l'anorexie fait place à une hyperphagie avec conduites boulimiques et appétence marquée pour certains aliments, souvent les sucres.

- Troubles de la libido :

La baisse de la libido est également une constante des tableaux dépressifs, liée tout à la fois à une atteinte instinctuelle et à l'anhédonie.

Elle peut contribuer fortement, dans certains cas, à alimenter les sentiments de dévalorisation et l'atteinte de l'estime de soi.

1.1.7. Différentes formes cliniques des états dépressifs

Si la description de la symptomatologie générale constitutive du syndrome dépressif est assez univoque et varie peu selon les écoles et les auteurs, les formes cliniques que peuvent revêtir les états dépressifs sont par contre multiples et posent souvent de très difficiles problèmes diagnostiques (16).

Sans caractère exhaustif citons :

- Les formes anxieuses :

Le syndrome anxieux fait partie du tableau clinique de la majorité des états dépressifs, mais il n'appartient pas au syndrome central de la dépression.

Les dépressions anxieuses sont dominées par une anxiété marquée et par un état d'hyperesthésie douloureuse avec agitation et débordement émotionnel facile.

Ces formes comportent un risque non négligeable de raptus suicidaire.

- Les formes mélancoliques :

Ces formes associent l'anhédonie et l'absence de réactivité aux stimuli agréables, une qualité particulière de l'humeur différente du sentiment usuel de tristesse ou de découragement.

L'intensité du ralentissement psychomoteur est parfois remplacée par une agitation (mélancolie anxieuse) et de l'anorexie ainsi que par des fluctuations nycthémérales de l'humeur avec dépression régulièrement plus marquée le matin avec réveil matinal précoce.

Enfin, des idées de culpabilité et une perte de l'estime de soi sont souvent présentes, et il est également important d'estimer la potentialité suicidaire.

- Les formes délirantes :

Deux formes de dépression délirante sont décrites :

- les dépressions avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur regroupent les idées délirantes mélancoliques classiques. Les thèmes les plus fréquemment décrits sont ceux de culpabilité, de ruine, d'indignité, de damnation.
- les formes avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur rassemblent les autres thématiques délirantes : persécution, pensée imposée ou syndrome d'influence.

- Les formes pseudo-déméntielles :

Dans ces formes, les troubles cognitifs dominent le tableau clinique, avec des troubles majeurs de la concentration et de la mémoire pouvant orienter à tort vers un diagnostic de démence.

C'est la rapidité d'installation du tableau clinique, l'existence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'humeur, et la survenue d'événements de vie dépressogènes (veuvage, déménagement, hospitalisation,...) qui doivent faire évoquer le diagnostic de dépression.

Mais ce tableau reste souvent source d'erreur diagnostic avec un risque de confusion avec celui d'un syndrome déméntiel.

- Les formes cliniques en fonction de l'âge :

- chez le nouveau-né
- chez l'enfant
- chez l'adolescent
- chez la personne âgée

Bien d'autres formes sont décrites comme les formes paucisymptomatiques, les formes somatiques caractérisées par des affects souvent masqués par une symptomatologie à expression somatique, et traduisent le polymorphisme clinique de l'état dépressif.

1.1.8. Diagnostic différentiel

La dépression ne doit pas être confondue avec d'autres situations.

- Le deuil :

Le travail de deuil entre dans le cadre d'une forme de dépression normale qui peut devenir pathologique lorsqu'il se prolonge. Il est habituel de considérer que le travail de deuil dure environ un an.

- L'anxiété :

L'anxiété est le principal diagnostic différentiel d'un état dépressif. La distinction entre anxiété et dépression est essentielle en terme de prise en charge thérapeutique.

- Les dépressions secondaires:

La recherche soigneuse d'une affection somatique doit être systématique lors de la survenue d'un état dépressif.

La dépression peut être associée à de nombreuses pathologies organiques, citons:

- les maladies du système nerveux central : démences, tumeurs cérébrales, maladie de Parkinson, etc.
- la pathologie iatrogène d'origine médicamenteuse : traitements prolongés aux corticoïdes, à l'isoniazide, aux benzodiazépines, les psychotropes, l'interféron, etc.
- les affections médicales générales : les maladies infectieuses comme la tuberculose, les cancers ; les maladies endocriniennes comme le diabète, les dysfonctionnements thyroïdiens.

1.1.9. Les outils d'évaluation

L'évaluation des troubles mentaux à l'échelle de la population est un enjeu de santé publique majeur, au regard de la charge de morbidité qui peut leur être attribués. Si le diagnostic de syndrome dépressif reste clinique, les échelles d'évaluation peuvent s'intégrer en complément de l'évaluation clinique et restent nécessaires dans le cadre de la recherche.

1.1.9.1. Les échelles diagnostiques

Il existe à l'heure actuelle deux classifications des troubles mentaux reconnues par une grande majorité d'experts internationaux, reposant sur un principe de questionnaires semblables mais avec quelques nuances au niveau des diagnostics définis :

- le « Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition » (DSM-IV),
- et le chapitre V concernant les « Troubles mentaux et du comportement » de la « Classification internationale des maladies, version 10 » (CIM-10) (annexe 2).

Ces systèmes de référence ont été conçus avec un double objectif :

- offrir aux cliniciens une aide leur permettant de fonder leur diagnostic sur des critères cliniques objectivables et dépendant le moins possible des différentes approches théoriques (biologique, psycho-dynamique, cognitive, comportementale, interpersonnelle, systémique ou familiale) ;
- permettre une mesure systématique des troubles, circonscrite et non exhaustive, mais pouvant contribuer à la collecte et à la communication de statistiques de santé, ainsi qu'à la comparaison de groupes de populations selon ces critères.

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), mis au point par l'Association américaine de psychiatrie, a vu le jour en 1952.

Il a été suivi par le DSM-II en 1968, le DSM-III en 1980 et le DSM-IV en 1994. La dernière révision de l'ouvrage, le DSM-IV TR a eu lieu en 2000 (4).

La Classification internationale des maladies a quant à elle été mise au point par l'OMS.

Ces deux systèmes indiquent la liste des symptômes courants associés à un problème médical (158).

Au début des années 1990, l'OMS a mis au point un questionnaire de référence en matière d'évaluation des troubles en population générale, le « Composite International Diagnostic Interview » (CIDI).

En effet, les autres questionnaires apportent une vision très détaillée du point de vue clinique, ce qui peut difficilement être utilisé dans le cadre d'une enquête en population générale.

Sa première utilisation à grande échelle a eu lieu dans l'enquête américaine National Comorbidity Survey (NCS).

Dans l'enquête Anadep, réalisée en 2005, une version courte du CIDI (« Composite International Diagnostic Interview-Short Form » – CIDI-SF) a été utilisée (26).

1.1.9.2. Les échelles d'appréciation

La dépression est un diagnostic clinique mais les échelles peuvent apporter une aide et représentent des outils dans le cadre des essais cliniques. Ces échelles ne permettent pas de porter un diagnostic mais ont pour objectif d'évaluer l'intensité et l'évolution de la symptomatologie.

L'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) est une échelle permettant d'évaluer la sévérité de la dépression (annexe 5). Elle a été élaborée en 1959 par le psychiatre Max Hamilton, et révisée en 1967.

Elle comporte 17 items portant sur les symptômes de dépression du DSM IV tels que l'humeur dépressive, l'insomnie, l'agitation, l'anxiété, ... à l'exception de la prise de poids, de l'hypersomnie et des problèmes de concentration. Il existe plusieurs versions de cette échelle classiquement conçue avec 21 items : une brève à 17 items et deux longues (23 et 26 items).

La note globale de l'échelle à 17 items, la plus utilisée, va de 0 à 52. Le seuil considéré comme pathologique varie selon les auteurs, mais se situe généralement entre 15 et 20. Ce test, est l'un des plus utilisés par les professionnels de santé pour évaluer l'évolution des symptômes lors du traitement (psychothérapie ou médicaments antidépresseurs) de la dépression.

L'échelle de Montgomery et Asberg ou MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) a été publiée en 1979 (annexe 6). Elle regroupe les 10 items concernant la dépression dans la CPRS (Comprehensive Psychiatric Rating Scale).

Ces 10 items sont : tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, insomnie, perte d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, perte de sentiments, pessimisme, idées de suicide.

Chacun des items comporte une définition générale et six degrés de gravité, les degrés 0, 2, 4 et 6 étant eux-mêmes définis. La note globale se situe entre 0 et 60 et fournit un bon indice de gravité globale. Le seuil considéré comme pathologique est, selon les auteurs, de 20 ou 25. Sensible au changement, l'évaluation par la MADRS est très utile pour les essais thérapeutiques (18).

1.2. TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

Le traitement de la dépression est basé sur une approche médicamenteuse et psychothérapeutique.

Le rôle des traitements antidépresseurs est triple :

- Dans la phase aiguë, l'objectif est de maîtriser l'évolution des signes morbides, puis d'obtenir la disparition complète des symptômes, et de réduire la durée de l'épisode dépressif. Cette phase peut s'étaler de six à douze semaines selon les patients.
- La phase de consolidation commence après la rémission complète de l'épisode. Elle a pour objectif principal de diminuer le risque des rechutes, c'est-à-dire d'empêcher la réapparition des manifestations dépressives en cours de traitement ; elle dure en moyenne quatre mois.
- Enfin, la phase de maintenance a pour but de prévenir la récurrence chez les patients à risque (79).

Si tous les antidépresseurs ont par définition, une action sur l'humeur dépressive, leurs mécanismes d'action et leurs effets secondaires varient selon leur nature chimique.

On distingue :

- les tricycliques classiques,
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),
- et les antidépresseurs de deuxième génération, parmi lesquels les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) occupent une place centrale.

On peut, en outre, classer les antidépresseurs selon leur mécanisme d'action pharmacologique (action par inhibition du recaptage de la noradrénaline et/ou de la sérotonine et/ou de la dopamine) ou leur profil clinique (plutôt sédatif, plutôt désinhibiteur ou intermédiaire).

1.2.1. Les différentes classes d'antidépresseurs

1.2.1.1. Les imipraminiques

Les imipraminiques, également appelés tricycliques, ont été les premiers médicaments utilisés dans la dépression.

Les tricycliques agissent par blocage combiné de la recapture présynaptique de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine dans les structures corticolimbiques, d'où une augmentation de leurs concentrations extracellulaires.

Dans la mesure où les niveaux extracellulaires de dopamine dans le cortex frontal sont régulés par les transporteurs de noradrénaline (qui surpassent grandement leurs homologues dopaminergiques dans cette structure), la transmission dopaminergique frontocortical est également renforcée (37).

Cela est important car la réduction de la dopamine dans le cortex frontal pourrait être impliquée dans les déficits affectifs et cognitifs des états dépressifs (152).

De plus, des propriétés antagonistes auxiliaires des tricycliques sur différentes classes de récepteurs de sérotonine (incluant le blocage du récepteur 5HT_{2A/2C}) pourraient contribuer à leurs actions bénéfiques (58).

1.2.1.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

En bloquant l'enzyme clé de la voie catabolique de la sérotonine et de la noradrénaline et de la dopamine, la monoamine oxydase, les IMAO augmentent la concentration synaptique de l'ensemble des monoamines.

Les IMAO sélectifs de type A inhibent sélectivement la monoamine oxydase de type A, métabolisant surtout la sérotonine et la noradrénaline.

Alors que les IMAO non sélectifs inhibent la monoamine oxydase de type A et de type B (métabolisant surtout la dopamine).

Il n'y a plus qu'un seul IMAO classique, l'iproniazide (Marsilid®), qui impose d'importantes précautions de prescription. Un nouvel IMAO, réversible et sélectif, est plus maniable, le moclobémide (Moclamine®) (127).

1.2.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

La conviction qu'une transmission sérotoninergique compromise serait le déficit clé à la base des états dépressifs a promu le développement des ISRS, médicaments qui interagissent de façon « sélective » avec les transporteurs sérotoninergiques.

Les ISRS ont été développés dans le but de conserver les propriétés thérapeutiques des tricycliques sans leurs effets indésirables.

Ces molécules inhibent de façon sélective le recaptage présynaptique de la sérotonine.

Ce sont les antidépresseurs les plus prescrits actuellement (133).

1.2.1.4. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Ils agissent à la fois au niveau de la sérotonine et de la noradrénaline.

Il s'agit d'une classe relativement récente qui comprend : la venlafaxine (Effexor®), et le milnacipran (Ixel®).

1.2.1.5. Antidépresseurs divers

- **Miansérine et mirtazapine :**

La mirtazapine est le successeur tétracyclique de la miansérine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et un antagoniste du récepteur 5HT_{2A/2C}.

Contrairement à la miansérine, la mirtazapine est dénuée d'affinité pour les transporteurs de noradrénaline (et autre monoamine), mais partage des propriétés antagonistes des récepteurs 5HT_{2C} et 5HT_{2A}.

La mirtazapine et la miansérine accélèrent la libération de noradrénaline et dopamine dans les structures corticolimbiques (145).

- **Tianeptine :**

La tianeptine, antidépresseur inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine (à l'opposé des antidépresseurs sérotoninergiques), paraît aussi efficace que l'imipramine dans les états dépressifs modérés.

1.2.2. Choix de l'antidépresseur

Il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

L'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) recommande en première intention de prescrire un ISRS, un ISRSN ou éventuellement un antidépresseur atypique en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention (la toxicité des imipraminiques en cas de surdosage est à prendre en compte).

Il est nécessaire de rechercher l'existence d'épisodes dépressifs antérieurs, ainsi que l'efficacité et la tolérance des traitements antidépresseurs antérieurement administrés.

Même si cette stratégie thérapeutique a été insuffisamment évaluée, il est recommandé de choisir préférentiellement un antidépresseur qui s'est avéré efficace et bien toléré lors d'un épisode antérieur.

Outre leur effet à proprement parler antidépresseur, les antidépresseurs peuvent présenter des propriétés sédatives ou stimulantes. Elles se manifestent dès les premiers jours de traitement, avec une grande variabilité interindividuelle. L'effet sédatif est bénéfique chez les déprimés les plus anxieux et/ou insomniaques, l'effet stimulant chez les déprimés les plus ralentis. Les maladies somatiques associées peuvent justifier certaines précautions d'emploi, dues notamment aux interactions médicamenteuses. L'existence d'un trouble associé (par exemple anxieux) incitera à choisir un antidépresseur efficace également dans cette indication (2).

1.2.3. Délai d'action

Pour tous les antidépresseurs disponibles jusqu'à présent, au moins 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires avant de pouvoir observer une amélioration clinique significative chez les patients. Ce délai, entre l'élévation rapide des niveaux extracellulaires de monoamines induite par les antidépresseurs (heures) et leur début d'action thérapeutique (semaines), reflète l'initiation de mécanisme adaptatif impliquant des modifications de la densité en récepteurs et du signalement intracellulaire, des changements dans la transmission synaptique, la modification de l'architecture neuronale, et la neurogenèse (93).

1.2.4. Effets indésirables des antidépresseurs

La plupart des antidépresseurs n'agit pas que sur une cible moléculaire directement responsable de leur action thérapeutique, ils agissent également sur des cibles secondaires à l'origine des effets indésirables.

En particulier, les tricycliques sont le plus souvent dotés de propriétés antagonistes des récepteurs histaminiques H1, muscariniques et α -1 adrénergiques, causant ainsi sédation, prise de poids, constipation, rétention urinaire, troubles de la mémoire, hypotension orthostatique, perturbation de la fonction cardiovasculaire.

L'action directe et puissante sur les canaux ioniques est à la base de la cardiotoxicité des tricycliques. Par ailleurs, la toxicité pour le myocarde des tricycliques impose une surveillance électrocardiographique rigoureuse en cas de trouble de la conduction intracardiaque (101).

Les IMAO sont mieux tolérés parce qu'ils sont généralement dénués de tels effets secondaires. Cependant, à travers la promotion indirecte de l'action de la sérotonine sur des récepteurs spécifiques, ils produisent inévitablement des troubles gastro-intestinaux, et des troubles du sommeil.

La seconde génération d'antidépresseurs est plus sûre que la première génération de molécules car les ISRS et les ISRN n'interagissent généralement pas avec différents types de récepteurs (histaminergiques, cholinergiques, adrénergiques, etc.) sur lesquels les tricycliques agissent comme antagonistes (56).

Les ISRS présentent leur propre spectre d'effets indésirables, comprenant une nervosité, une perturbation des rythmes du sommeil, des nausées, des hyponatrémies notamment chez le sujet âgé et un dysfonctionnement sexuel.

Bien que les symptômes de la dépression impliquent une réduction de la libido et un dysfonctionnement sexuel, la plupart des antidépresseurs perturbe également la fonction sexuelle à travers de nombreux domaines (ex : le désir, l'excitation, la capacité érectile, et l'éjaculation). Les études ont rapporté des taux de dysfonctionnement supérieurs à 50% avec les ISRS et légèrement plus bas avec les ISRN (140).

Les ISRN quant à eux sont bien tolérés et les effets indésirables les plus fréquents sont une somnolence, des nausées, une constipation.

En cas d'oubli ou d'arrêt brutal des ISRS, il peut se produire dans un délai d'une à quatre semaines, un syndrome dit d'interruption, en principe non dangereux mais cependant désagréable : sueurs, vertiges, troubles du sommeil, fatigue, troubles digestifs.

Ces signes sont trompeurs et l'on peut penser à une grippe alors qu'il ne s'agit que d'un état de manque (80).

Plusieurs effets indésirables peu courants mais graves ont été rapportés après l'utilisation sur le long terme d'antidépresseurs. Le syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, myoclonie, nausées, sueurs, frissons, tremblements, diarrhée, tachycardie, palpitations, fièvre) est rare mais peut se produire en cas de surdosage ou d'association à certains autres médicaments (antimigraineux, lithium, autres antidépresseurs, millepertuis, etc.) (55).

Les effets indésirables de la miansérine sont la somnolence, la sécheresse de la bouche, la constipation et la prise de poids du fait de son effet orexigène.

Les effets secondaires couramment rencontrés, associés à l'utilisation d'antidépresseurs, dépendent en premier lieu de la classe d'antidépresseurs choisie.

Les effets secondaires affectent la tolérance et l'adhérence au traitement.

1.2.5. Les contre indications des antidépresseurs

Les tricycliques sont contre-indiqués en cas :

- de glaucome chronique à angle irido-cornéen fermé, du fait du risque d'accident d'hypertension intra-oculaire dû à l'effet anticholinergique des imipraminiques,
- d'adénome de la prostate et autres troubles uréthro-prostatiques pouvant provoquer un accident de rétention aigue d'urine,
- d'insuffisances cardiaques, d'infarctus du myocarde récent ou de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
- avec les IMAO non sélectifs (80).

Un traitement par IMAO non sélectifs impose d'éviter certains aliments riches en tyramine et en tryptophane (vin, fèves, chocolat, fromage fermentés, etc.) qui peuvent entraîner des poussées hypertensives avec palpitations, vertiges, rougeur, sueur et provoquer des accidents vasculaires.

Ils sont contre-indiqués avec de nombreux médicaments comme : les autres antidépresseurs, les amphétaminiques, le dextrométhorphan, les triptans, les anesthésiques volatils halogénés les morphiniques, les anesthésiques locaux avec adrénaline, etc.

Les IMAO sélectifs de type A sont contre-indiqués avec : les IMAO non sélectifs, la péthidine, le dextrométhorphan, les triptans, la mirtazapine.

Les ISRS et les ISRSN sont contre-indiqués avec les IMAO non sélectifs ou non et avec les triptans.

1.2.6. Compliance

L'adhérence au traitement mérite une attention particulière étant donné que les taux d'arrêt des traitements antidépresseurs sont élevés.

Bien que les guides de pratique clinique recommandent une durée minimum de traitement de 6 à 12 mois, environ 30% des patients arrêtent leur traitement au bout de 30 jours et plus de 40% après 90 jours (112).

La principale raison citée est le manque d'amélioration, la stigmatisation de la maladie psychiatrique, et les effets secondaires.

Etant donné ces taux élevés d'arrêt, il est important d'optimiser l'adhérence au traitement, en améliorant l'observance médicamenteuse (142). L'information du patient sur le délai d'action du traitement, et la durée du traitement après normalisation de l'humeur est indispensable, comme la surveillance de la tolérance et l'accompagnement psychothérapeutique. L'accompagnement psychothérapeutique est nécessaire et des études ont montré la supériorité de la double prise en charge médicamenteuse et psychothérapeutique par rapport à une approche uniquement pharmacologique (2).

1.2.7. Evaluation de la réponse au traitement

Atteindre et maintenir une rémission symptomatique est une première étape essentielle vers une récupération fonctionnelle, mais les études ont montré que plus de deux tiers des patients n'atteignent pas une rémission complète avec le premier antidépresseur (143).

La plupart des essais cliniques définissent une « réponse clinique » comme une réduction \geq à 50% du score de dépression et une « rémission clinique » comme un score normal dans cette échelle.

Cependant des études récentes ont montré que les patients qui répondaient positivement au traitement présentaient un début d'action plus rapide.

Plusieurs méta-analyses récentes ont conclu que le début d'action de l'effet antidépresseur pouvait se produire après 1 à 2 semaines d'initiation (116), que les semaines ultérieures montrent une diminution des taux de réponse, et qu'une amélioration rapide pourrait être un indicateur d'une éventuelle rémission. Sauf chez le sujet âgé chez qui la réponse est moins rapide (entre 4 et 6 semaines).

Cela suggère que les patients qui présentent une petite amélioration (par exemple, moins de 20% d'amélioration dans les scores de dépression) après 2 semaines d'utilisation de l'antidépresseur, devraient bénéficier d'une modification de leur traitement, telle qu'une augmentation de dose (116).

Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration après une optimisation du traitement, comme une augmentation de la dose d'antidépresseur, la première étape devrait consister en la réévaluation du diagnostic (par exemple : une bipolarité, un sous type de dépression, des co-morbidités incluant un abus de substance) et des problèmes concernant le traitement (par exemple : l'adhérence, les effets secondaires, le suicide).

Des études ont montré que les taux de répondeurs et de rémission étaient améliorés lorsque le traitement est modifié en cas d'intolérance ou d'absence de réponses.

Certaines méta analyses ont montré qu'il n'y avait aucune différence dans le résultat en changeant de molécules à l'intérieur d'une même classe (ex : d'un ISRS à un autre), comparé à un changement entre différentes classes, les molécules ayant un mécanisme d'action différent (d'un ISRS à une molécule non ISRS) (147).

1.2.8. Arrêt du traitement

Un traitement antidépresseur est poursuivi pendant une durée allant généralement de 16 à 20 semaines après la rémission symptomatique. L'AFSSAPS recommande, au terme d'un traitement bien conduit, d'une part de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage, et d'autre part d'augmenter la fréquence des consultations du fait du risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement. La période de diminution des posologies sera d'autant plus prolongée que la durée de traitement aura été longue.

Elle sera généralement comprise entre 1 et 6 mois, par exemple :

- Traitement < 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;
- Traitement > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Dans le cadre de la prévention des récurrences, la durée du traitement est d'autant plus prolongée que les épisodes antérieurs ont été nombreux, sévères, qu'il existe des pathologies associées et des antécédents familiaux de troubles dépressifs.

Le traitement antidépresseur ne doit pas être interrompu lorsqu'il existe des symptômes résiduels. La persistance d'au moins deux symptômes dépressifs représente un facteur de risque de rechute qui justifie la poursuite du traitement tant que la rémission complète n'a pas été obtenue (2).

1.3. LA SEROTONINE DANS LA DEPRESSION

Parmi les neurotransmetteurs classiques qui paraissent jouer un rôle dans la physiopathologie des maladies dépressives humaines, la sérotonine figure en première ligne.

Les chercheurs ont montré que son métabolisme était diminué dans l'hippocampe, une région du cerveau jouant très vraisemblablement un rôle majeur dans la dépression.

En effet, les médicaments utilisés dans le traitement de l'anxiété et de la dépression touchent d'une manière significative cette transmission par la sérotonine.

Normalement, 80% de la sérotonine libérée dans la fente synaptique est récupérée par la cellule émettrice. En bloquant cette recapture, un antidépresseur va augmenter la concentration de sérotonine au niveau de la cellule réceptrice, et provoquer une facilitation de la transmission. La majorité des antidépresseurs agissent de cette façon. Mais d'autres pistes de recherche sont aujourd'hui explorées.

En effet, il faut noter que des antidépresseurs atypiques qui ont prouvé leur efficacité clinique tels que la miansérine, la mirtazapine, ou la tianeptine sont des antagonistes des récepteurs de la sérotonine.

Les récepteurs sérotonergiques sont classés en 7 familles principales, de 5HT1 à 5HT7, dont certaines contiennent divers sous-types.

Le nombre de récepteurs 5HT2 au niveau cortical est significativement augmenté chez les suicidés déprimés non traités, ce qui démontre l'existence d'un phénomène adaptatif à l'hypofonctionnement sérotoninergique.

En ce qui concerne les récepteurs 5HT2 on est aujourd'hui devant un paradoxe. La plupart des antidépresseurs diminuent le nombre des récepteurs 5HT2, et d'un autre côté de plus en plus d'arguments font penser que le blocage des 5HT2 a un effet antidépresseur (la miansérine, par exemple, est un antagoniste 5HT2).

Les résultats des études portant sur les effets des agonistes et antagonistes du 5HT2 illustrent ces contradictions. Ainsi des antagonistes et des agonistes de 5HT2 augmentent le nombre de récepteurs 5HT2. L'augmentation des 5HT2 par ces deux molécules qui devrait normalement avoir une action opposée, est liée à des mécanismes différents de mobilisation et d'expression de gènes.

Les récepteurs 5HT1A sont des autorécepteurs localisés sur les corps cellulaires sérotonergiques où leur rôle est essentiellement inhibiteur de l'activité électrique de ces neurones. Ils fixent la sérotonine quand sa concentration extracellulaire atteint une valeur seuil. La fixation hyperpolarise la membrane et donc inhibe la libération du neurotransmetteur et la propagation des messages nerveux par le neurone. L'activation de ces récepteurs par un agoniste exerce une influence inhibitrice sur la décharge des neurones sérotoninergiques. Ces récepteurs pourraient occuper une place importante dans l'efficacité des traitements antidépresseurs (159).

1.4. POURQUOI UN NOUVEL ANTIDEPRESSEUR ?

Si les antidépresseurs améliorent l'état des patients dans environ 70% des cas, ils n'entraînent une rémission complète de la maladie que chez 30 à 40% d'entre eux.

De plus, près d'un tiers des sujets traités résistent aux traitements existants (55).

Ainsi, une nouvelle thérapeutique, avec un mécanisme d'action différent permettra peut-être d'apporter une réponse et suscite beaucoup d'espoir pour ces patients.

Il est aujourd'hui reconnu que la facilitation synaptique et l'augmentation des niveaux et effets de la noradrénaline et de la sérotonine sont seulement une partie de l'explication de l'action des antidépresseurs.

L'hypothèse monoaminergique « pure » est trop restrictive, et la dépression ne peut pas simplement incriminer le dysfonctionnement du système monoaminergique. Elle reflète plutôt un dysfonctionnement complexe pas seulement des voies monoaminergiques mais aussi d'autres voies (96).

De plus, les antidépresseurs ne sont pas dénués d'effets secondaires, tels que les dysfonctionnements sexuels, les effets anticholinergiques, la somnolence, l'insomnie, et la prise de poids, qui rendent l'utilisation d'au moins certaines de ces molécules plutôt délicate, étant donné qu'elles compromettent la compliance du patient et réduisent l'efficacité de la molécule.

Malgré leur profil de sécurité amélioré, si on les compare aux médicaments de première génération (imipramine), la seconde génération d'antidépresseurs n'offre que peu d'avantages en terme d'efficacité, et il reste un besoin d'antidépresseurs qui ne nécessitent pas plusieurs semaines d'administration avant d'exprimer leur efficacité clinique. En effet, « l'hypothèse monoaminergique » n'explique pas le délai de 3 à 4 semaines nécessaire pour obtenir l'efficacité thérapeutique des IMAO, tricycliques, ISRS et ISRN (76).

Les antidépresseurs mettent en général plus de 6 semaines pour un effet maximal, malgré l'action pharmacologique rapide. Un tel délai peut provoquer la non-adhérence des patients et augmenter le risque de suicide précoce en début de traitement.

Ainsi, lorsque l'on considère le début de l'efficacité, il est important de distinguer le temps au bout duquel un effet bénéfique peut être observé, du temps pour obtenir une réponse maximale ou complète.

La non-compliance est un problème majeur des traitements antidépresseurs. Selon les études les taux d'adhérence au traitement atteignent tout juste 30 à 40% (94).

Les antidépresseurs améliorent généralement la qualité globale du sommeil mais les patients traités se plaignent souvent d'insomnie et d'autres troubles du sommeil qui peuvent être attribués à l'antidépresseur lui-même.

Malgré l'efficacité des antidépresseurs disponibles, les symptômes dépressifs résiduels et les rechutes sont communs.

Les nouveaux antidépresseurs devraient cibler les besoins suivants : améliorer la proportion de rémission, être bien tolérés et flexibles, permettant un ajustement des doses, avoir un spectre d'efficacité large impliquant les symptômes physiques, les troubles du sommeil, et enfin les troubles des rythmes circadiens (65). La figure 1 présente les différentes classes d'antidépresseurs ainsi que les effets indésirables qui leurs sont associés, et les bénéfices attendus de la nouvelle génération d'antidépresseurs. Ces antidépresseurs devront présenter un profil de tolérance favorable, un délai d'action réduit, traiter les patients résistants, et améliorer la qualité de la rémission (moins de symptômes résiduels et un risque réduit de rechute).

Un antidépresseur qui répondrait à ces demandes permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles, de raccourcir la durée de la maladie, avec une réduction conséquente des dépenses de santé, et conduirait à une issue favorable.

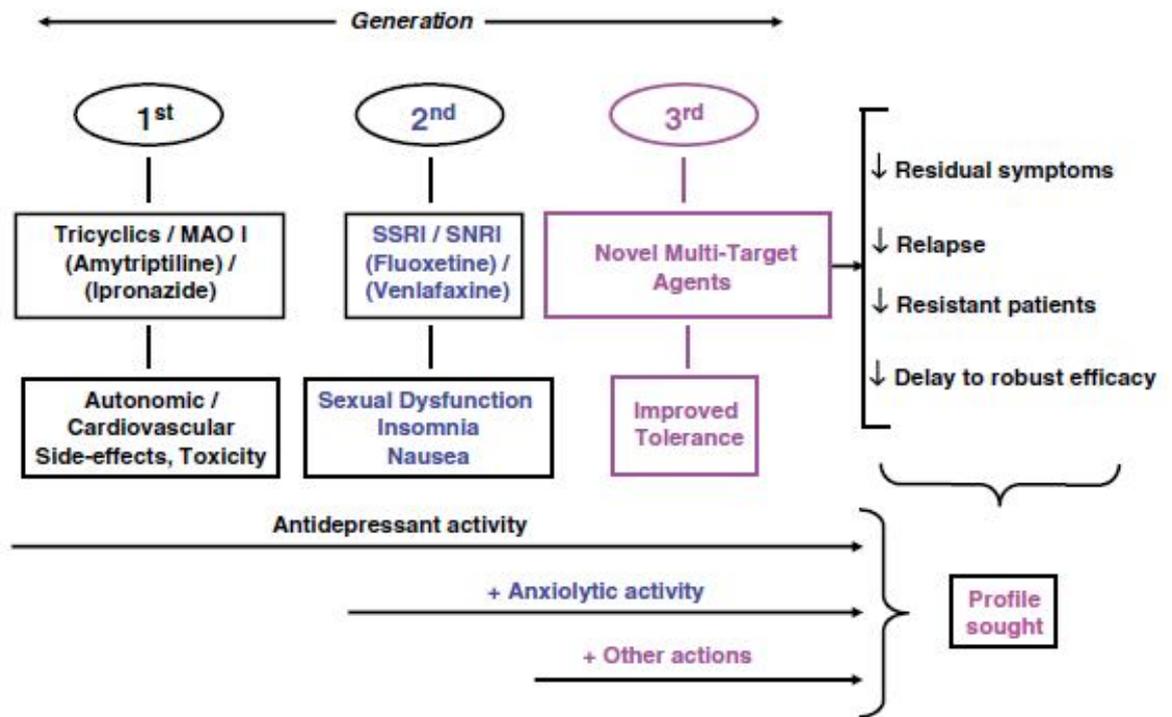


Figure 1 : Chronologie du développement des antidépresseurs et leurs principales caractéristiques (97)

2. LA MELATONINE

2.1. GENERALITES

2.1.1. Découverte et structure

La mélatonine ou N-acétyl 5-méthoxytryptamine (Figure 2) a été isolée de la glande pinéale de bovin par le dermatologue Aaron Lerner dès 1958.

Son aspect et le fait qu'elle éclaircisse la peau des grenouilles par contraction des mélanophores a conduit à nommer cette molécule mélatonine (du grec : hormone contractant les mélanophores).

La glande pinéale, ou épiphyse, contient deux types de cellules : les cellules gliales et les pinéalocytes, cellules produisant des indolamines (principalement la mélatonine) et des peptides.

La glande pinéale située chez l'Homme dans la partie haute du mésencéphale, constitue la source principale de mélatonine. Il existe d'autres sources secondaires comme la rétine, le tractus gastro-intestinal, les plaquettes, la moelle osseuse et probablement d'autres structures, mais dont la contribution systémique est insignifiante (88).

La mélatonine est un composé lipophile, de structure indolique, qui présente un poids moléculaire de 232,27 Da (83).

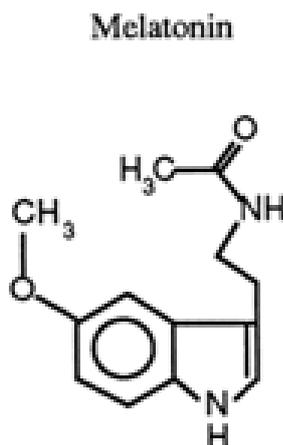


Figure 2 : Représentation chimique de la mélatonine (31)

2.1.2. Synthèse endogène de la mélatonine

La mélatonine est synthétisée à partir du tryptophane circulant qui est hydroxylé puis décarboxylé en 5-hydroxytryptamine ou sérotonine.

La sérotonine est convertie en mélatonine par un processus en deux étapes impliquant l'activité de deux enzymes :

- la sérotonine-N-acétyl transférase (AA-NAT), qui est l'enzyme limitante de la synthèse de la mélatonine,
- et l'hydroxyindole-O-méthyl transférase (HIOMT) (72).

La sérotonine est d'abord acétylée par l'arylalkylamine N-acétyltransférase (AA-NAT) pour donner la N-acétylsérotonine (NAS), elle-même méthylée par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) en N-acétyl 5-méthoxytryptamine ou mélatonine (Figure 3).

Cette synthèse à partir du tryptophane se déroule essentiellement dans la glande pinéale.

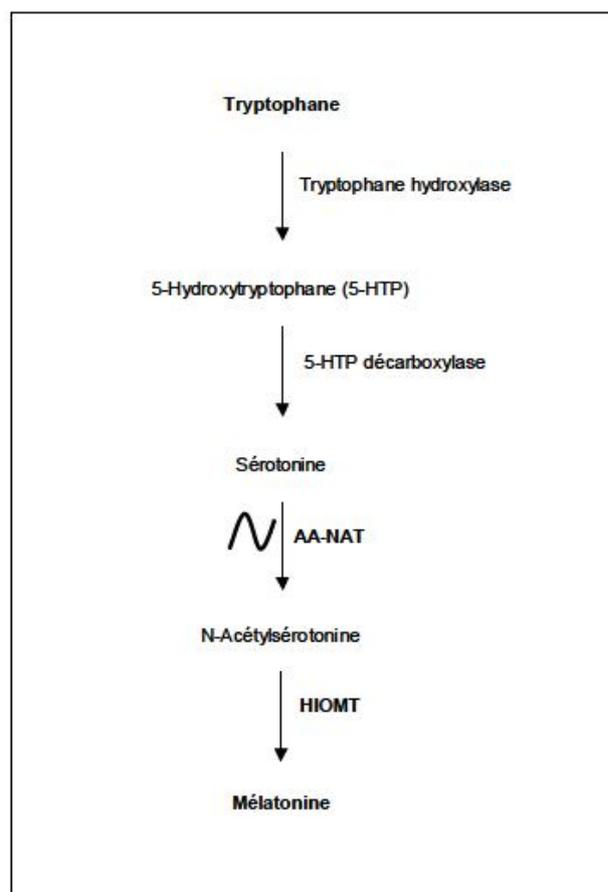


Figure 3 : Synthèse de la mélatonine (60)

AA-NAT: Arylalkylamine N-acétyltransférase; HIOMT: Hydroxyindole-O-méthyltransférase.

La synthèse de mélatonine se déroule la nuit chez tous les mammifères, et la durée de son pic de sécrétion est directement proportionnelle à la durée de la nuit (Figure 4).

La mélatonine présente un rythme de sécrétion nycthémerale, mais également saisonnier. La sécrétion de mélatonine possède deux caractéristiques importantes : son rythme est régulé chez les êtres vivants par la durée et l'intensité de l'exposition à la lumière (jour/nuit et saisons).

Cependant, chez les animaux nocturnes, la mélatonine est également sécrétée durant la période d'obscurité du cycle circadien, période durant laquelle ces animaux voient leurs activités augmentées.

Ainsi, la mélatonine n'est pas une hormone universelle inductrice de sommeil, elle agit plutôt comme un signal hormonal indiquant le temps de l'obscurité (50).

La durée de sa synthèse varie donc en fonction de la longueur des jours et des nuits, qui varie elle-même avec les saisons. C'est ainsi que la durée de sécrétion est plus courte en été et plus longue en hiver.

L'activité de l'AA-NAT est étroitement corrélée avec les oscillations des concentrations de mélatonine.

Par contre, l'activité de l'hydroxyindole-O-méthyltransférase ne varie pas de façon significative sur la période de 24H (156).

Le contrôle saisonnier de la synthèse de mélatonine s'effectue par un contrôle direct de la durée d'expression de l'AA-NAT pour ce qui est de la durée du pic de mélatonine, et de l'activité de l'HIOMT pour ce qui est de son amplitude (36).

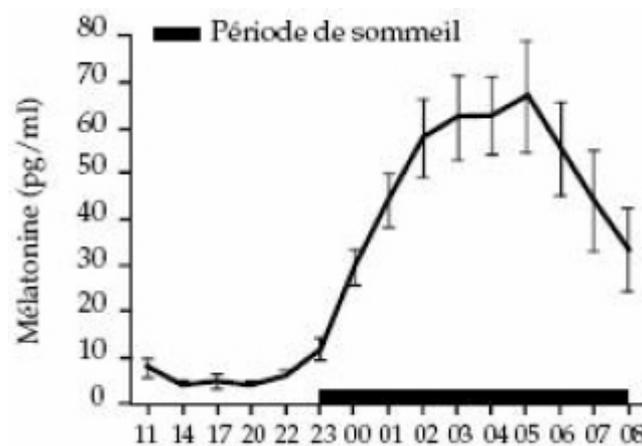


Figure 4 : Variation circadienne de la concentration plasmatique de mélatonine (141)

2.1.3. Métabolisme et pharmacocinétique de la mélatonine

2.1.3.1. Sécrétion

La mélatonine est une molécule très lipophile, ce qui facilite son passage à travers les membranes cellulaires. Une fois synthétisée, cette dernière est directement libérée, sans stockage, dans la circulation. Transportée par l'albumine, elle accède à divers fluides, tissus et compartiments cellulaires (salive, urine, liquide céphalorachidien, follicule pré ovulatoire, sperme, liquide amniotique et lait).

La mélatonine circulante est capable d'atteindre tous les tissus du corps y compris de traverser la barrière hémato-encéphalique pour modifier l'activité cérébrale.

Étant donné qu'aucun stockage dans la glande pinéale n'est possible, le profil de l'hormone plasmatique reflète fidèlement l'activité pinéale. La sécrétion se produit la nuit, les concentrations de mélatonine augmentent progressivement en fin de journée jusqu'à un pic de libération situé vers 1 h à 3h du matin pour décroître en deuxième partie de nuit, alors que les niveaux diurnes sont indétectables, ou bas.

Ce rythme nyctéméral affiche l'amplitude la plus marquée observée pour une hormone, plus marqué que le cortisol (15).

La mélatonine présente une demi-vie d'environ 20 minutes.

2.1.3.2. Catabolisme

Le catabolisme de la mélatonine s'effectue dans le foie, qui élimine plus de 90% de la mélatonine circulante.

La mélatonine est tout d'abord hydroxylée, puis éliminée dans les urines sous forme de sulfate (70-80%) et, dans une moindre proportion sous forme de glycuco-conjugué (5%). L'excrétion de 6-sulfatoxymélatonine urinaire est étroitement parallèle au profil de mélatonine plasmatique. Une petite partie de la mélatonine est transformée en acide 5-méthoxyindole-acétique. Environ 1% de la mélatonine est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

La voie du métabolisme de la mélatonine dans le cerveau est peu connue, mais elle pourrait comporter le clivage du noyau indole.

Les métabolites sont éliminés par les urines pour 70% et dans les fèces pour 20%.

2.1.3.3. Evolution de la synthèse de la mélatonine en fonction de l'âge

La mélatonine maternelle, qui traverse le placenta, est un des signaux maternels rythmiques capable de synchroniser l'horloge biologique fœtale.

Après maturation, la production rythmique de mélatonine atteint son plus haut niveau vers l'âge de 3 à 6 ans. Ensuite le pic nocturne baisse progressivement jusqu'à ce que les niveaux adultes soient atteints.

Entre 1 et 3 ans, la valeur moyenne de la concentration nocturne de mélatonine est d'environ 250 pg/mL, chez l'adolescent elle est d'environ 120 pg/mL, chez l'homme jeune d'environ 70 pg/mL et chez le vieillard d'environ 30 pg/mL (Figure 5).

Toutefois, la diminution est graduelle tout au long de la vie et la concentration journalière moyenne de la mélatonine plasmatique est de 7 pg/mL à tous les âges (148).

Une diminution de la production de mélatonine chez les personnes âgées est documentée dans la majorité des études (115).

Le profil de mélatonine plasmatique présente une grande hétérogénéité interindividuelle. Néanmoins, il est très reproductible d'un jour à l'autre chez le même sujet. Il représente une bonne évaluation de la sécrétion de mélatonine en l'absence d'anomalies rénales ou hépatique.

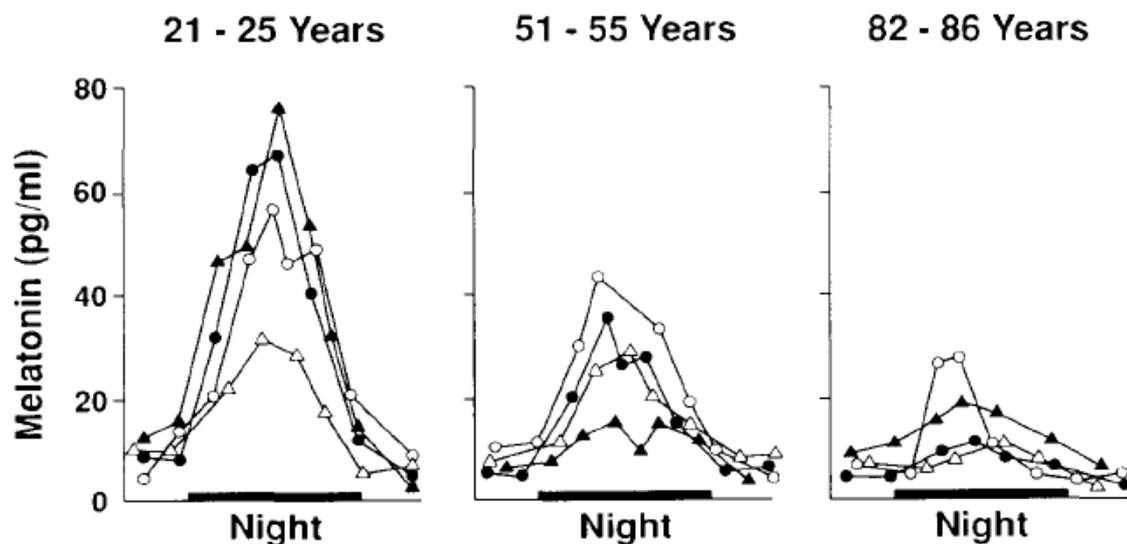


Figure 5 : Représentation des taux plasmatique de mélatonine durant le jour et la nuit chez trois groupes de sujets d'âges différents, n=4 (124)

2.2. RECEPTEURS DE LA MELATONINE

2.2.1. Localisation des récepteurs

Avant même d'avoir réussi à caractériser la nature des récepteurs de la mélatonine, de nombreuses équipes ont cherché à mettre en évidence leurs présences.

Dans ces études, les auteurs ont réalisé des autoradiographies avec de la mélatonine marquée à l'iode 125 ou la 2-iodo-mélatonine ce qui permettait ensuite de mettre en évidence les sites de fixation de la mélatonine.

Par ces méthodes, plus d'une centaine de structures cérébrales ont pu être détectées chez les mammifères mais avec une importante variabilité pour la localisation et le nombre de structures marquées entre espèces, pour la densité du marquage entre différentes structures chez une même espèce et entre différentes espèces pour une même structure (119).

Au total, seuls les noyaux suprachiasmatiques (NSC) et la *Pars tuberalis* apparaissent marqués de façon conservée entre les différentes espèces étudiées (60). L'autoradiographie *in vitro* a permis de localiser des récepteurs de haute affinité à la fois dans des sites neuronaux et dans quelques sites non neuronaux.

La 2-125I iodomélatonine, puissant agoniste du récepteur à la mélatonine, a une constante d'équilibre K_D supérieure à 100 picomolaires pour ces récepteurs (126).

La *pars tuberalis* hypophysaire, tissu neuroendocrine impliqué dans la régulation photopériodique de la prolactine, fait partie des sites non neuronaux où ont été retrouvés des récepteurs de haute affinité à la mélatonine. La *pars tuberalis* présente une haute densité de sites de fixation pour la 2-125I iodomélatonine, chez presque tous les mammifères étudiés jusqu'à présent, ce qui suggère que la *pars tuberalis* est un site d'action majeur de la neurohormone (35).

La distribution tissulaire, chez les humains, a principalement été étudiée au niveau du cerveau où les récepteurs sont présents dans différentes structures tels que les noyaux suprachiasmatiques, le cervelet, le cortex, l'hypothalamus et les artères cérébrales.

D'autre part, la distribution périphérique a été peu étudiée, bien que certains sites extra-cérébraux de fixation de la mélatonine aient été décrits dans différentes espèces (109).

2.2.2. Classification des récepteurs membranaires

Une première classification des sites récepteurs de la mélatonine, ML1 et ML2, initialement proposée par Dubocovich, était basée sur les différences cinétiques et pharmacologiques de fixation de la 2-125I-iodomélatonine avec chacun de ces récepteurs (39). Les récepteurs ML1 présentent une haute affinité pour la mélatonine (constante d'équilibre $K_D > 100$ picomolaires), alors que le site de liaison ML2 a une faible affinité pour la 2-125I iodomélatonine (K_D supérieur à 1 nanomolaire). Ce récepteur n'est pas couplé aux protéines G et ne présente pas de distribution spécifique dans le cerveau.

Le clonage du premier récepteur de haute affinité pour la mélatonine en 1994 a permis d'identifier trois types de récepteurs de mélatonine (MT1 et MT2 et Mel1c).

Un nouveau récepteur de mélatonine appelé MT3 a également été identifié.

L'apport du clonage a conduit à une nouvelle classification pour les récepteurs de la mélatonine.

Nous nous intéresserons aux récepteurs qui sont maintenant respectivement référencés comme les récepteurs MT1 et MT2. La nomenclature des récepteurs de la mélatonine a récemment été proposée par l'union internationale de pharmacologie (IUPHAR) (41).

Les récepteurs MT1 et MT2 sont des récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G de type inhibitrice. La stimulation du MT1 permet de diminuer la quantité d'AMPc produite par l'adénylate cyclase, le récepteur MT2 est également couplé à l'inhibition de l'adénylyl cyclase et, en plus, il provoque une diminution des taux de GMPc (12).

L'existence d'un nouveau récepteur de la mélatonine, MT3, a été imaginée lors de l'observation d'un site de fixation à la fois dans les tissus centraux et périphériques du hamster, avec un profil de fixation original et un échange de ligand avec une cinétique très rapide comparée à MT1 et MT2 (41). MT3 présente une cinétique d'association/dissociation de ces ligands identiques aux enzymes.

De plus, cet autre site de liaison de la mélatonine, MT3, a récemment été décrit chez un hamster comme l'homologue humain de la quinone réductase 2 (111). MT3 et la quinone réductase 2 montrent des propriétés hydrophobes, ils ne se comportent donc pas comme de véritables protéines de membrane. Le site MT3 n'est pas un récepteur couplé à une protéine G, mais correspond à un récepteur engageant une enzyme (119).

2.3. CONTROLE DE LA PRODUCTION DE MELATONINE

2.3.1. Voie rétino-hypothalamo-hypophysaire aboutissant à la libération de noradrénaline

Les noyaux supra chiasmatiques (NSC) contrôlent la libération de mélatonine pinéale par une voie multi synaptique. L'information lumineuse agit sur la rétine et est transmise par un trajet monosynaptique passant par les nerfs optiques et le chiasma optique pour aboutir aux noyaux supra-chiasmatiques en contact avec celui-ci (63).

Via le noyau para-ventriculaire puis la moelle épinière, ils transmettent le message à la glande pinéale par le ganglion cervical supérieur et les nerfs sympathiques (Figure 6).

Les projections du ganglion cervical supérieur libèrent la noradrénaline des pinéaloctes durant la nuit (123). La noradrénaline, libérée durant la nuit par les fibres sympathiques qui innervent la glande pinéale, stimule les récepteurs β -1 adrénergiques présents sur les pinéaloctes, entraînant l'activation de la voie de l'adénylate cyclase avec activation de la protéine kinase A (PKA) *via* l'AMPc (102). La PKA ne stimule pas la synthèse de l'AA-NAT qui est synthétisée tout au long de la journée par la glande pinéale mais assure une phosphorylation nocturne évitant sa dégradation et provoquant une augmentation des quantités de l'enzyme et donc de la mélatonine dans la circulation systémique (29).

Un tel entraînement est médié par le signal lumineux perçu par la rétine et relayé aux NSC par le système rétino-hypothalamique.

Le système rétino-hypothalamique affiche une connexion directe aux NSC à partir de photorécepteurs des cellules du ganglion rétinien qui mesure l'illumination. Contrairement aux voies visuelles des yeux et du cerveau, qui sont impliquées dans la formation de l'image et son traitement, la voie rétino-hypothalamique est dédiée à la transmission de l'information concernant la présence et l'intensité de la lumière.

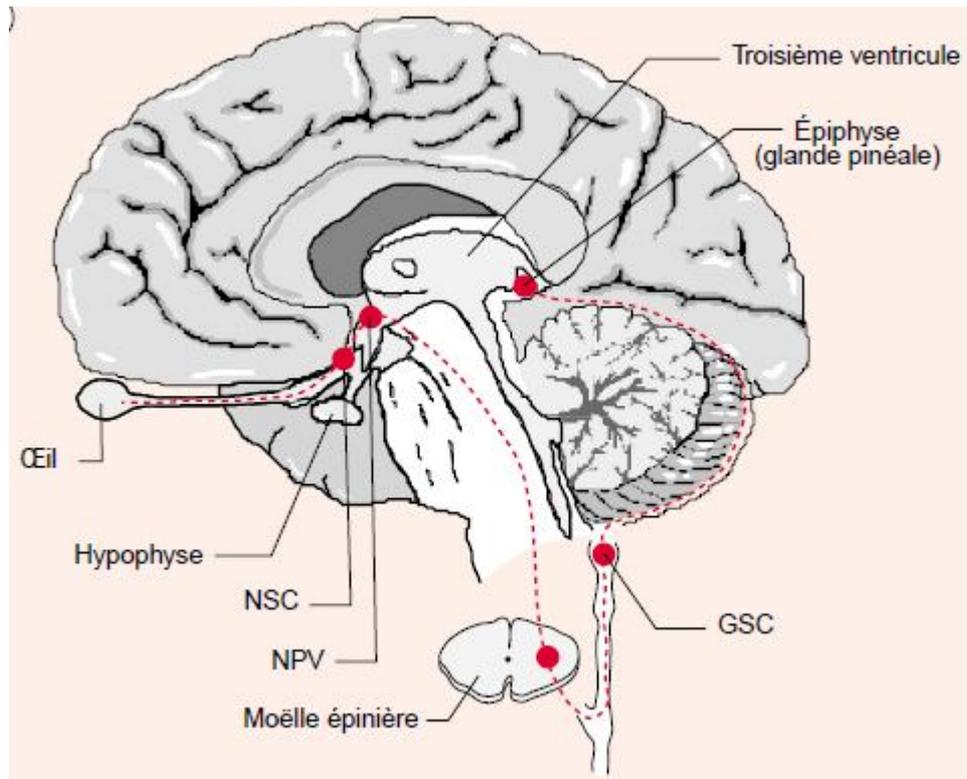


Figure 6 : Cheminement de l'information lumineuse de l'œil à la glande pinéale (24)

Le message lumineux est transformé en message électrique au niveau de la rétine, puis passe par les noyaux suprachiasmatiques (NSC), les noyaux paraventriculaires (NPV), les neurones sympathiques pré-ganglionnaires de la moelle épinière et le ganglion cervical supérieur (GCS) avant d'atteindre la glande pinéale où est produite la mélatonine.

2.3.2. Influence de la lumière sur la production de mélatonine

La lumière transmise à travers la rétine est le synchroniseur le plus important pour l'entraînement de l'horloge et par voie de conséquence pour un certain nombre de rythmes circadiens, y compris celui de la mélatonine.

La lumière agit sur la sécrétion de mélatonine différemment en fonction de l'heure d'exposition. Lorsque l'exposition a lieu la nuit au moment du pic de sécrétion (1h00-3h00), l'inhibition de la sécrétion de mélatonine est totale, et persiste pendant toute la durée d'exposition (141).

Une lumière artificielle d'intensité et de durée suffisante appliquée la nuit supprime la production de mélatonine. Une intensité lumineuse de 2000-2500 lux pendant 2H (de 02h00-04h00) supprime complètement la sécrétion de mélatonine, alors qu'une lumière domestique d'une intensité de 50-300 lux a un effet supprimeur modeste.

De plus, après une exposition à la lumière pendant plusieurs nuits consécutives, la sécrétion de mélatonine échappe à l'effet inhibiteur et se décale progressivement au matin (retard de phase) (29).

Une exposition à la lumière brillante pendant la nuit provoque une augmentation rapide du turn-over de la sérotonine, agissant ainsi avec un mécanisme similaire à celui d'un antidépresseur (1).

Nous avons vu que l'information lumineuse est transmise aux NSC *via* le tractus rétino-hypothalamique. Comme un créneau de lumière, une stimulation du tractus rétino-hypothalamique aura des effets sur l'organisme si cette stimulation est effectuée pendant la nuit et sera sans effet si elle est effectuée pendant le jour.

Une exposition à la lumière pendant la nuit aura pour conséquences l'apparition de retard de phase (stimulations en début de nuit) ou d'avance de phase (stimulations en fin de nuit) qui sont proportionnels à l'intensité lumineuse et à la durée d'exposition.

Ainsi, en fonction du moment de la stimulation, une CRP ("Courbe de réponse de phase") à une stimulation lumineuse peut être établie. La figure 7 présente un cas général mais il existe cependant de petites différences dans la forme exacte de la courbe entre les espèces (60).

L'exposition nocturne à la lumière a montré qu'elle affecte l'expression de gènes spécifiques dans les NSC comme les gènes d'horloge, tel que « période » (*per*). Le niveau d'expression de *per* à l'intérieur des cellules des NSC détermine la phase de l'horloge circadienne.

Ainsi, l'exposition à une lumière intense le soir provoque un retard de phase de l'horloge circadienne, alors qu'une exposition similaire en fin de nuit provoque une avance de phase.

Comme l'horloge des NSC contrôle la libération de la mélatonine pinéale, de tels changements de phase seront manifestés comme des changements dans le rythme de sécrétion de la mélatonine (144).

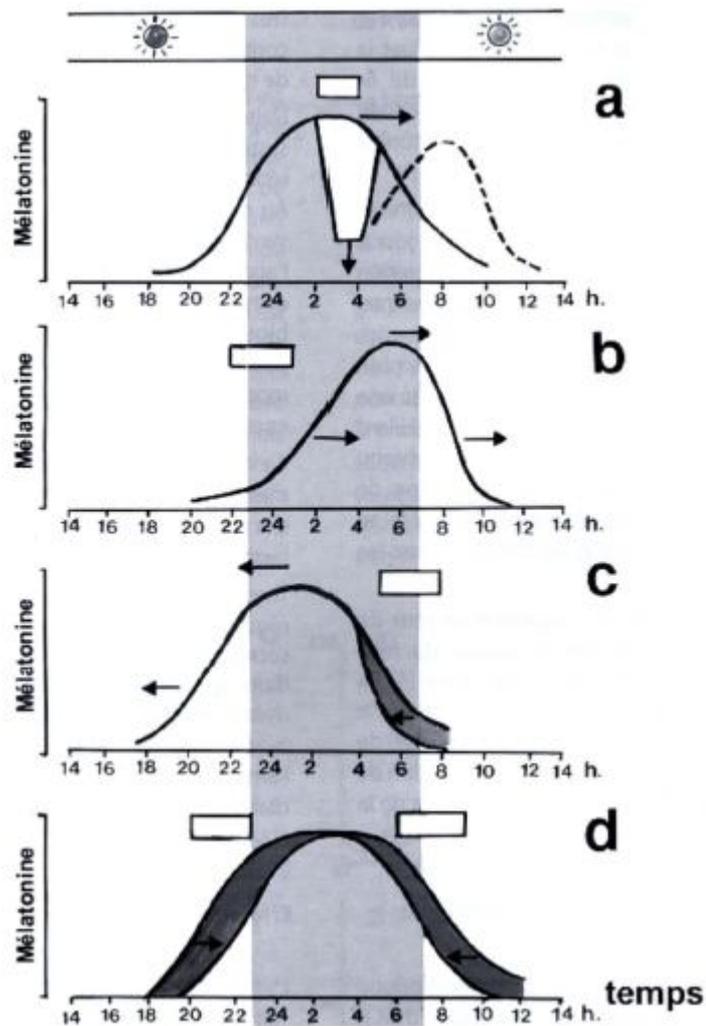


Figure 7 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine (28)

La bande grise représente l'obscurité, les bandes blanches la lumière.

Une exposition unique au milieu de la nuit inhibe le pic de sécrétion de la mélatonine (ligne continue).

Une exposition répétée chaque nuit dans les mêmes conditions provoque un décalage du pic sur le matin (ligne pointillée) (a).

Le profil plasmatique est retardé (b), avancé (c) ou rétréci (d) selon l'heure d'administration de la plage lumineuse.

2.3.3. Influence de la mélatonine exogène sur la sécrétion de mélatonine endogène

Alors que les NSC contrôlent clairement le rythme de sécrétion de la mélatonine, la mélatonine exerce un rétrocontrôle direct sur ceux-ci (144). Les sites de liaisons de la mélatonine ont été révélés à ce niveau et la mélatonine est capable d'altérer l'activité métabolique ou électrique des noyaux suprachiasmatiques.

En conséquence, les principaux rythmes (sommeil-veille, température, cortisol) contrôlés par le système circadien peuvent être manipulés. L'activité rythmique des neurones des noyaux suprachiasmatiques peut être inhibée et décalée dans le temps par la mélatonine. Cet effet de régulation est dépendant des récepteurs MT1 et MT2 (15).

Bien que le cycle lumière-obscurité soit le premier signal qui entraîne l'horloge circadienne aux cycles environnementaux, la mélatonine exogène a montré qu'elle pouvait entraîner l'horloge chez des individus sans perception de la lumière et avec des rythmes circadiens en libre cours.

L'existence d'une courbe de réponse de phase de la sécrétion de mélatonine pinéale à l'administration de mélatonine exogène (Figure 8) apporte un argument de l'effet de la mélatonine sur le cycle sommeil-veille.

Lorsque la mélatonine est administrée tard dans l'après-midi ou dans la soirée, une avance de phase du profil de mélatonine plasmatique est observée.

A l'inverse, un retard de phase se produit après l'administration de mélatonine du matin tôt jusqu'à midi. Un tel changement de phase a été obtenu avec un signal hormonal exogène unique de niveau identique à celui du pic physiologique nocturne de mélatonine (86).

Ainsi, la mélatonine administrée cinq à sept heures avant le début du sommeil aux patients avec un sommeil avec retard de phase est beaucoup plus efficace pour avancer le début du sommeil par comparaison à un placebo (141).

Pour élaborer les capacités de changements de phase de la mélatonine, une étude a été réalisée chez les non voyants. Chez ces individus, l'information lumière/obscurité manque pour atteindre le pacemaker circadien endogène.

Chez certains de ces individus, les rythmes circadiens (par exemple la mélatonine et la température corporelle) ne sont pas synchronisés avec l'environnement et le libre cours est habituellement d'une période supérieur à 24H.

Récemment il a été montré qu'une administration de mélatonine (0,5-10mg) peut entraîner le système circadien (rythmes du cortisol et de la mélatonine) chez des personnes aveugles en libre cours s'il est initié à un temps approprié en relation avec l'horloge interne (21). La mélatonine joue le rôle de « signal chimique de la nuit », ayant des effets globalement inverses à ceux de la lumière (87).

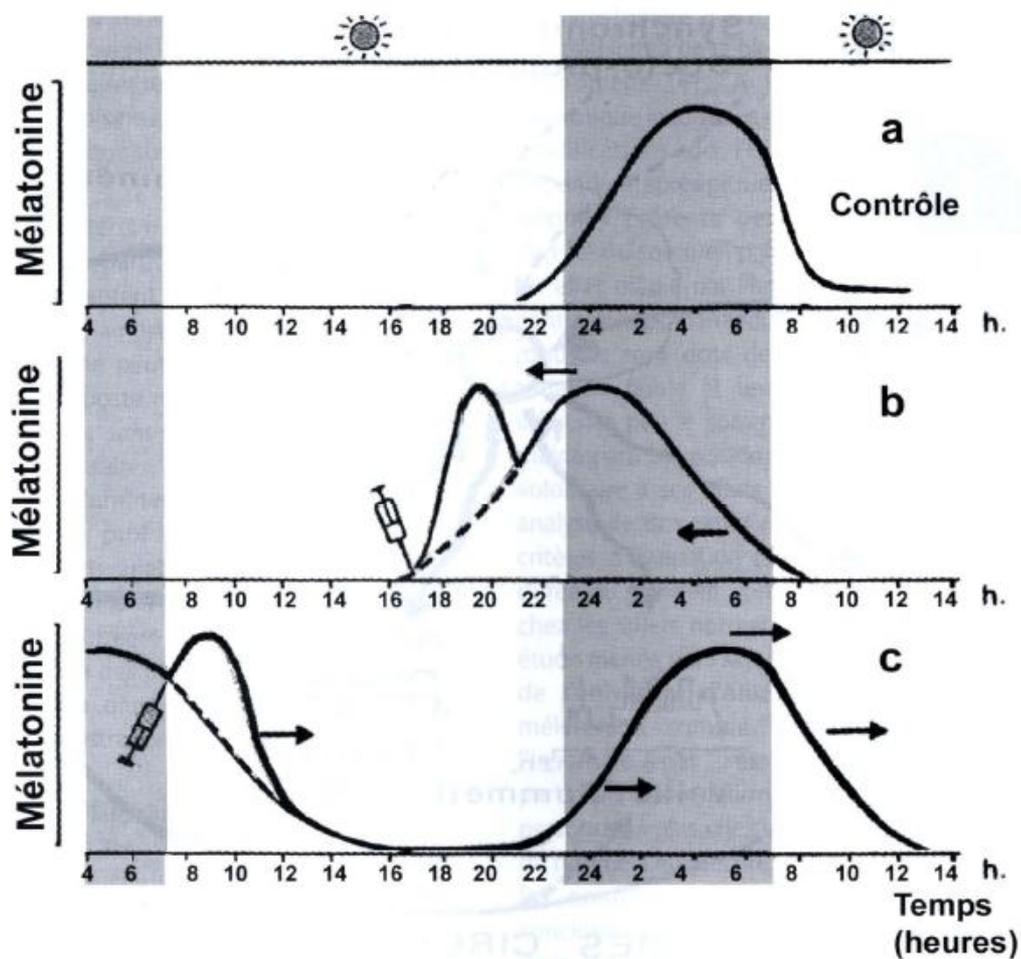


Figure 8 : Effet d'une perfusion de mélatonine sur la sécrétion endogène (28)

Contrôle (a). Le profil plasmatique présente une avance de phase après administration l'après-midi ou le soir (b), un retard de phase après administration le matin ou à midi (c).

2.4. MELATONINE ET RYTHME CIRCADIEN

2.4.1. Définition des rythmes circadiens et saisonniers- notion d'horloge biologique

En raison de la rotation de la terre sur son propre axe, tous les organismes vivants sont exposés à des changements quotidiens dans l'intensité de la lumière.

Par conséquent, au cours de l'évolution, les organismes ont développé des mécanismes d'horloge cellulaire sensible à la lumière et se sont adaptés en organisant leurs activités sur un cycle de 24H déterminé par le lever et le coucher du soleil.

Chez les humains et autres mammifères, les rythmes circadiens sont générés par une horloge interne ou *pacemaker*. Les rythmes biologiques sont des phénomènes périodiques entraînés par les facteurs externes appelés synchroniseurs ou agents donneurs de temps « *zeitgebers* » que sont les alternances de l'environnement comme la lumière et l'obscurité, la veille et le sommeil, les saisons (Figure 9).

Chez l'homme le cycle lumière/obscurité (la photopériode), suivant une périodicité de 24h, constitue l'un des synchroniseurs les plus puissants (1). La rythmicité intrinsèque de l'horloge endogène nécessite une synchronisation quotidienne aux 24H du jour par les signaux environnementaux.

Circadien vient du mot latin *circa*, proche de; et *dies*, jour, indiquant que le cycle se produit environ une fois par jour (134).

Ainsi, l'horloge biologique permet à l'organisme d'anticiper et de préparer les changements de l'environnement qui sont associés au jour et à la nuit (104).

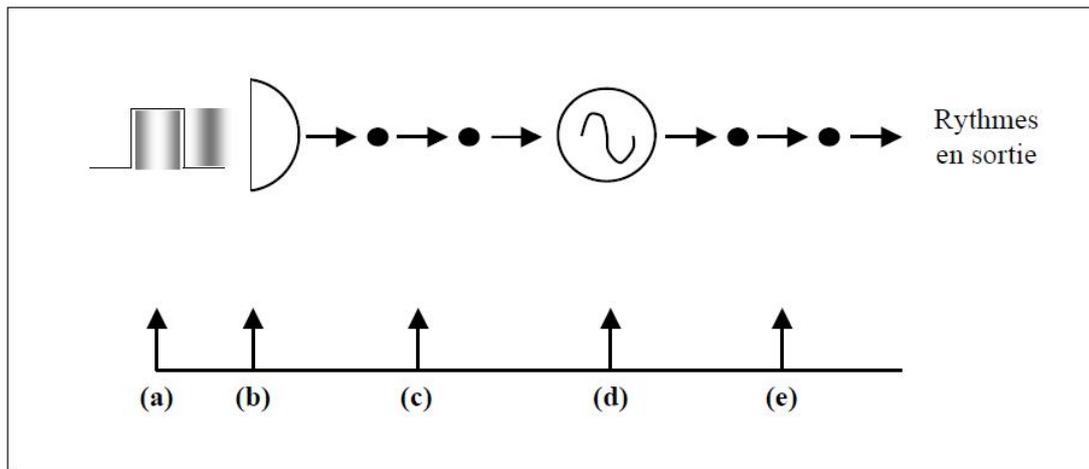


Figure 9 : Schématisation générale des propriétés d'une horloge (60)

a : correspond à la lumière ; b : à la rétine ; c : tractus rétino-hypothalamique ; d : noyau supra chiasmatique ; e : voies de sortie de l'horloge (sécrétions des NSC ou projections nerveuses).

Cette capacité des organismes à anticiper les variations de l'environnement est encore plus évidente sur une période non plus de 24 heures mais d'une année.

Pour se repérer dans le temps annuel, la plupart des animaux à physiologie saisonnière utilisent les variations de durée d'éclaircissement sur 24 heures.

En effet, cette durée est plus courte en hiver qu'en été ce qui permet de synchroniser la physiologie des animaux sur une période d'un an. Cette physiologie saisonnière permet la survie de l'espèce dans un environnement variable.

C'est ainsi qu'en hiver, il y a réduction à la fois de la disponibilité alimentaire et de la température environnante. L'animal doit donc être capable d'anticiper les variations climatiques et biotiques de son environnement et de s'y adapter.

De nombreux animaux doivent faire leur stock de graisse avant l'hiver, les oiseaux migrateurs doivent effectuer leur voyage pendant que les conditions climatiques le leur permettent. Avec la même finalité, la naissance des petits doit se dérouler pendant la période de l'année la plus favorable, c'est à dire, dans la majorité des cas, au printemps. Ces comportements peuvent être assimilés au trouble affectif saisonnier chez l'Homme que nous détaillerons par la suite.

En l'absence de signaux de l'environnement tel que la lumière arrivant à la rétine, un rythme circadien est maintenu avec une période soit légèrement plus courte soit plus longue que 24h (53). Sous de telles conditions l'organisme est dit « en libre cours », et l'activité, les cycles sommeil/veille vont graduellement ne plus être en phase avec le cycle de 24h jour/nuit.

Quand l'organisme est exposé à des cycles normaux de lumière de jour, le rythme circadien est entraîné par le cycle de 24h du soleil.

Chez les mammifères le mécanisme qui détermine l'organisation saisonnière ou journalière est construit autour de 3 composantes clés :

- des photorécepteurs qui enregistrent et transmettent les variations d'intensité lumineuse de l'environnement,
- une horloge qui génère des rythmes avec une période intrinsèque d'approximativement 24h, et capable d'être entraînée à exactement 24h en particulier par le cycle lumière/obscurité,
- et des effecteurs endocrines et neuroendocrines qui reçoivent des signaux de l'horloge et transmettent des informations circadiennes au reste de l'organisme *via* des voies nerveuses et/ou endocrines.

Le rythme de la mélatonine est ainsi un signal hormonal efférent de l'horloge qui peut être utilisé comme un médiateur circadien par les structures capables de le lire, c'est-à-dire les structures/organes possédant des récepteurs de mélatonine, soit dans le système nerveux central soit à la périphérie.

Par définition, les véritables horloges biologiques doivent tourner librement sous des conditions environnementales invariables, telles qu'une température et une obscurité constante. Les horloges circadiennes ont été identifiées chez pratiquement tous les organismes sensibles à la lumière des cyanobactéries aux humains (44).

2.4.2. Localisation de l'horloge

Chez l'homme, la principale horloge biologique (ou oscillateur, ou pacemaker) est constituée par les neurones des NSC de l'hypothalamus.

Les NSC sont des petites structures grises constituées d'environ 10 000 neurones situées dans l'hypothalamus au-dessus du chiasma optique, à la base du troisième ventricule.

Les NSC sont eux-mêmes le siège de rythmes circadiens parmi lesquels l'activité électrique, le métabolisme oxydatif ou encore les variations de synthèse de neuropeptides.

D'autres voies de sortie des NSC impliquent des cellules neuroendocrines du noyau paraventriculaire (NPV) qui régulent les hormones pituitaires, et des projections du NPV au système nerveux autonome.

Ainsi, le signal des NSC est transmis par des signaux hormonaux ou autonomes pour les organes périphériques principalement par le NPV. De cette façon, les NSC entraînent et maintiennent l'activité de nombreux oscillateurs circadiens dans les organes et les tissus périphériques (22).

Leur destruction chez l'animal de laboratoire entraîne la disparition de certains rythmes circadiens (mélatonine, température corporelle, rythme veille-sommeil), mais pas de tous les rythmes, ce qui suggère l'existence d'autres horloges.

Un certain nombre d'entre elles a été localisé dans de nombreuses régions du cerveau et dans des tissus périphériques comme le foie, le cœur, le rein, etc.

Ces horloges périphériques paraissent coordonnées, au moins pour certaines d'entre elles, par les NSC, mais la hiérarchisation du fonctionnement de ces horloges et leur interdépendance sont encore mal appréciées (62).

Les oscillateurs périphériques peuvent répondre à différents synchroniseurs autres que la lumière. De plus, il est maintenant bien démontré que des horloges endogènes multiples sont distribuées dans chaque organe et peut être dans chaque cellule de l'organisme. Ainsi, il peut être conclu que, sous des conditions normales, chaque organe possède son propre rythme circadien spécifique, qui est synchronisé par l'horloge interne des NSC et entraîné par des synchroniseurs spécifiques (104).

Les NSC formeraient ainsi l'horloge principale de l'organisme:

- synchronisable directement par le monde extérieur,
- génératrice de façon auto-entretenu d'une rythmicité tissulaire,
- et conductrice de ces informations à l'ensemble de l'organisme.

Chaque organe périphérique formerait quant à lui une horloge secondaire :

- synchronisable par voie nerveuse et/ou différents facteurs circulants, sous le contrôle de l'horloge principale,
- génératrice de façon auto-entretenu d'une rythmicité cellulaire,
- et conductrice de ces informations aux fonctions propres de chaque organe périphérique.

Ainsi, les organes périphériques présentent des horloges moléculaires, mais seuls les NSC forment une horloge tissulaire et jouent donc un rôle de « chef d'orchestre ».

2.4.3. Synchronisation de l'horloge

Deux grands groupes de facteurs interviennent sur la synchronisation des rythmes biologiques, les uns sont externes, de nature socio écologique et correspondent aux facteurs de l'environnement, les autres sont internes, d'origine endogène et correspondent à notre code génétique.

Un organisme dont l'horloge biologique fonctionne en résonance avec les facteurs de l'environnement est dit synchronisé.

2.4.3.1. La composante exogène

La composante exogène correspond aux différentes alternances de notre environnement : nuit-jour, veille-sommeil, chaud-froid, saisons, etc.

Ces facteurs de l'environnement, appelés synchroniseurs, donneurs de temps ou encore agents d'entraînement, ne créent pas les rythmes biologiques mais les calibrent sur 24 heures.

Les synchroniseurs prépondérants chez l'homme sont essentiellement de nature socio-écologique, comme les alternances lumière-obscurité et veille-sommeil (141).

2.4.3.2. La composante endogène

La composante endogène des rythmes biologiques d'un organisme est mise expérimentalement en évidence lorsque celui-ci est soustrait aux facteurs cycliques de l'environnement, comme lors d'expériences d'isolement dites hors du temps (laboratoires aménagés) : les rythmes circadiens persistent mais se mettent en libre cours par rapport aux facteurs de l'environnement (*free-running*), c'est-à-dire que la période est légèrement différente de 24 heures car elle n'est plus entraînée par les synchroniseurs de l'environnement (Figure 10).

Cette situation se retrouve également chez l'aveugle qui ne perçoit plus le signal synchroniseur de la lumière.

La composante endogène des rythmes biologiques est sous la dépendance de facteurs génétiques complexes.

L'importance des signaux non lumineux peut être démontrée par des expériences en libre cours, dans lesquelles un groupe de sujets est isolé des indices et des signaux de temps connus. Lorsque chaque sujet est isolé séparément des autres, le rythme circadien diffère de 24h et il diffère aussi d'un sujet à un l'autre (de 24,3 à 25,4h). Dans le groupe isolé, le rythme (par exemple le rythme sommeil/veille) diffère de 24h, mais il est identique pour tous les sujets du groupe (par exemple 24,8h). L'interaction sociale synchronise les rythmes des sujets vivant de façon fermée dans un groupe (153).

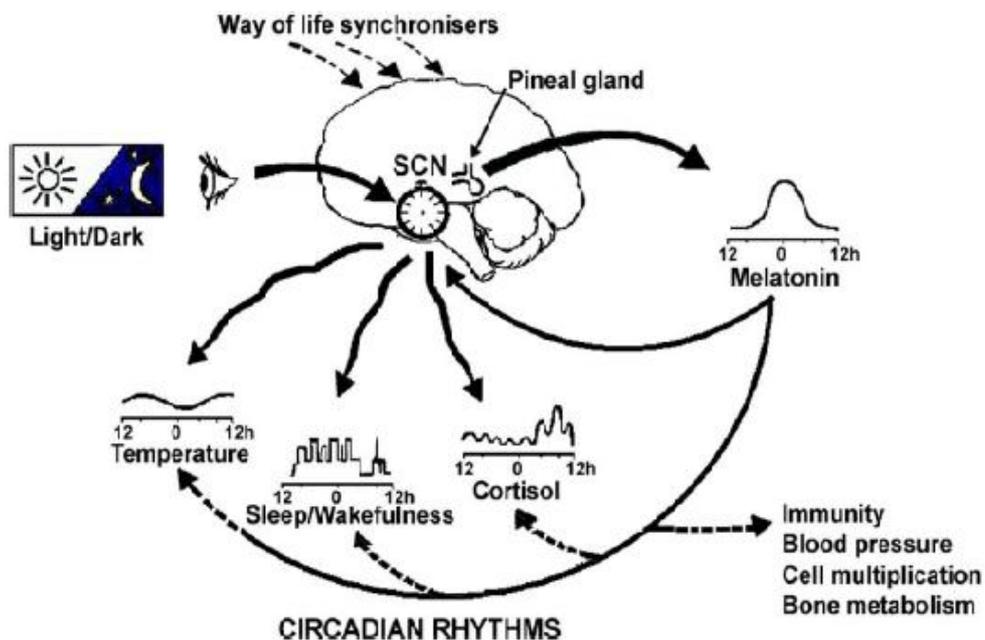


Figure 10 : La mélatonine, synchroniseur endogène (29)

2.4.3.3. Régulation moléculaire

La compréhension des bases moléculaires de la rythmicité circadienne a connu un formidable essor au cours de ces dix dernières années.

Une dizaine de gènes est impliquée dans la génération et la distribution des messages rythmiques et ceux-ci sont qualifiés de "gènes horloges".

Les produits de ces gènes forment des boucles d'auto-activation et d'auto-inhibition transcriptionnelles et traductionnelles permettant ainsi la formation de messages rythmiques sur une période d'environ 24h. Ces boucles sont hautement régulées tant au niveau transcriptionnel qu'au niveau post-traductionnel.

D'autres gènes, les "gènes contrôlés par l'horloge», ont une transcription dépendante des gènes horloges et forment la voie de sortie des messages rythmiques. Les gènes horloges et ceux contrôlés par l'horloge sont exprimés aussi bien au sein de l'horloge principale que sont les NSC qu'en périphérie (54).

La rythmicité endogène du pacemaker hypothalamique dépend alors de la régulation génétique impliquant une série de gènes d'horloge : trois gènes de Période (Per1, Per2, Per3), deux gènes Cryptochrome (Cry1 et Cry2) et deux autres gènes codant pour des facteurs de transcription (Clock et Bmal1). Tous travaillant en intercalant des boucles de rétrocontrôle positive et négative pour produire des oscillations de 24h.

Peu après la découverte de la rythmicité endogène de l'horloge circadienne hypothalamique des mammifères, sous la dépendance de l'expression auto-entretenu des gènes d'horloge, il a été rapporté que les gènes d'horloges sont également exprimés d'une manière circadienne dans les structures périphériques et centrales incluant la rétine et la glande pinéale.

Les gènes d'horloges Per 1, Per3, Cry2 et Cry1 sont exprimés dans la glande pinéale et leur transcription est augmentée durant la nuit.

Le rôle des gènes d'horloge Per1, Per2, Clock et Bmal1 dans la physiologie pinéale des mammifères est encore inconnu.

Plusieurs expériences sont nécessaires pour savoir si la glande pinéale contient d'autres composés qui travaillent pour l'horloge et pour déterminer comment ces gènes sont régulés (136).

2.4.4. Désynchronisation de l'horloge

Lorsque l'horloge biologique n'est plus en phase avec les signaux de l'environnement, il en résulte un dysfonctionnement de l'horloge conduisant à une désynchronisation de l'organisme. Ce dysfonctionnement est lié au fait que les synchroniseurs qui entraînent (calibrent) les rythmes circadiens sur 24 heures ne jouent plus leurs rôles.

Cette désynchronisation est donc l'expression des modifications de la synchronisation normale du sujet, c'est-à-dire de la dissociation temporelle du fonctionnement de l'horloge biologique de celui de l'horloge astronomique (notre montre).

La perception des synchroniseurs est altérée dans un certain nombre de conditions soit parce qu'ils sont supprimés (expérience d'isolement...), soit parce qu'ils sont manipulés (vols transméridiens, travail posté, travail de nuit...), soit parce qu'ils ne sont plus du tout perçus (cécité).

La désynchronisation liée à la perturbation de la perception correcte de l'environnement est dite externe, alors qu'elle est dite interne si elle n'est pas liée à l'environnement mais à un dysfonctionnement propre de l'horloge sans lien évident avec l'environnement. Quelle qu'en soit l'origine, la désynchronisation se manifeste par des symptômes cliniques tels que fatigue persistante, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, troubles de l'appétit, etc. (153).

Le décalage horaire (*jet lag*) en est un exemple sur le plan clinique et une des premières applications sur le plan thérapeutique de la mélatonine comme nous le verrons ultérieurement.

2.4.5. Désynchronisation de l'horloge biologique : Conséquences somatiques

Nous allons maintenant illustrer la désynchronisation de l'horloge par deux troubles psychiques : le trouble affectif saisonnier et la dépression, pour lesquels l'implication de la mélatonine et/ou les effets bénéfiques d'une administration exogène de l'hormone, sont souvent discutés.

2.4.5.1. Mélatonine et trouble affectif saisonnier (TAS)

Des fluctuations saisonnières de l'humeur sont décrites dans la population générale, avec une aggravation hivernale et une amélioration estivale, ce qui suggère l'existence d'un spectre saisonnier de l'humeur variant du normal au pathologique, et dont le trouble affectif saisonnier (TAS) serait une des formes extrêmes.

La dépression saisonnière ou trouble affectif saisonnier, a été décrite pour la première fois dans les années 1980 par le professeur Rosenthal et son équipe (128).

La dépression saisonnière est une pathologie de l'humeur qui survient de manière récurrente en hiver lorsque la photopériode est la plus courte et qui s'amende au printemps ou en été. Elle affecte 1 à 3 % des patients dans les régions au climat tempéré et, bien que non confirmée par tous les auteurs, elle augmentera avec les latitudes du nord (27).

La tristesse, l'anxiété, l'irritabilité, la diminution de l'activité, ainsi que les troubles de la concentration, de la libido et du sommeil, caractérisent les épisodes dépressifs.

Les patients souffrant de troubles affectifs saisonniers présentent aussi des symptômes de dépression « atypique », c'est-à-dire associant une augmentation de la quantité de sommeil, une augmentation de l'appétit accompagnée d'une prise de poids, ainsi qu'une appétence pour les aliments sucrés (84).

Le trouble affectif saisonnier (TAS) illustre comment une altération entre le cycle externe lumière-obscurité (la photopériode) et les rythmes circadiens pourraient conduire à un trouble dépressif. La plupart des patients TAS deviennent dépressifs en hiver en raison de l'aube plus tardive, qui conduit nos rythmes circadiens à se retarder.

Le lien entre une sécrétion anormale de mélatonine et le TAS n'a pas encore été fermement établi. Il a été proposé que la plupart des patients avec un TAS deviennent dépressifs en automne/hiver au moins en partie en raison d'un retard de phase dans les rythmes circadiens en relation avec le cycle sommeil/veille (hypothèse de changement de phase).

Ainsi une avance de phase corrective pourrait être utilisée en reliant le rythme endogène avec le cycle sommeil-veille.

En utilisant le début de la sécrétion de mélatonine en lumière faible (DLMO : dim light melatonin onset, qui correspond au début de la production de mélatonine en lumière faible) comme marqueur, il a été rapporté que la plupart des patients TAS sont véritablement en retard de phase et que la lumière brillante programmée le matin provoque une avance de phase, alors que la lumière brillante programmée dans la soirée provoque un retard de phase du DLMO.

De cette façon, chez les patients TAS, l'exposition à la lumière brillante le matin a fait preuve d'un pouvoir antidépresseur plus fort que l'exposition à un autre moment de la journée.

Pour résoudre ces controverses, Lewy et coll. ont montré que le patient prototypique TAS est en retard de phase, alors qu'un sous groupe moins défini pourrait être en avance de phase, suggérant que le moment de la thérapie par la lumière ou l'administration de mélatonine pourrait avoir besoin d'être ajusté à chaque groupe pour obtenir le changement approprié des rythmes endogènes et obtenir les effets thérapeutiques désirés (87).

Chez les patients présentant une dépression saisonnière, la durée de sécrétion nocturne de mélatonine est plus longue qu'en été alors qu'il n'existe pas de telles variations saisonnières chez les patients indemnes de dépression saisonnière.

Cette augmentation de la quantité sécrétée résulte d'un retard d'environ deux heures à la chute de sécrétion de mélatonine normalement observée au petit matin.

Ces résultats suggèrent qu'il existe un signal biologique de changement de saison chez les patients qui présentent une dépression saisonnière qui n'existe pas chez les patients indemnes de cette pathologie (15).

Sous les latitudes tempérées (40-50°N), les données sur l'influence de la photopériode ne sont pas claires. La réponse à ces changements saisonniers serait abolie par l'éclairage artificiel moderne : aucune différence été-hiver pour les profils de mélatonine, cortisol, thyrotropine et température rectale n'est observée chez les hommes exposés à la fois à une lumière naturelle et artificielle dans un environnement urbain (149).

Le traitement du TAS est semblable à celui des autres formes de troubles affectifs, si ce n'est que la photothérapie par lumière vive est recommandée en première intention (153).

La photothérapie consiste à exposer le patient à une lumière du spectre visible d'une intensité comprise entre 2500 et 10 000 lux pendant 30 à 90 minutes, quotidiennement, à l'approche du réveil.

La photothérapie matinale s'est avérée supérieure au schéma thérapeutique vespéral.

Les taux de réponse à la photothérapie sont d'environ 80 % dans des populations sélectionnées de patients, les symptômes dépressifs atypiques étant le meilleur facteur prédictif d'évolution thérapeutique favorable (1).

De façon identique au traitement antidépresseur, il faut généralement 2 à 4 semaines avant d'obtenir des effets bénéfiques sur l'humeur.

Pour obtenir une réponse stable le traitement doit être maintenu un certain temps, parfois l'hiver tout entier.

La durée optimale du traitement est encore mal connue.

Des études récentes ont mis en évidence que certaines longueurs d'onde de lumière, notamment celles du spectre bleu (446-477nm), sont plus efficaces que d'autres pour obtenir une réponse antidépressive (48).

Bien que la photothérapie soit un traitement efficace du TAS et puisse agir sur des rythmes biologiques, l'effet bénéfique de ce traitement ne semble pas apporté par des changements de la rythmicité circadienne de la mélatonine (25).

Ainsi, les liens entre des rythmes normaux ou exagérés de mélatonine et le TAS ne sont pas encore élucidés et de nombreuses questions demeurent.

2.4.5.2. Mélatonine et dépression

Les anomalies circadiennes pourraient occuper une place importante dans la physiopathologie de la dépression et pourraient aussi déterminer la réponse au traitement (53).

Des altérations des rythmes biologiques sont mises en évidence depuis de nombreuses années dans les troubles de l'humeur, qu'il s'agisse des formes unipolaires ou bipolaires de la dépression, ou du trouble affectif saisonnier (84).

Ainsi, l'insomnie d'endormissement avec somnolence diurne ou l'amélioration vespérale de l'humeur constituent même des critères diagnostiques de l'épisode dépressif.

La plupart des patients souffrant de dépression se plaignent de troubles du sommeil, avec une diminution de son efficacité, une augmentation des réveils et essentiellement des réveils précoces.

La plupart des scores évaluant la sévérité de la dépression se concentrent sur l'insomnie ou la réduction du temps de sommeil total.

Bien que certaines études montrent la persistance des anomalies d'architecture du sommeil même durant la phase de rémission, l'amélioration de l'état clinique ou la rechute sont précédées par des modifications du sommeil.

L'effet antidépresseur le plus rapide connu à ce jour n'est pas pharmacologique : c'est la privation totale de sommeil ou une privation de sommeil pendant la seconde partie de la nuit.

La privation de sommeil classique consiste en l'absence de tout endormissement durant 40 heures, et ce au cours d'une hospitalisation. Elle est suivie d'une amélioration rapide de la symptomatologie dépressive chez près de 60 % des sujets, et ce dès le lendemain matin.

Parmi tous les types de traitements antidépresseurs disponibles, la privation de sommeil aiguë présente les résultats les plus rapides (76).

La limitation principale, cependant, est la nature passagère de l'effet, puisque la majorité des patients améliorés éprouve une rechute et ce dès le deuxième jour suivant la privation de sommeil.

Cette amélioration semble spécifique aux troubles de l'humeur, et peu probablement liée à un effet placebo ou à la rassurance, puisqu'elle est sans effet sur la symptomatologie anxieuse, qu'elle pourrait même aggraver.

La privation de sommeil n'est pas utilisée en pratique clinique courante (130).

Différentes modifications de la libération de mélatonine ont été décrites au cours de la dépression non saisonnière, uni ou bipolaire : modification de la quantité de mélatonine sécrétée, existence de pics de sécrétion diurnes, avance de phase du pic de sécrétion nocturne.

Des études sont en faveur d'une baisse de la sécrétion de mélatonine alors que d'autres ne mettent pas en évidence de modification, voire sont en faveur d'une augmentation de la sécrétion de mélatonine au cours de la dépression (33).

Ces résultats contradictoires pourraient être dus aux différences existant entre les études en termes d'âge, de saison, de type de dépression, de traitements associés, d'hospitalisation (91).

La synthèse de ces travaux est cependant en faveur de l'existence d'une désorganisation de la rythmicité de la sécrétion de mélatonine au cours des troubles de l'humeur.

Il reste donc difficile à établir, comme pour les autres rythmes biologiques, si les anomalies de sécrétion de la mélatonine sont un facteur causal dans la cascade physiopathologique des troubles de l'humeur, ou si elles ne sont qu'un épiphénomène. En effet, elles pourraient éventuellement être liées à d'autres anomalies survenant au cours de la dépression comme les modifications du rythme veille-sommeil ou les anomalies de la neurotransmission.

La diminution de la transmission monoaminergique (sérotonine, noradrénaline), qui contrôle la synthèse et la libération de mélatonine, peut également rendre compte des modifications de la rythmicité de la mélatonine.

Le déficit en sérotonine pourrait expliquer une baisse de la synthèse ; le déficit noradrénergique pourrait expliquer une moindre libération.

Certains postulent qu'une perturbation de la rythmicité biologique endogène sous-tendue par une susceptibilité génétique, pourrait constituer un facteur de vulnérabilité empêchant l'adaptation de l'individu aux changements environnementaux, et provoquant une désynchronisation conduisant à un épuisement psychique du sujet (114).

Dans ce scénario, les altérations de la mélatonine auraient un rôle essentiel tant cette neuro-hormone est essentielle dans la synchronisation des rythmes biologiques.

Ainsi, une altération du rythme de la mélatonine est associée à des variations des rythmes de cortisol, de température et de rythme veille-sommeil voire des rythmes circadiens des principaux neurotransmetteurs.

Toutes ces données, même si elles sont encore partielles ou controversées, pointent l'intérêt potentiel de la modulation des voies de la mélatonine dans le traitement de la dépression.

Cette modulation peut être indirecte par les traitements actuels de la dépression (43).

La modulation directe du système mélatoninergique pourrait également s'avérer pertinente. En effet, des arguments laissent penser que la manipulation des rythmes biologiques constitue une approche pour l'amélioration du sommeil, de la vigilance et des performances, éléments importants dans l'émergence des troubles de l'humeur (38).

De ce point de vue, la mélatonine pourrait jouer un rôle de synchronisation grâce à ses propriétés de « chronobiotique ».

Le retentissement sur l'humeur de ces événements de désynchronisation a conduit à émettre l'hypothèse que des anomalies de la libération de mélatonine et de sa rythmicité pourraient être impliquées dans la physiopathologie des troubles de l'humeur, en particulier la dépression (15).

Les concepts chronobiologiques soulignent le rôle important des synchroniseurs dans la stabilisation de phase, la lumière étant le plus important.

Cependant, les périodes d'obscurité (et de repos), la régularité des repas et des rythmes sociaux et l'utilisation de la mélatonine ou de ses analogues doivent être également considérés.

Les avancées en chronobiologie continuent à contribuer au développement de médicaments nouveaux dans les troubles affectifs (153).

Étant donné les perturbations largement répandues des rythmes circadiens dans les troubles dépressifs d'un côté, et les propriétés chronobiotiques de la mélatonine de l'autre, il était logique de s'attendre à ce que la mélatonine affiche des bénéfices cliniques potentiels dans la dépression.

2.5. MELATONINE: APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

2.5.1. L'insomnie

Dans les désordres circadiens du sommeil, le cycle veille-sommeil est décalé par rapport au système circadien de l'individu ou par rapport à l'environnement alors que les mécanismes du sommeil ne sont pas du tout altérés.

C'est pourquoi il y a lieu de différencier les molécules qui ont des propriétés chronobiotiques, c'est-à-dire qui recalent l'horloge, de celles qui sont de simples hypnotiques.

La différence essentielle étant qu'un chronobiotique agit sur le sommeil en avançant la phase du cycle veille-sommeil pour que ce dernier s'installe plus tôt, tandis qu'un hypnotique induira le sommeil sans aucune action sur le système circadien. C'est la raison pour laquelle les désordres circadiens du sommeil répondent mal au traitement par les hypnotiques qui interviennent sur le sommeil lui-même.

Un agent physique (lumière) ou une molécule (chronobiotique) pouvant agir comme signal au niveau du tractus rétino-hypothalamique sur l'horloge sont considérés comme des agents de resynchronisation, s'ils sont capables de modifier la phase d'un rythme circadien en l'avançant ou en la retardant (141).

Des études ont rapporté les effets bénéfiques de la mélatonine pour le traitement de certaines insomnies. En effet, l'administration pharmacologique de mélatonine réduit le temps de latence à l'endormissement.

L'effet le plus cohérent supporté par une méta-analyse est que la latence d'endormissement est plus courte après administration de mélatonine même à des doses faibles (19). D'un autre côté, la consolidation du sommeil ou l'efficacité du sommeil n'a pas été affectée par l'administration de mélatonine pendant la nuit, alors que, si la mélatonine est administrée durant le jour, une amélioration de l'efficacité du sommeil peut être trouvée.

Des données récentes d'un protocole de désynchronisation forcée, où la mélatonine a été administrée à de jeunes adultes sains à travers un large échantillon de phases circadiennes, confirme que la mélatonine exogène peut uniquement augmenter l'efficacité du sommeil si elle est administrée en dehors de la fenêtre de temps de sa production normale (21).

Deux études récentes soutiennent l'hypothèse que la mélatonine exogène atténue le signal de promotion de l'éveil du pacemaker endogène circadien, permettant l'augmentation de l'efficacité du sommeil pour des phases circadiennes correspondant à un épisode habituel d'éveil.

Malheureusement, le potentiel thérapeutique de la mélatonine a été difficile à mesurer dans les essais cliniques, probablement en raison de l'action non spécifique de celle-ci et à ses propriétés pharmacocinétiques non favorables (demi-vie, biodisponibilité) lorsqu'elle est administrée par voie orale (144).

Le premier agoniste de la mélatonine, le Circadin® (comprimés dosés à 2 mg), est disponible en France depuis juin 2008. Il est indiqué dans le traitement de l'insomnie primaire, chez les patients de plus de 55 ans.

2.5.2. Le décalage horaire

Une des premières applications de la mélatonine qui utilise ses propriétés chronobiotiques était pour soulager les effets perceptibles du décalage horaire (*jet lag*). Les personnes ayant effectué un voyage trans-méridien peuvent présenter des troubles du sommeil. Les symptômes apparaissent en raison de la désynchronisation entre l'horloge interne, qui continue initialement à tourner au rythme qu'elle avait dans la région de départ, et le nouvel environnement, avec tous ces repères horaires (135).

Dans ce cas, leur horloge interne n'est pas en phase avec le nouvel environnement et aura besoin de quelques jours pour être resynchronisée.

De même, dans les conditions de travail s'accompagnant d'une inversion ou de modifications importantes des horaires de la vie sociale comme dans le travail posté ou le travail de nuit, l'horloge biologique n'est plus en phase avec son environnement ce qui entraîne des troubles de l'organisme.

En conclusion de cette partie il faut souligner le caractère atypique de l'hormone épiphysaire. La mélatonine est l'agent donneur de temps de notre organisme auquel elle apporte la notion du jour et de la nuit. La perturbation de sa sécrétion témoigne d'une désynchronisation de l'horloge biologique avec l'environnement, d'où l'intérêt de rechercher les effets de l'hormone dans les situations s'accompagnant de ce type de désynchronisation externe : cécité, *jet lag*, travail posté, travail de nuit, dépression ... et d'essayer d'y remédier par l'administration de l'hormone (6).

À ce titre, son administration se fait préférentiellement le soir chez les sujets souffrant de trouble affectif saisonnier, afin d'entraîner une avance de phase chez ces patients.

Si les modélisations animales montrent des résultats prometteurs, les travaux cliniques préliminaires chez l'homme ont des résultats divergents quant à l'efficacité de la mélatonine dans le trouble affectif saisonnier, certains montrant des résultats positifs, d'autres négatifs. Les liens exacts entre l'amélioration des troubles du sommeil par la mélatonine et l'amélioration du reste de la symptomatologie dépressive restent cependant à explorer (34).

3. L'AGOMELATINE

Nous allons maintenant nous intéresser à l'agomélatine, dont nous ferons une description globale, puis nous verrons les études précliniques et cliniques dont a fait l'objet ce nouvel antidépresseur.

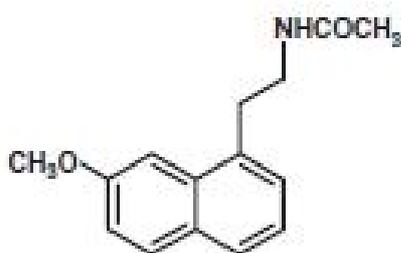
3.1. DESCRIPTION DE LA MOLECULE

3.1.1. Caractéristique de la liaison ligand-récepteur

L'agomélatine, (S 20098; N [2-(7-methoxy-1-naphthyl)- ethyl] acetamide), un analogue naphthalénique de la mélatonine (Figure 11) est à la fois un agoniste puissant et sélectif des récepteurs mélatoninergiques humains MT1 et MT2 et un antagoniste compétitif sélectif vis-à-vis des récepteurs à la sérotonine de type 2C (5HT2C).

Comparé à la mélatonine, l'agomélatine présente une demi-vie plus longue et une affinité plus importante pour les récepteurs de mélatonine MT1 et MT2 à la fois dans les NSC et dans d'autres aires du cerveau (131).

Des investigations concernant l'action de l'agomélatine sur plus de 80 récepteurs et enzymes ont révélé une affinité négligeable ($IC_{50} > 10^{-5}$ M) pour toutes les cibles potentielles, excepté : MT1 ($KI = 0,1$ nM) ; MT2 ($KI = 0,12$ nM) (7) ; et 5HT2c ($IC_{50} : 6 \cdot 10^{-7}$ M) (100).



AGOMELATINE

Figure 11 : représentation chimique de l'agomélatine (99)

3.1.2. Métabolisme de l'agomélatine

L'agomélatine est rapidement absorbée par voie orale et métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 1A2 et les isoenzymes 2C9, avec des métabolites excrétés de façon prédominante par les urines (14). La demi-vie moyenne de l'agomélatine est de 2,3 heures.

L'administration concomitante de composés métabolisés par le 1A2, comme la fluvoxamine, un inhibiteur puissant du système d'isoenzyme 1A2, pourrait conduire à des niveaux plasmatiques d'agomélatine augmentés, alors que les inducteurs du 1A2 tels que la caféine ou la nicotine diminuent les niveaux d'agomélatine (67).

3.1.3. Synopsis du profil pharmacologique de l'agomélatine

3.1.3.1. Propriété agoniste mélatoninergique

Comme cela était suggéré par son profil pharmacologique, l'agomélatine resynchronise les rythmes circadiens de l'activité locomotrice, des sécrétions hormonales et de la température du corps chez les rongeurs soumis à un changement de phase brutal et à une désorganisation du cycle lumière-obscurité.

De même, chez les hommes sains, l'agomélatine est particulièrement utile pour synchroniser les rythmes circadiens de la température corporelle, du cortisol et des sécrétions de thyroïdostimuline (TSH) et d'hormone de croissance (82).

Bien que l'activité chronobiotique de l'agomélatine soit médiée chez les rongeurs par les récepteurs mélatoninergiques du NSC (122), son action antidépressive ne peut pas être exclusivement attribuée à son activité agoniste des récepteurs MT1 et MT2 mais pourrait également impliquer son activité antagoniste des récepteurs 5HT2C (117).

3.1.3.2. Propriété antagoniste sérotoninergique

La neurotransmission sérotoninergique est connue pour jouer un rôle crucial dans la dépression. En particulier, les récepteurs 5HT1A/2A, 5HT1B/1D, 5HT2C et 5HT3 sont le plus souvent impliqués dans la maladie. Les récepteurs 5HT2C sont concentrés dans le cortex frontal, l'amygdale, l'hippocampe, et les structures cortico-limbiques et sont impliqués dans l'humeur et la cognition. Une sensibilité augmentée des récepteurs 5HT2C se produit chez les patients dépressifs.

Les antidépresseurs couramment utilisés en clinique exercent entre autres leurs effets thérapeutiques en diminuant le nombre de récepteurs 5HT2C. Plusieurs antagonistes du récepteur 5HT2C ont présenté des propriétés antistress et plusieurs antidépresseurs incluant les tricycliques, la miansérine, et la mirtazapine affichent une affinité modérée à élevée pour les récepteurs 5HT2C (68).

De plus, des données cliniques soutiennent aussi l'hypothèse que les antidépresseurs soulagent la dépression en particulier à travers une réduction de la voie de signalisation du récepteur 5HT2C (120). Cet effet sur le système sérotoninergique, bien qu'initialement vu comme non nécessaire et même probablement indésirable, a conféré à l'agomélatine une valeur additionnelle comme anxiolytique et antidépresseur (131).

Enfin, des études dont le but était de déterminer l'influence de l'agomélatine sur la neurotransmission sérotoninergique centrale ont montré que, contrairement aux autres classes d'antidépresseurs, l'agomélatine, en traitement aigu aussi bien qu'en traitement chronique, n'affecte ni la libération de sérotonine, ni la densité et l'état de fonctionnement des récepteurs 5HT, qui sont connus pour jouer un rôle clé dans le mécanisme d'action des tricycliques, IRSR et IMAO (57).

L'affinité de l'agomélatine pour le récepteur 5HT2C est considérablement (100 fois) plus basse que pour les récepteurs MT1 et MT2. De cette façon, en comparaison avec l'effet chronobiotique reflétant l'engagement des sites de la mélatonine (146), l'agomélatine exerce son action sur les récepteurs 5HT2C sur une gamme de dose plus élevée. Cependant, le degré de séparation des effets biologiques par rapport à la dose (10-20 fois) est moins prononcé qu'attendu par ces différences d'affinités. Cela pourrait refléter la difficulté à comparer le potentiel entre ses actions agoniste sur les récepteurs mélatoninergiques et antagonistes sur le récepteur 5HT2C (100).

- **Cas du récepteur 5HT1A :**

Bien que l'efficacité antidépressive de l'agomélatine soit sûrement basée sur une combinaison de ses propriétés agoniste mélatonnergique et antagoniste du récepteur 5HT2C, il était intéressant d'explorer l'hypothèse d'une implication des récepteurs 5HT1A dans son mécanisme d'action.

En effet, l'agomélatine possède une affinité pour les récepteurs 5HT1A (IC₅₀ : 4. 10⁻⁶ M) (31), et la désensibilisation des autorécepteurs 5HT1A pourrait jouer un rôle clé dans les actions centrales d'autres antidépresseurs tel que les tricycliques, les ISRS et les IMAO (132).

De nombreuses études ont investi l'effet d'un traitement aigu et chronique avec l'agomélatine sur la densité de récepteurs 5HT1A et sur leurs couplages aux protéines G dans le noyau dorsal du raphé et dans l'hypothalamus de rat, et n'ont montré aucun changement dans leurs densités (57).

Ces données indiquent que l'action antidépressive de l'agomélatine contraste avec l'action des autres antidépresseurs.

3.1.3.3. Voies dopaminergiques et adrénergiques

Millan et coll. (2003) (100) ont récemment noté que l'agomélatine n'affectait pas les niveaux de sérotonine, mais améliorerait de façon marquée les niveaux extracellulaires de dopamine et d'adrénaline dans le cortex frontal de rats, suggérant ainsi que les mécanismes catécholaminergiques plus que sérotoninergiques pourraient être impliqués dans son action antidépressive.

De plus, cette action de l'agomélatine n'est pas sensible à l'antagoniste des récepteurs MT1 et MT2 (S22153) à la dose qui abolit *in vivo* son action sur les récepteurs mélatonnergiques. L'incapacité de la mélatonine à élever les niveaux de dopamine et d'adrénaline dans le cortex frontal suggère que la composante mélatonnergique de l'agomélatine n'est pas impliquée dans son renforcement catécholaminergique.

La mélatonine ayant une affinité pour les récepteurs 5HT2C, le blocage de ces récepteurs par l'agomélatine serait responsable de l'induction de la libération frontocorticale d'adrénaline et de dopamine.

Or, un déficit en catécholamines dans le cortex frontal a été impliqué dans les états dépressifs. Tous les antidépresseurs cliniquement actifs améliorent les niveaux extracellulaires de dopamine et d'adrénaline dans le cortex frontal des rats (98).

Ainsi, un renforcement de la libération de dopamine et d'adrénaline par l'agomélatine dans le cortex frontal pourrait améliorer les états dépressifs.

Néanmoins, il reste à établir si une augmentation de ces catécholamines dans le cortex frontal est suffisante pour l'efficacité thérapeutique.

Ainsi, des précautions sont requises quant à l'interprétation de l'action de l'agomélatine dans les modèles expérimentaux de dépression chez les rongeurs, et dans les études cliniques chez les patients souffrant de dépression.

Bien que le rôle des différents récepteurs de l'agomélatine en relation avec son action antidépressive n'ait pas été entièrement élucidé, il semble que ce composé pourrait agir en synergie sur les récepteurs mélatoninergiques et 5HT_{2C}.

Cette hypothèse est basée sur le fait que les récepteurs mélatoninergiques et 5HT_{2C} sont exprimés à la fois dans les NSC et dans les aires cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la dépression, tels que le cortex cérébral, l'hippocampe, l'amygdale, et le thalamus.

De plus, les récepteurs MT₁ et 5HT_{2C} présentent des fluctuations circadiennes : le récepteur mélatoninergique MT₁ est régulé à la fois par la lumière et l'horloge biologique et le récepteur 5HT_{2C} est le seul récepteur 5HT à présenter un rythme circadien d'expression.

L'antagonisme sélectif du 5HT_{2C} prévient les effets inhibiteurs de la lumière sur la synthèse de mélatonine, alors que l'activation de 5HT_{2C} par un agoniste semble inhiber la production de mélatonine.

Par ailleurs, l'agomélatine ne présente pas d'affinité significative pour les récepteurs muscariniques, histaminiques, adrénergiques, noradrénergiques, dopaminergiques ou pour d'autres transporteurs de monoamines.

3.2. DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE

L'activité antidépressive du S20098 a été établie dans une batterie de tests comportementaux et de modèles validés expérimentalement.

Parmi ces tests, nous verrons le test de Porsolt qui est une méthode d'exploration de l'effet antidépresseur d'une molécule et qui évalue le désespoir comportemental lors d'une nage forcée.

Nous détaillerons également des modèles expérimentaux qui induisent une dépression chez l'animal :

- le stress administré chroniquement,
- la bulbectomie olfactive.

3.2.1. Dans la bulbectomie olfactive

Dans ce test, la rupture des connexions entre les bulbes et les autres aires du cerveau, suite à l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs, produit des altérations dans de nombreuses régions cérébrales. Elle entraîne notamment une atrophie limbique qui pourrait être assimilable à celle observée chez les patients dépressifs.

La lésion entraîne également un ensemble de changements comportementaux, neurochimiques, et endocriniens qui évoquent, pour la plupart, des altérations observées chez les patients dépressifs.

Ainsi, des atteintes de fonction cellulaire (dégénérescence et réduction de la plasticité synaptique), de neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique, de fonction endocrinienne (hypersécrétion de cortisol) ainsi que du comportement (ex. : augmentation de l'activité dans un champ ouvert, baisse de l'activité sexuelle) ont été documentées.

De plus, la plupart de ces changements sont réversibles lors du traitement chronique aux antidépresseurs.

Chez le rat, le modèle de bulbectomie olfactive détecte l'activité antidépressive à la suite d'un traitement chronique, mais non aigu, aux antidépresseurs, ce qui en fait un modèle valide pour l'étude pharmacologique de composés cliniquement valables ou à potentiel thérapeutique antidépresseur.

Dans ce test, la perte de l'hédonisme des rats est caractérisée par la perte d'appétence pour une solution de sucrose.

Dans ce test, le S 20098 (ou agomélatine) à la dose moyenne de 10 mg/kg s'est montré aussi efficace que l'imipramine ou la fluoxétine à la même dose (50).

La capacité de l'agomélatine à restaurer l'appétence des rats pour le sucrose a été identique, qu'elle soit administrée le matin ou le soir alors que la mélatonine, même à une dose plus élevée (50 mg/kg), n'avait qu'une action partielle et uniquement en administration vespérale.

De plus, les effets observés après administration le soir étaient inhibés par le S 22153 (antagoniste des récepteurs MT1/MT2) pour les deux molécules, ce qui indique que l'effet antidépresseur du S 20098 est lié dans ce cas à son action mélatoninergique.

En revanche, les effets observés après administration matinale du S 20098 ne sont pas inhibés par le S 22153 ce qui suggère que l'effet antidépresseur dépendrait de son activité antagoniste des récepteurs 5HT_{2C} (tableau 2).

Test	S 20098	Mélatonine	
Désespoir lors d'une nage forcée	+	-	} Modèles de dépression
Résignation acquise	+	-	
Bulbectomie olfactive	+	-	
Stress administré chroniquement	+	+	} Modèles circadiens
Modèle transgénique	+	+	
	Spectre complet d'antidépresseur + effet circadien		Effet circadien

Tableau 1 : Activité comparée du S 20098 et de la mélatonine dans différents modèles animaux de dépression (50)

3.2.2. Test de la nage forcée : test de Porsolt

Le test de la nage forcée ou test de Porsolt, est un test expérimental validé qui a déjà démontré l'activité d'antidépresseurs de différentes classes. Le test de nage forcée a été développé au cours des années 1970 par Porsolt.

Dans ce test des rats sont placés dans un cylindre rempli d'eau et sans issue.

Dans un premier temps, les rats tentent des mouvements d'échappement avant d'adopter une posture immobile. Si les animaux sont replacés dans le même appareil 24 heures plus tard, la latence à l'immobilité est réduite. Lorsqu'un traitement antidépresseur est administré entre les deux expositions (tout de suite après, 5h et 1h avant), les animaux manifestent moins de comportements d'immobilité que les animaux témoins.

C'est la réduction du temps d'immobilité des rats qui est mesurée dans ce test.

Dans ce test, l'administration aiguë et répétée d'agomélatine a diminué de façon modérée l'immobilité des rats (17). L'imipramine (64 mg/kg) sous des conditions expérimentales identiques a diminué de façon marquée la durée de l'immobilité (Figure 12). Une relation dose-effet a été observée après administration répétée d'agomélatine (Figure 13).

Il est intéressant de noter que l'activité de l'agomélatine dans le test de la nage forcée ne dépend pas du moment de l'administration (matin ou soir) comme cela a déjà été montré dans le test de stress modéré chronique chez le rat. Cela suggère que des propriétés autres que les propriétés chronobiotiques de l'agomélatine pourraient soutenir son activité dans ce test.

De plus, chez les souris, l'efficacité de l'agomélatine et de la mélatonine a été testée dans les mêmes conditions. L'agomélatine semble plus efficace dans le test de la nage forcée que le ligand endogène. Cela suggère que l'effet antidépresseur de l'agomélatine serait plus dépendant de son interaction avec le système sérotoninergique.

Un traitement chronique par agomélatine exerce donc un effet antidépresseur à la fois chez les rats et les souris soumis au test de la nage forcée, avec un mécanisme d'action qui diffère des antidépresseurs traditionnels.

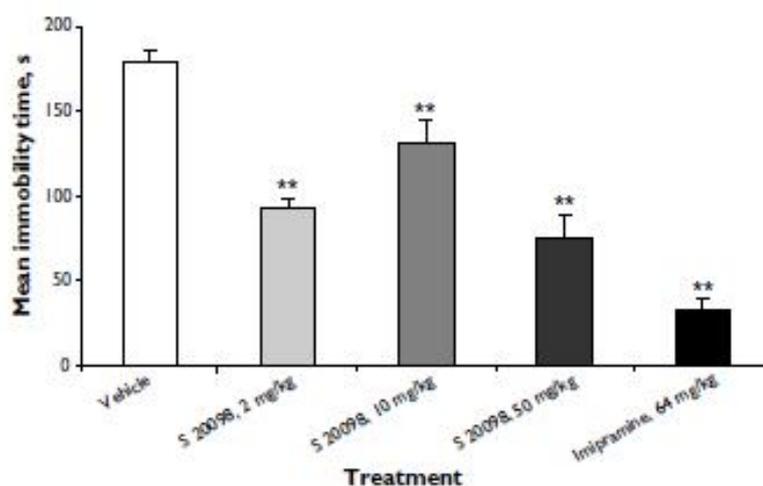


Figure 12 : Effets d'une administration aigue d'agomélatine ou d'imipramine sur la durée de l'immobilité dans le test de la nage forcée chez le rat (17). Les résultats sont exprimés par la moyenne et l'erreur standard de la moyenne (SEM) (n=6/groupe) test t de Dunnett, p<0, 01

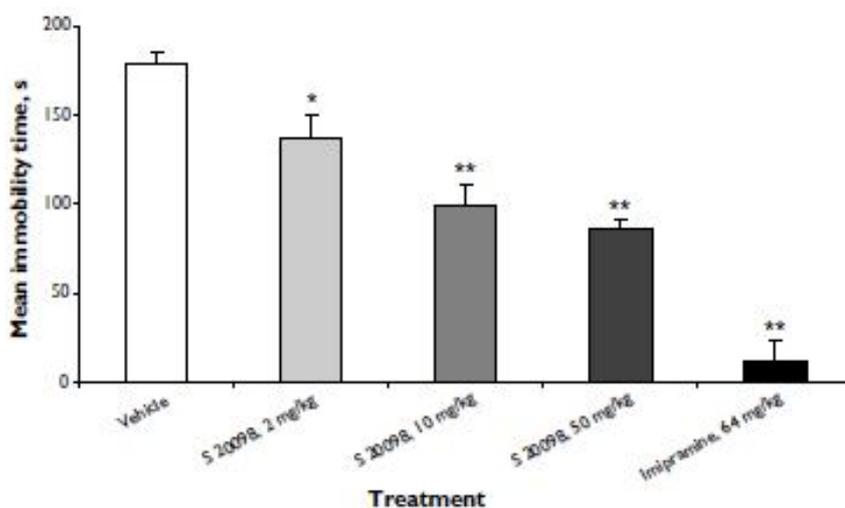


Figure 13 : Effets de l'administration répétée d'agomélatine ou d'imipramine sur la durée de l'immobilité des rats dans le test de la nage forcée (17). Les résultats sont exprimés par la moyenne et l'erreur standard de la moyenne (SEM) (n=6/groupe) test t de Dunnett, p<0,05, p<0,01

3.2.3. Stress modéré chronique

Jusqu'à présent, le modèle du stress modéré chronique est considéré comme le modèle le plus fiable pour identifier les propriétés antidépressives des médicaments.

En effet, les rongeurs soumis au protocole approprié présentent des altérations marquées des rythmes circadiens et des altérations du comportement telles que l'anhédonie, qui est un des symptômes cardinal de la dépression.

De plus, les antidépresseurs doivent être administrés sur une base chronique afin de réverser les anomalies induites, en lien avec le retard du début de l'action thérapeutique de ces médicaments.

Le test du stress chronique modéré a été mis au point dans les années 1980. Ce test reproduit un des symptômes majeurs de la dépression, l'anhédonie, et permet d'évaluer les effets de traitements antidépresseurs chroniques.

Ce test vise à soumettre les animaux à une série de « stressseurs » modérés et imprévisibles comme l'isolement ou l'augmentation du nombre d'animaux par cage, la privation d'eau ou de nourriture, la perturbation du cycle obscurité-lumière, l'inclinaison du plancher des cages et l'humidification de la litière, le tout durant au moins trois semaines. Le modèle de stress chronique modéré induit aussi des changements à long terme de paramètres comportementaux, neurochimiques, et endocrinologiques semblables aux dysfonctions observées chez les patients dépressifs.

Dans ce modèle la résignation des rats est mesurée par la baisse de la consommation d'une solution de sucre.

L'agomélatine a montré un effet antidépresseur lorsqu'elle était administrée le matin ou le soir, mais seul l'effet d'un traitement en soirée peut être empêché par le blocage des récepteurs MT1 et MT2 par le S22153.

Par conséquent, l'action matinale de l'agomélatine rend invraisemblablement compte de l'activation des récepteurs mélatoninergiques, mais pourrait impliquer le blocage des récepteurs 5HT_{2C} (117). Le traitement chronique par agomélatine n'est pas seulement aussi efficace, il est également plus rapide pour rétablir une prise de sucre normale chez les animaux stressés qu'avec une administration chronique d'imipramine ou de fluoxétine. De plus, une fois établi, l'effet de l'agomélatine est durable, sans rechute induite par un état de manque une semaine après l'arrêt du traitement.

3.2.4. Effets de l'agomélatine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Nous savons aujourd'hui que des dysfonctionnements du système hypothalamo-hypophysaire sont associés aux troubles affectifs.

L'hypersécrétion de corticotrophine (ACTH) et de glucocorticoïdes indique des altérations profondes de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien chez des patients souffrant de dépression sévère.

De plus, il est maintenant plus apparent que la plupart des effets bénéfiques des antidépresseurs pourraient être exercés à travers leurs actions sur cet axe.

En effet, la plupart des antidépresseurs augmentent les concentrations en récepteurs corticostéroïdes (récepteurs glucocorticoïdes GR et minéralocorticoïdes MR) (10).

C'est ainsi que la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien est améliorée et permet une réponse au stress plus efficace.

Etant donné qu'un mauvais fonctionnement des GR pourrait être présent dans la dépression, une souris transgénique avec des GR cérébraux diminués a été créée.

Cela permettrait de comprendre si le manque apparent de sensibilité aux corticostéroïdes observé chez la majorité des dépressifs, pourrait résulter de changements neuroendocriniens qui sont liés à la pathogenèse mais aussi à l'efficacité thérapeutique des traitements antidépresseurs.

Ces souris transgéniques possèdent des modifications du système hypothalamo-hypophysaire caractéristiques de celles observées dans la dépression, comme une activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire augmentée (montrée par des niveaux plasmatiques d'ACTH et de corticostérone augmentés), une résistance à la suppression des sécrétions adrénocortiques par la dexaméthasone, une réponse mal adaptée de l'axe hypothalamo-hypophysaire et du système sérotoninergique au stress, des perturbations alimentaires et des déficits cognitifs.

Des modifications des rythmes circadiens ont également été observées chez ces souris transgéniques. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire est activé le matin tôt, à un moment où, chez les rongeurs, il est normalement quiescent.

Cette sorte de changement de phase, qui est une caractéristique des patients dépressifs, rend aussi ce modèle animal intéressant pour évaluer l'activité antidépressive potentielle des composés avec des propriétés chronobiotiques.

De plus, comme il n'y a pas de données concernant les effets de l'agomélatine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, cette étude a évalué la capacité de l'agomélatine à modifier ou à retourner les changements neuroendocriniens observés chez les souris transgéniques, aussi bien que les changements des rythmes circadiens, qui sont plus spécifiquement estimés par l'induction d'un changement de phase.

Les effets de l'agomélatine sont systématiquement comparés à ceux des traitements par désipramine et mélatonine.

Les modifications neuroendocriniennes qui pourraient être liées à la pathogénèse de la dépression ont également été étudiées, mais aucun changement majeur des concentrations de corticostérone ou d'ACTH, aussi bien que des niveaux d'ARNm de la vasopressine, de la corticolibérine, des GR et des MR n'a été observé après les traitements par agomélatine, désipramine et mélatonine, à la fois chez les souris transgéniques et contrôles.

En utilisant ces souris transgéniques, Barden et coll. (2005) ont conclu que les effets de l'agomélatine ne sont pas associés à des changements de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (11).

L'agomélatine a montré chez l'animal, outre une action chronobiotique, une activité reproductible dans une batterie de tests représentatifs de la dépression: la nage forcée, le stress modéré chronique, les souris avec des récepteurs aux glucocorticoïdes détériorés, avec des effets antidépresseurs dans tous les comportements examinés. Cependant, ni la mélatonine, ni un antagoniste sélectif du récepteur 5HT_{2C} ne sont capables de mimer seuls les effets antidépresseurs (13).

La stimulation à la fois des récepteurs mélatoninergiques et le blocage des récepteurs 5HT_{2C} semble être essentielle pour l'effet antidépresseur de l'agomélatine (23).

Et ces récepteurs pourraient agir en synergie, représentant ainsi une nouvelle approche du traitement de la dépression.

3.3. DEVELOPPEMENT CLINIQUE ET EVALUATION DE L'AGOMELATINE DANS L'EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

3.3.1. Etudes *versus* placebo

L'efficacité de l'agomélatine dans le traitement du trouble dépressif majeur a été montrée dans trois études *versus* placebo (Tableau 3). (cf. p 88)

3.3.1.1. Efficacité dans les populations dépressives

L'efficacité antidépressive de l'agomélatine a été montrée dans une étude *versus* placebo, dose-dépendante avec la paroxétine comme contrôle actif (89).

Cette étude s'est déroulée sur 8 semaines et incluait 711 patients souffrant de troubles dépressifs majeurs (66,5% de femmes, âge moyen 42,3 ans) présentant un score d'Hamilton pour la dépression HAM-D moyen de 27,4 au départ.

Les patients se sont vus attribuer de façon aléatoire de l'agomélatine (1, 5, ou 25 mg/jour), de la paroxétine (20 mg/jour), ou le placebo. Il y a une différence caractéristique dans le score HAM-D moyen final entre l'agomélatine et le placebo, qui a été plus significative avec l'agomélatine à 25 mg/jour (score HAM-D moyen final $12,77 \pm 8,23$ *versus* placebo $15,34 \pm 8,87$, $P < 0,05$).

Les résultats de l'étude ont montré que l'agomélatine à 25 mg/jour était la dose la plus efficace.

L'agomélatine a ensuite été étudiée dans une étude menée sur 6 semaines, en double aveugle, randomisée et contrôlée par un placebo (65).

Les 212 patients qui composaient cette étude étaient âgés de 18 à 65 ans et présentaient des troubles dépressifs majeurs comme définis par le DSM-IV, et un score HAM-D d'au moins 22.

Les caractéristiques démographiques et les facteurs de la maladie sont comparables entre les groupes agomélatine et placebo et sont présentés dans la Tableau 3.

Il leur a été administré de façon aléatoire 25 mg/jour d'agomélatine ou de placebo, pendant 2 semaines, après lesquelles la dose d'agomélatine pouvait être ajustée à 50 mg/jour chez les patients n'étant pas suffisamment améliorés.

Cette étude en double aveugle diffère des études en double aveugle standards, car les doses flexibles pour une réponse insuffisante sont définies de manière centrale par l'utilisation d'un nouveau protocole qui détermine l'amélioration des patients sur les 17 items du score HAM-D-17 et sur l'amélioration clinique globale (CGI) (annexes 3 et 4).

Cet ajustement des doses n'est pas révélé aux médecins, ce qui signifie qu'ils ignorent si leurs patients ont reçu ou non un ajustement du dosage, ce qui réduit l'effet des attentes des médecins sur les résultats du traitement. Les patients du groupe placebo sont également soumis à un ajustement de dose, la comparaison entre agomélatine et placebo pouvant ainsi être faite chez des patients ne présentant pas de réponse prononcée au placebo.

Characteristic	Agomelatine (n = 106)	Placebo (n = 105)
Age (years), mean ± S.D. [range]	42.2 ± 12.7 [18–65]	42.2 ± 12.0 [20–62]
Sex, female (%)	65.1	55.2
Total HAM-D score, mean ± S.D.	26.5 ± 2.8	26.7 ± 3.0
CGI-S, mean ± S.D.	4.8 ± 0.7	4.8 ± 0.7
DSM-IV		
MDE single	21 (19.8%)	28 (26.7%)
MDE recurrent	85 (80.2%)	77 (73.3%)
Number of MDE, mean ± S.D.	2.7 ± 1.5	2.5 ± 1.7
Current MDE duration before inclusion (months), median	5.0	5.0

CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; DSM-IV, Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, fourth edition; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; MDE, episode of major depressive disorder; S.D., standard deviation.

Tableau 2 : critères d'inclusion démographiques, diagnostiques et de sévérité de la dépression (65)

Sur les 212 patients à traiter, 106 ont été placés dans le groupe agomélatine et 105 dans le groupe placebo. Le score HAM-D moyen obtenu à la fin de l'étude était significativement plus bas dans le groupe agomélatine (25 et 50 mg/jour) comparé au groupe placebo (de 26,5±2,8 au début à 14,1±7,7 avec l'agomélatine et de 26,7±3,0 à 16,5±7,4 avec le placebo, $P = 0,026$) (Figure 14).

Les résultats de l'échelle HAM-D ont été confirmés par les items « sévérité de la maladie » et « amélioration globale » de l'échelle CGI (CGI-S, CGI-I) à la fin de l'étude.

Le groupe agomélatine a montré des scores CGI-S au terme de l'étude plus bas que le groupe placebo (différence estimée entre les groupes, 0,44 ; $P = 0,017$) et pour les scores CGI-I la tendance était en faveur du groupe agomélatine. Le taux de répondeurs, défini comme une réduction du score HAM-D d'au moins 50%, a été obtenu pour un plus grand nombre dans le groupe agomélatine par rapport au groupe placebo (49,1% versus 34,3%, $P = 0,03$). Une différence significative a également été observée pour le temps nécessaire à l'obtention d'une première réponse, en faveur de l'agomélatine comparé au placebo ($P = 0,032$). Le dosage a été augmenté sous des conditions de double aveugle chez 34% du groupe agomélatine et 37% du groupe placebo.

Le score HAM-D total à la fin de l'étude présente une différence significative entre les deux groupes (de $26,0 \pm 2,6$ au début à $17,5 \pm 7,4$ pour le groupe agomélatine à 50 mg/jour et de $26,7 \pm 2,8$ à $20,4 \pm 6,0$ pour le groupe placebo dont la dose a été doublée, $P = 0,045$) (Figures 15 et 16).

Comme l'absence de réponse au traitement durant les 2 à 4 premières semaines est un indicateur d'échec futur du traitement, la stratégie utilisant une dose d'agomélatine flexible chez les patients présentant une réponse insuffisante après 2 semaines pour obtenir une amélioration au bout de 6 semaines serait un avantage clinique.

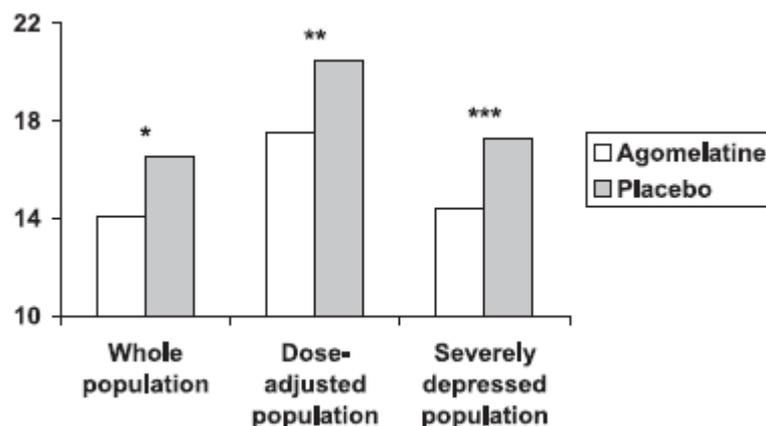


Figure 14 : Efficacité antidépressive dans le score Hamilton de la dépression (HAM-D) dans les groupes agomélatine et placebo à 6 semaines pour la population entière (n= 211), les patients de la sous-population avec ajustement de dose (n= 74, recevant 50 mg/jour d'agomélatine ou double placebo après 2 semaines), et la sous-population sévèrement déprimée (n=155, score HAM-D au départ ≥ 25) (65)
Signification de la différence entre les groupes ; * $P=0,045$; ** $P=0,0045$; * $P=0,024$.**

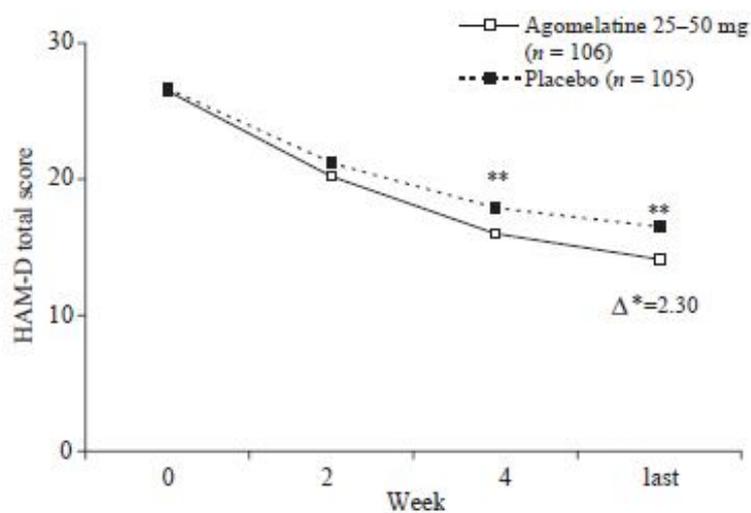


Figure 15 : Scores HAM-D total au cours du temps dans toute la population traitée

***Ajusté sur le centre et le niveau de base, **p <0.05 (65)**

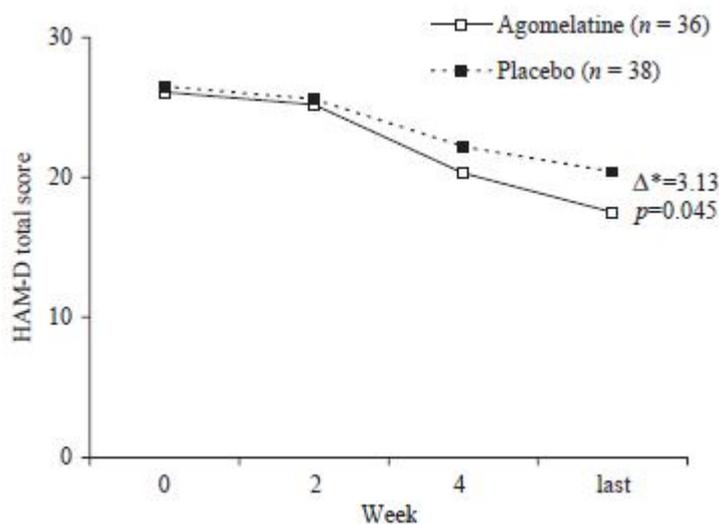


Figure 16 : Score HAM-D total au cours du temps chez les patients recevant une augmentation de dose au bout de deux semaines.

***Ajusté sur le centre et le niveau de base (65)**

3.3.1.2. Efficacité dans la dépression sévère

Démontrer une efficacité de l'agomélatine dans la dépression sévère est important puisque ce groupe de patient est souvent perçu comme extrêmement difficile à traiter (137). Le niveau d'incapacité augmente avec la sévérité de la dépression, comme le risque de conséquences sérieuses telles que le suicide (106).

Même s'il n'existe pas d'échelle unique, les seuils limites utilisés dans les études de l'agomélatine pour définir les populations les plus sévèrement déprimées (score HAM-D \geq 25) sont en accord avec ceux rapportés dans les études sur la dépression sévère (106).

Le traitement des patients sévèrement dépressifs avec l'agomélatine a montré des résultats au bout de 6 semaines de traitement meilleurs qu'avec le placebo (score HAM-D de $27,7\pm 2,3$ au début à $14,4\pm 7,9$ à la fin pour l'agomélatine et de $28,1\pm 2,4$ à $17,3\pm 7,2$ pour le placebo, $P = 0.024$) (65).

Des réductions similaires ont également été observées dans les sous populations sévères d'autres études avec l'agomélatine (89).

Le taux de répondeurs à l'agomélatine chez les patients sévèrement dépressifs est de façon significative plus élevé que le placebo (48,7% versus 30,7%, $P = 0,024$) avec un délai de première réponse plus rapide ($P = 0,006$).

Une méta-analyse (113) de ces trois études avec l'agomélatine chez les sous-groupes sévèrement déprimés (Kennedy et Emsley, 2006; Lôo et coll, 2002; Olié et Kasper, 2007) a montré une tendance à l'augmentation de la différence agomélatine-placebo avec l'augmentation du score HAM-D initial (105).

Efficacy of agomelatine

Study	Design	Comparator	Duration	Clinical sample	Age and sex	Outcome
Lôo, 2002 [26]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Agomelatine (1, 5 and 25 mg/day) vs paroxetine (20 mg/day) and placebo	8 weeks	711 MDD or bipolar II patients (HAM-D \geq 22). 33.5% severely depressed (HAM-D \geq 25)	42.3 years; 66,5% female	<ul style="list-style-type: none"> • Primary outcome: <ul style="list-style-type: none"> • Agomelatine 25 mg/day more effective than placebo ($p = 0.037$). • Subgroup with HAM-D\geq25: only patients treated with agomelatine 25 mg/day differed from placebo. Paroxetine not different from placebo. • Secondary outcome: <ul style="list-style-type: none"> • More responders in patients treated with 25 mg agomelatine (61.5%) as compared with placebo (46.3%). • Remission rates better for agomelatine 25 mg (30.4%) and paroxetine (25.7%) than for placebo (15.4%). • Improvements at end-point on MADRS and HAM-A with agomelatine 25 mg and paroxetine better than placebo.
Kennedy and Emsley, 2006 [24]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Agomelatine 25 mg/day or placebo. Blind dose increased to agomelatine 50 mg/day at 2 weeks if insufficient improvement	6 weeks	212 MDD (HAM-D > 22)	42.5 years; 60.2% female	<ul style="list-style-type: none"> • Primary outcome: <ul style="list-style-type: none"> • Patients on agomelatine 25 or 50 mg/day show a significantly lower HAM-D score at end-point compared with placebo ($p = 0.026$). • Subgroup with HAM-D\geq25: greater improvement in HAM-D with agomelatine than with placebo ($p = 0.024$). More responders to agomelatine than to placebo (48.7 vs 30.7%). Faster time to response ($p = 0.006$). • Secondary outcome: <ul style="list-style-type: none"> • More responders to agomelatine than to placebo (49.1% vs 34.3%; $p = 0.03$). • No differences in remission rates.
Olié and Kasper, 2007 [36]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Agomelatine 25 mg/day or placebo. Blind dose increased to agomelatine 50 mg/day at 2 weeks if insufficient improvement	6 weeks	238 MDD	45 years; 73.5% female	<ul style="list-style-type: none"> • Primary outcome: <ul style="list-style-type: none"> • Patients on agomelatine 25 or 50 mg/day show a significantly lower HAM-D score at end-point compared with placebo ($p < 0.001$). • Secondary outcome: <ul style="list-style-type: none"> • More responders to agomelatine than to placebo (54.3% vs 35.3%).

Tableau 3 : Efficacité de l'agomélatine dans trois études cliniques versus placebo

(131)

3.3.2. Etudes versus antidépresseurs de référence

L'agomélatine a prouvé son efficacité dans trois essais cliniques *versus* placebo dans le traitement de la dépression y compris dans les formes les plus sévères.

Cependant, pour être utilisable en pratique clinique, un nouvel antidépresseur doit présenter des avantages par rapport aux autres médicaments déjà couramment prescrits.

- **Versus venlafaxine :**

L'efficacité antidépressive de l'agomélatine a été évaluée par comparaison directe avec la venlafaxine dans deux essais séparés, multicentriques et en double aveugle (66).

Dans un essai sur 12 semaines, 277 sujets ont reçu de façon aléatoire de l'agomélatine à des doses fixes de 50 mg (n= 137) ou de la venlafaxine 75 mg, augmentée à 150 mg après deux semaines (n= 140). Ces patients présentent des troubles dépressifs majeurs avec un score de base ≥ 20 sur l'échelle de Montgomery et Asberg pour la dépression (MADRS).

Les résultats de cette étude montrent que l'agomélatine possède une efficacité antidépressive comparable à la venlafaxine.

Une seconde étude a été réalisée chez 332 patients avec des troubles dépressifs majeurs (score HAM-D ≥ 20). Cette étude a été menée sur 6 semaines, et les patients ont reçu soit de l'agomélatine à 25 mg/jour (n= 165) soit de la venlafaxine 75 mg/jour (n=167).

Après deux semaines de traitement, les doses ont été ajustées à 50 mg/jour d'agomélatine ou 150 mg/jour de venlafaxine selon l'amélioration des symptômes dépressifs. Les scores HAM-D au terme des six semaines de traitement sont identiques dans les groupes agomélatine et venlafaxine.

Les deux groupes ont présenté des réductions similaires des scores HAM-D et un pourcentage comparable de répondeurs.

- **Versus sertraline :**

Une étude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle, a été réalisée sur 313 patients (moyenne d'âge 43,9 ans), présentant les critères du trouble dépressif majeur selon le DSM-IV-TR.

Dans cette étude les patients ont reçu de façon aléatoire, soit 25 à 50 mg/jour d'agomélatine (n= 154), ou 50 à 100 mg/jour de sertraline (n=159) durant six semaines. Dans cet essai les doses sont flexibles, elles sont augmentées après deux semaines de traitement chez les patients qui ne sont pas suffisamment améliorés.

Une différence significative en faveur de l'agomélatine comparé à la sertraline concernant le cycle repos-activité est observée dès la fin de la première semaine. La diminution moyenne du score HAM-D total de son niveau de base et après six semaines de traitement montre une supériorité statistiquement significative de l'agomélatine comparée à la sertraline (p = 0,031).

Dès la deuxième semaine de traitement, la diminution moyenne du score HAM-D total à partir de son niveau de base est plus importante dans le groupe agomélatine (de 26,1±2,8 à 18,9±6,4) que dans le groupe sertraline (de 26,5±3,0 à 20,3±5,8).

Le pourcentage de répondeurs est plus important pour l'agomélatine (20,0%) que pour la sertraline (10,9%) dès la deuxième semaine (p= 0,027) et sur les six semaines de traitement avec un pourcentage de répondeurs qui atteint les 70,0% pour l'agomélatine contre 61,5% pour la sertraline.

Cette étude démontre une plus grande efficacité de l'agomélatine à court terme comparée à la sertraline chez les patients dépressifs (64).

Cette étude montre que l'agomélatine améliore de façon significative les taux de CGI (Clinical Global Impression) par comparaison avec la sertraline, un antidépresseur couramment prescrit.

Ces résultats suggèrent que l'agomélatine pourrait être cliniquement supérieure à la sertraline et à la venlafaxine dans la pratique clinique en termes de délai d'action.

3.3.3. Autres études : effet sur la neurogenèse et la neuroplasticité

La dépression est fréquemment associée à des changements structuraux dans le cerveau et à une neuroplasticité diminuée.

Le gyrus denté (GD) de l'hippocampe est un site de neurogenèse continue durant la vie adulte chez les mammifères y compris chez l'Homme. La neurogenèse de l'hippocampe est influencée par des signaux environnementaux et internes, incluant les hormones, neurotransmetteurs, et les facteurs de croissance, aussi bien que différents composés pharmacologiques (45).

Les traitements antidépresseurs peuvent prévenir ou ré-verser certaines de ces altérations structurales, comme l'atrophie cellulaire ou la mort cellulaire, la réduction du volume de l'hippocampe, et la diminution de la prolifération cellulaire.

Concernant l'implication fonctionnelle de la neurogenèse de l'hippocampe dans la dépression, les effets des antidépresseurs sur la neurogenèse favorisent l'hypothèse de la neuroplasticité cellulaire courante dans la dépression majeure (42).

L'agomélatine augmente la prolifération cellulaire et la neurogenèse de façon significative dans le GD de l'hippocampe.

Cependant, l'agomélatine a un effet régional sélectif : cette augmentation a lieu dans la partie ventrale du GD uniquement.

En effet, une diminution spécifique de la prolifération cellulaire a été observée dans l'hippocampe ventral après un stress modéré chronique (9).

Ce dernier résultat renforce le point de vue d'une implication primordiale de l'hippocampe ventral en réponse au stress ou aux antidépresseurs.

Ces données sont cohérentes avec les dissociations fonctionnelles entre l'hippocampe dorsal et ventral. La partie ventrale participerait principalement aux comportements liés à la crainte et à l'anxiété, alors que la partie dorsale serait préférentiellement impliquée dans l'apprentissage spatial et la mémoire.

De plus, les connections anatomiques entre l'hippocampe ventral et l'amygdale, le cortex préfrontal, ou d'autres régions impliqués dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, soutiennent l'implication préférentielle de cette sub région de l'hippocampe en réponse au stress et à l'anxiété (9).

Dans une étude, Banasr et coll. (2006) (8) démontrent que des administrations chroniques (3 semaines), mais pas aigue (4 heures) ou subchronique (1 semaine), d'agomélatine augmentent la prolifération cellulaire dans le GD de rats adultes.

Ces résultats sont en accord avec les études précédentes qui montrent que des administrations multiples d'antidépresseurs, comme la fluoxétine par exemple, sont nécessaires pour augmenter la prolifération cellulaire et la neurogenèse (73).

Une telle action au cours du temps a été liée au délai nécessaire aux antidépresseurs pour exercer leur efficacité sur le comportement chez les humains.

A côté de l'effet stimulant de l'agomélatine sur la prolifération cellulaire et la neurogenèse, l'agomélatine après plusieurs semaines de traitement augmente la survie des cellules nouvellement formées et ce dans tout le GD.

Finalement, le traitement par agomélatine n'affecte pas les cellules matures (8).

Cette étude montre qu'un antidépresseur peut affecter différemment les différentes étapes de la neurogenèse dans l'hippocampe dorsal et ventral.

Tout compte fait, ces changements conduisent à l'augmentation prononcée du nombre total de nouvelles cellules.

L'agomélatine améliore la neurogenèse de l'hippocampe sous des conditions à la fois basales et stressantes. De façon intéressante, l'agomélatine augmente la prolifération cellulaire dans l'hippocampe ventral, une sous-région impliquée dans l'émotion et le stress, alors qu'elle augmente la survie à la fois dans l'hippocampe ventral et dorsal.

De plus, l'amplitude de l'effet du traitement par agomélatine sur la survie dépasse son action proliférative, suggérant que l'agomélatine augmente la neurogenèse principalement en augmentant la survie.

Ce résultat est particulièrement significatif étant donné que 80% des cellules meurent après leurs premier mois de vie, au moins chez les souris.

L'action neuroprotectrice puissante de l'agomélatine pourrait impliquer ses propriétés mélatoninergiques, comme suggéré par les capacités antioxydantes et/ou antiapoptotiques de l'hormone testées dans une variété de modèle de maladies neurodégénératives (125).

3.3.4. Recherche de la dose efficace et délai d'action

L'efficacité de l'agomélatine dans le traitement de la dépression a été montrée dans trois études à court terme, pivotantes, aléatoires et contrôlées par placebo.

Ces études ont démontré que l'agomélatine est efficace dans le trouble dépressif majeur à la dose standard de 25 mg/jour, avec la possibilité d'augmenter les doses à 50 mg/jour chez les patients avec une amélioration insuffisante.

3.3.4.1. Délai d'action

Dans leur étude Loo et coll. ont montré une amélioration clinique rapide de la symptomatologie dépressive avec l'agomélatine, et cette réponse était également rapide dans la sous population « sévère » (89).

Cette réponse est d'une importance particulière car l'amélioration rapide ne conduit pas seulement à une meilleure compliance, mais est également vue comme un prédicteur fiable de la stabilité de la réponse à venir et de la rémission (139).

3.3.4.2. Dose efficace

Si les taux de réponse finale et de rémission sont prédits par des améliorations rapides, l'absence de réponse persistante pendant les premières semaines de traitement est souvent associée à un échec du traitement.

La découverte d'une amélioration des scores de la dépression après une augmentation des doses d'agomélatine à la deuxième semaine suggère que cette stratégie de traitement est un avantage clinique pour les patients qui répondent mal au traitement dans une première étape, et insiste sur l'importance d'un dosage flexible.

Un résumé d'études contrôlées par placebo avec des doses fixes et flexibles de la Food and Drug Administration pour la base d'un rapport d'approbation indique que les études avec des doses flexibles génèrent des résultats en faveur de la molécule active.

Cet avantage est dû, en partie, à une moindre réduction des symptômes avec le placebo dans les essais avec des doses flexibles comparés aux essais avec des doses fixes (71).

Une des raisons de ce biais est probablement du à l'échec d'un aveuglement adéquat dans l'attribution du traitement suivant l'ajustement de la dose.

Un nouvel aspect de cette étude est le critère d'ajustement de dose qui est défini de manière centrale et non révélé aux médecins ou aux patients durant l'étude. Cela limite les effets qu'un changement ouvert du dosage pourrait exercer sur l'évolution des symptômes dépressifs (65).

3.4. RESULTATS PARTICULIERS DE L'AGOMELATINE

3.4.1. Restauration du cycle sommeil/veille

Les perturbations du sommeil sont parmi les symptômes les plus couramment rencontrés dans la dépression.

En effet, 80% des patients hospitalisés et 70% des patients en ambulatoire souffrant de dépression majeure, rapportent des difficultés dans l'initiation et le maintien du sommeil, mais aussi des réveils précoces.

Les études épidémiologiques et électroencéphalographiques ont permis de soutenir que la perturbation du sommeil est un facteur étiologique important dans le développement de la dépression (138). Certaines études ont démontré que des changements dans la structure du sommeil sont un des symptômes les plus importants qui précède souvent un nouvel épisode ou la reprise de l'épisode dépressif (75), et qu'un rythme de sommeil-veille stable est essentiel dans la prévention des rechutes chez les patients dépressifs en rémission (20).

Dans ce contexte, la perturbation du sommeil a été considérée comme nécessaire à la compréhension de la dépression et à l'examen de l'interaction entre sommeil, dépression et réponse au traitement.

Il est important de reconnaître que l'information concernant le sommeil peut être obtenue à la fois par le rapport subjectif du patient et par des mesures objectives dérivant des mesures électroencéphalographiques (EEG) du sommeil durant toute la nuit, enregistrées au laboratoire ou chez le patient.

Ces deux sources d'information sont utilisables. Cependant, malgré les conclusions d'un certain nombre d'études suggérant que la perturbation du sommeil a une influence causale primaire dans la dépression, une évidence définitive sur ce point n'est pas encore disponible.

Basé sur des mesures polysomnographiques, le sommeil a été divisé en sommeil REM (rapid eye movements) et NREM ou SWS (slow wave sleep). Les cycles du sommeil sont ainsi nommés en raison de leurs associations avec la présence (REM) ou l'absence (NREM) de mouvements rapides des yeux.

Le sommeil alterne environ toutes les 90 à 120 minutes entre des stades NREM 1-4 et le sommeil REM.

Les périodes de sommeil NREM constituent environ 80% du temps de sommeil total et le NREM atteint sa plus grande profondeur durant le SWS, se produisant durant la première moitié de la nuit.

Le sommeil REM est défini par l'activité plus rapide de l'EEG, des mouvements horizontaux rapides des yeux sur l'électro-oculographie, une instabilité des signaux vitaux et l'hypotonie des muscles squelettiques. Les périodes de sommeil REM se produisent principalement dans la seconde moitié de la nuit et deviennent plus longues avec chaque cycle successif de sommeil.

Les anomalies du sommeil les plus fiables et les plus prédictibles de dépression incluent la perturbation de la continuité du sommeil, la diminution du SWS, une latence raccourcie du REM, et une altération dans la distribution temporelle du sommeil REM. La perturbation de la continuité du sommeil consiste en une latence prolongée au début du sommeil, des réveils nocturnes multiples, et un réveil précoce le matin.

En dépit de nombreuses études dans le domaine, une controverse subsiste, quant à la sensibilité et à la spécificité des changements du sommeil REM et non REM observées dans l'état dépressif.

Finalement, ces changements dans le cycle sommeil-veille pourraient refléter une altération plus fondamentale des rythmes circadiens.

La perturbation du sommeil est un symptôme omniprésent de la dépression, qui est améliorée par la plupart des antidépresseurs disponibles.

Malheureusement, les doses hypnotiques efficaces pourraient aussi être accompagnées d'une somnolence diurne (ex : mirtazapine); ou par une architecture du sommeil perturbée (ex : fluoxétine).

Traditionnellement, il est reconnu que la première génération d'antidépresseurs (Tricycliques ou IMAO) possède des effets considérables sur la diminution du sommeil REM, spécialement dans la première partie de la nuit, habituellement associés avec l'amélioration de la continuité du sommeil et un effet minimum sur le SWS.

Les antidépresseurs de seconde génération suppriment d'habitude le sommeil REM dans une certaine mesure avec un effet inconstant sur la continuité du sommeil.

En dépit des changements dans l'architecture du sommeil, les patients dépressifs rapportent subjectivement une certaine amélioration de leur sommeil, mais probablement due en majeure partie à l'amélioration globale de la dépression.

De plus, certains ISRS ont été associés à un niveau de trouble du sommeil nécessitant l'administration concomitante d'hypnotiques ou de benzodiazépines.

Deux études ont été conduites et ont une pertinence immédiate dans le problème des troubles du sommeil, la réponse au traitement, et l'agomélatine.

La relation entre sommeil et dépression a été évaluée dans une étude récente chez 15 patients souffrant de dépression majeure et 20 sujets contrôles (90).

Dans cette étude le tracé cyclique alternant (cyclic alternating pattern, CAP) permet de définir une instabilité du sommeil lent, caractérisée par un allègement transitoire de la profondeur du sommeil, et permet ainsi d'évaluer le sommeil NREM.

L'analyse du CAP permet une étude objective de l'effet du traitement sur les perturbations du sommeil. Cette analyse a montré la présence de perturbations plus importantes du sommeil NREM chez les malades par rapport aux sujets contrôles, suggérant l'implication du SWS dans la détérioration du sommeil des patients souffrant de dépression majeure.

Les résultats de l'analyse du sommeil ont révélé que durant la période où ils ne recevaient pas le médicament, les patients dépressifs présentaient une diminution du temps de sommeil total (avec de larges variations dans la déviation standard ; $405 \pm 238,5$ min chez les patients dépressifs et 426 ± 36 min chez les sujets contrôles) et une diminution du sommeil REM ($63,8 \pm 44,9$ min chez les patients dépressifs, et $81,3 \pm 12$ min chez les sujets contrôles).

En suivant un traitement par agomélatine 25 mg/jour pendant 6 semaines, les patients dépressifs ont rapporté des améliorations subjectives à la fois de leur humeur et de leur sommeil et ce dès le 7^{ième} jour de traitement.

Après 42 jours de traitement, l'agomélatine est associée à une amélioration significative de l'humeur chez les patients dépressifs comme le révèle leurs scores HAM-D.

L'étude des stades du sommeil a indiqué une amélioration non significative du sommeil lent au bout de 7 jours de traitement. Au jour 42 de traitement par agomélatine, la durée et le pourcentage de sommeil SWS (STAGE 3 et 4) augmente significativement (121).

On peut également noter un nombre réduit d'éveils après le début du sommeil.

La quantité anormale de CAP et la perturbation des indices CAP au niveau de base indiquent la présence de sommeil NREM réduit chez les patients dépressifs.

Des améliorations parallèles après agomélatine ont été observées dans les scores HAM-D et dans la normalisation du CAP. Ces signes indiquent l'amélioration du SWS.

L'amélioration des scores HAM-D par l'agomélatine est parallèle à la réorganisation du SWS et du sommeil NREM, alors que le sommeil REM n'a pas présenté de changement significatif durant l'essai (90).

Bien que conduit sur un petit groupe de patients dépressifs, cette étude a démontré qu'une relation étroite existe entre perturbation du sommeil et symptomatologie dépressive.

Cette étude a montré que l'agomélatine à 25 mg améliore la qualité et la continuité du sommeil chez les patients déprimés et augmente le sommeil SWS du NREM sans affecter le sommeil REM (121). Comme ces données sont collectées à 25 mg, il serait intéressant de voir si une courbe dose réponse est présente. Le fait que l'utilisation d'agomélatine ait été associée avec des améliorations à la fois du statut clinique et de la qualité du sommeil des patients dépressifs pointe la possibilité que le système mélatoninergique soit impliqué dans l'étiologie des troubles dépressifs majeurs.

Est-ce qu'un autre antidépresseur peut agir aussi rapidement que l'agomélatine sur le sommeil et sa structure ? Cela reste encore inconnu : dans une étude en double aveugle de l'agomélatine *versus* venlafaxine (52), impliquant 300 patients dépressifs, il a été montré grâce au questionnaire LESQ (Leeds sleep evaluation questionnaire) que l'agomélatine entraîne une amélioration plus importante et plus rapide des items « s'endormir » et « qualité du sommeil », accompagnée d'une amélioration significative de la vigilance diurne dès la première semaine de traitement, ce qui n'est pas le cas avec la venlafaxine.

Le sommeil est un des rythmes circadiens souvent perturbé chez les patients souffrant de troubles dépressifs. La capacité de l'agomélatine à soulager les plaintes de sommeil, sans être sédatif, est un avantage clé pour ces patients.

Selon Kupfer, un antidépresseur idéal devrait diminuer la latence de début de sommeil, diminuer le nombre, la quantité d'éveils après le début du sommeil, et augmenter la vigilance durant le jour (74).

L'étude du sommeil par EEG constitue une approche préliminaire avec des résultats prometteurs mais dont la confirmation par un échantillon plus large reste nécessaire. Basé sur son profil de sommeil, l'agomélatine semble être un antidépresseur idéal.

3.4.2. Dans l'anxiété

Le stress est un facteur de risque important dans le développement d'un trouble dépressif, il est donc important de déterminer si un traitement chronique par agomélatine pourrait avoir un effet bénéfique sur ce symptôme.

En ce qui concerne les antidépresseurs, les agents « atypiques », miansérine et mirtazapine, qui se comportent comme de puissants antagonistes des récepteurs 5HT_{2C}, affichent des propriétés anxiolytiques chez les animaux et les humains.

Par ailleurs, des souris génétiquement dépourvues de récepteurs 5HT_{2C} présentent une anxiété réduite et, dans plusieurs modèles expérimentaux, les agonistes et antagonistes du récepteur 5HT_{2C} montrent des propriétés anxiogéniques et anxiolytiques, respectivement (100).

Les observations précédentes suggèrent que les actions antagonistes 5HT_{2C} de l'agomélatine (plus que la stimulation des récepteurs MT_{1/2}) sont probablement associées à des propriétés anxiolytiques.

Pour évaluer cette hypothèse, l'action anxiolytique potentielle de l'agomélatine est examinée chez des rongeurs dans le test d'interaction sociale et le test de conflit Vogel.

Deux autres procédures sont utilisées : le test du labyrinthe en forme de croix et le test de vocalisation ultrasonique (annexe 7).

Pour confirmer le rôle potentiel des sites 5HT_{2C} dans l'activité anxiolytique de l'agomélatine, des études comparatives sont menées avec la mélatonine et avec l'antagoniste sélectif du récepteur 5HT_{2C}, SB243,213 (155).

Ensuite, l'activité anxiolytique de l'agomélatine est examinée par un antagoniste sélectif des récepteurs MT₁ et MT₂ à la mélatonine, S22153.

En parallèle, les actions anxiolytiques des benzodiazépines sont évaluées, grâce au clorazébate dipotassique.

Finalement, dans la mesure où une suppression de la transmission adrénérgique et sérotoninergique corticolimbique est impliquée dans les propriétés anxiolytiques des benzodiazépines, l'influence de l'agomélatine sur les niveaux extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans l'hippocampe dorsal et le cortex frontocortical de rats est examinée.

Chez des couples de rats non familiers exposés à un nouvel environnement, l'agomélatine a amélioré le temps consacré à l'interaction sociale active, une action mimée par le clorazébate dipotassique et par le SB243, 213.

Dans une procédure de conflit de Vogel, l'agomélatine présente de même une activité anxiolytique dose dépendante avec un effet maximal comparable au clorazébate dipotassique, et le SB243, 213 est de façon similaire actif dans cette procédure.

Dans le test du labyrinthe en forme de croix dans lequel le clorazébate dipotassique améliore significativement le pourcentage d'entrées dans les couloirs « ouverts », l'agomélatine a révélé seulement une activité modeste et le SB243, 213 était inactif.

De plus, comme le SB243, 213, et contrairement au clorazépate dipotassique, l'agomélatine n'a pas supprimé les vocalisations ultrasoniques émises par les rats ré-exposés à un environnement associé à un stimulus aversif.

Par distinction avec les benzodiazépines, la modulation de la libération de sérotonine n'est pas impliquée dans les propriétés anxiolytiques de l'agomélatine.

Mais, contrairement aux benzodiazépines, un renforcement de la transmission adrénérgique corticale par l'agomélatine et l'antagoniste du récepteur 5HT_{2C} pourrait exercer une influence positive sur la fonction cognitive et l'humeur dépressive.

L'agomélatine partage le profil anxiolytique du SB243, 213 en cela qu'il est actif dans les programmes d'interaction sociale et de conflit de Vogel, mais pas dans la procédure de vocalisations ultrasoniques.

La mélatonine, s'est montrée inefficace dans tous les tests d'activité anxiolytique employés jusqu'ici, sauf dans la suppression de l'interaction sociale à des doses élevées, reflétant probablement des propriétés sédatives plus qu'anxiogéniques.

De plus, l'antagoniste sélectif de la mélatonine, S22153, n'a pas modifié les propriétés de l'agomélatine ni dans le test d'interaction sociale ni dans le test de conflit de Vogel (100). Cependant, la mélatonine a présenté une activité anxiolytique dans la procédure du labyrinthe en croix chez des rats. Cette action a uniquement été exprimée la nuit et, en lien avec les précédentes découvertes, était inactive durant le jour.

Etant donné qu'un prétraitement avec un antagoniste sélectif de la mélatonine bloque l'effet anxiolytique de l'agomélatine dans la soirée mais pas le matin, il a été supposé que cet effet anxiolytique est lié à la fois à ces propriétés agoniste mélatoninergique et antagoniste du 5HT_{2C}.

Des études cliniques ont aussi conclu que l'agomélatine était dotée d'une bonne efficacité dans les troubles anxieux, évaluée par le score Hamilton pour l'anxiété, (HAM-A; Hamilton 1959).

Dans une étude, l'agomélatine à 25 mg par jour, mais pas l'agomélatine à 1 mg ou 5 mg, diminue de manière significative les symptômes d'anxiété comparé au placebo ($p < 0,05$) (89).

Cependant, l'efficacité de l'agomélatine chez des sujets présentant des troubles anxieux « purs » reste à étudier.

En conclusion, l'agomélatine présente un profil d'activité anxiolytique ressemblant à celui de l'antagoniste sélectif du récepteur 5HT_{2C}, SB243, 213.

De plus, dans les modèles examinés jusqu'ici, la mélatonine était inactive et les actions anxiolytiques de l'agomélatine ont résisté à l'antagoniste de MT₁/MT₂, S22153.

Ainsi, sous les conditions présentes, le blocage du récepteur 5HT_{2C} est à la base des propriétés anxiolytiques de l'agomélatine.

En conséquence, le profil anxiolytique de l'agomélatine diffère de celui des benzodiazépines, desquelles il peut aussi être distingué par son manque d'influence inhibitrice sur la libération corticolimbique de sérotonine et de noradrénaline.

Il serait important de déterminer la pertinence de ces observations dans l'utilité thérapeutique de l'agomélatine dans le traitement de la dépression et, potentiellement, des états anxieux (89), les deux étant associés à une activité altérée de la population cérébrale des récepteurs 5HT_{2C}.

3.5. DONNEES DE SECURITE

3.5.1. Effets à court terme : effets indésirables

L'agomélatine présente un excellent profil de tolérance à la dose quotidienne de 25 mg et n'expose pas à des effets indésirables significatifs dans l'étendue et la sévérité de ceux observés avec d'autres antidépresseurs tels que les ISRS. En particulier, il ne produit pas d'effets indésirables sexuels, de troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée, constipation), de prise de poids, de syndrome sérotoninergique, d'insomnie, de modification de l'appétit, d'hypotension orthostatique ou de troubles de la mémoire (55). Ce profil favorable de sécurité pourrait être dû à son mode d'action, qui diffère de celui des ISRS et des ISRN, dans lesquels la stimulation excessive des récepteurs périphériques et centraux 5HT pourrait être responsable de la grande majorité des troubles observés. L'identité des récepteurs impliqués dans les effets indésirables des antidépresseurs monoaminergiques sont assez bien connus (95).

L'agomélatine n'a pas d'affinité pour les récepteurs histaminiques, muscariniques et α -1 adrénergiques, ce qui explique que cette molécule ne partage pas les effets secondaires des autres antidépresseurs, en particulier des tricycliques, qui sont médiés par le blocage de ces récepteurs (55).

La tolérance et l'efficacité de l'agomélatine ont été évaluées à travers un grand nombre d'études. Le taux d'interruption dû aux effets indésirables est généralement bas (89), et pratiquement identique entre le groupe placebo (2,9%) et agomélatine (2,8%).

L'agomélatine a montré un bon profil de sécurité et d'acceptabilité (Tableau 5).

Dans les études sur le court terme, la fréquence des effets indésirables (considérés comme liés au traitement par les médecins) est sensiblement plus basse parmi les patients traités par agomélatine 25-50 mg/jour (30,2%) que parmi les patients recevant le placebo (36,2%).

Ces effets indésirables sont légers à modérés, se produisent principalement au cours des deux premières semaines de traitement, sont habituellement transitoires et ne nécessitent aucune intervention.

Les effets indésirables les plus courants sont le mal de tête, les nausées et la fatigue (65). Le rythme cardiaque moyen et la pression sanguine sont restés inchangés. Il n'y a pas encore eu de rapport d'effets indésirables sur les fonctions cardiovasculaires, hépatiques, ou rénales et aucune autre anomalie de laboratoire avec l'agomélatine n'a été observée par rapport au placebo (67).

Study			
Adverse event	Loo et al. (2002)	Kennedy and Emsley (2006)	Olié and Kasper (2007)
Headache	–	–	–
Anxiety	=	Not reported	Not reported
Abdominal pain	=	Not reported	Not reported
Diarrhea	+	–	Not reported
Nausea	–	–	–
Somnolence	–	Not reported	Not reported
Depression	+	Not reported	Not reported
Insomnia	=	–	Not reported
Palpitations	Not reported	–	Not reported
Chest tightness	Not reported	–	Not reported
Decreased appetite	Not reported	–	Not reported
Pruritus	Not reported	+	Not reported
Fatigue	Not reported	–	+
Dry mouth	–	–	+
Dizziness	Not reported	+	=
Rhinitis	+	+	–
Upper respiratory tract infection	=	+	–

+: Higher frequency than the placebo group.
 –: Lower frequency than the placebo group.
 =: Equal frequency than the placebo group.

Tableau 4 : Principaux effets indésirables de l'agomélatine versus placebo

Le dysfonctionnement sexuel est connu pour être un effet indésirable de la thérapie antidépressive et un facteur important de mauvaise compliance ou d'arrêt du traitement. Le désir sexuel est fréquemment diminué dans la dépression non traitée, et également avec la plupart des antidépresseurs couramment prescrits (30).

L'incidence des troubles sexuels liée aux traitements par ISRS et venlafaxine s'étend de 58% à 73% (103). Ces effets semblent liés à la stimulation de la sérotonine, et aux agents qui affectent de manière prédominante les voies dopaminergiques ou noradrénergiques (47).

La mirtazapine présente une exception à ce modèle de dysfonctionnement sexuel induit par les antidépresseurs, qui résulte probablement de ses propriétés antagonistes du 5HT_{2C} (107). Comme l'agomélatine bloque aussi le récepteur 5HT_{2C}, il a été d'un intérêt considérable durant le programme de développement de la molécule d'évaluer systématiquement la fonction sexuelle avant et pendant le traitement par agomélatine chez les patients dépressifs.

Le profil sexuel de l'agomélatine est logiquement apparu comme favorable, dans les études utilisant un score spécifique, Sex Effects Scale [Sex-FX].

Le score Sex-FX désigne une entrevue avec un clinicien qui consiste à explorer l'activité sexuelle d'hommes et de femmes dans les deux semaines préalables au traitement (66). Ce score inclut 13 items évaluant le désir/le besoin, l'excitation, et l'ensemble de la satisfaction concernant la vie sexuelle.

Les effets secondaires sexuels ont été comparés chez des patients souffrant de dépression durant le traitement par agomélatine et venlafaxine pendant plus de 12 semaines.

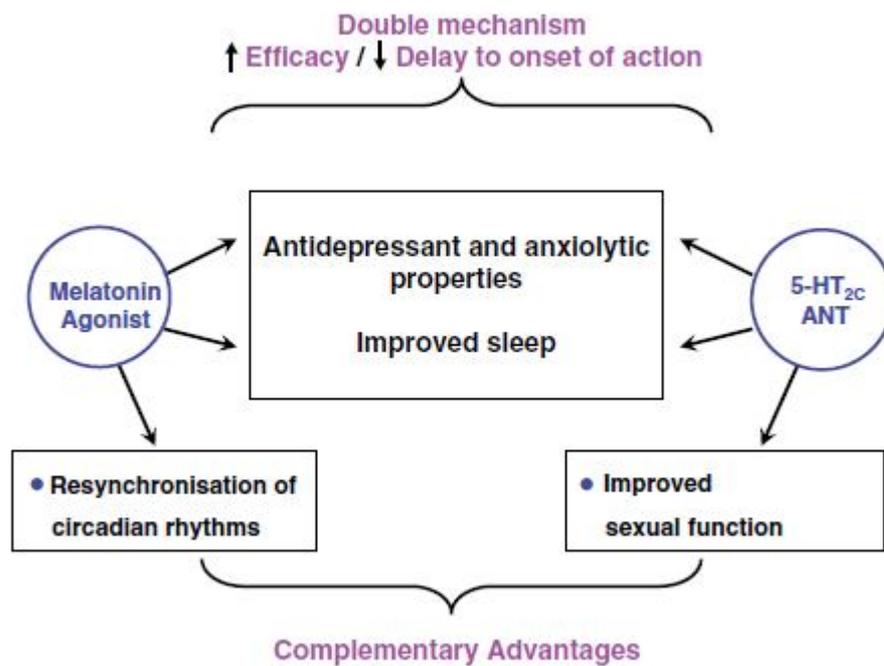
Parmi les patients sexuellement actifs de l'essai, pour une efficacité antidépressive comparable, ceux traités par agomélatine ont présenté moins de troubles sexuels (20%) que ceux traités par venlafaxine (un peu moins de 50%) (129).

Le profil sexuel favorable de l'agomélatine pourrait être lié à son mécanisme d'action innovant, qui implique l'agonisme mélatonnergique et l'antagonisme du 5HT_{2C}, éliminant ainsi la libération systémique de sérotonine. (Figure 17)

Bien que la plupart des antidépresseurs aient des effets correctifs sur le sommeil, certains ont des effets non voulus et induisent insomnie, somnolence diurne, ou sédation (59). Comme cela était attendu par son mécanisme d'action, l'agomélatine améliore la qualité du sommeil.

Le point important en terme de tolérance et d'effets secondaires est l'absence de somnolence diurne ou de sédation avec l'agomélatine, avec un effet significatif sur l'activité journalière et ce dès la première semaine de traitement comparé à la venlafaxine (77).

En conclusion, l'agomélatine est un nouvel antidépresseur qui améliore les troubles du sommeil et n'affecte pas le fonctionnement sexuel, améliorant ainsi à la fois les symptômes dépressifs et la qualité de vie des patients.



ANT : antagoniste

Figure 17 : Avantages potentiels de l'association des activités antagonistes des récepteurs 5HT_{2C} avec des propriétés agonistes des récepteurs mélatoninergiques (97)

Le blocage des récepteurs 5HT_{2C} augmente la transmission adrénergique et dopaminergique corticolimbique et confère les propriétés antidépressives.

Par un mécanisme plutôt différent l'activation des récepteurs mélatoninergiques (MT1 et MT2) pourrait aussi s'opposer aux états dépressifs. L'antagonisme des récepteurs 5HT_{2C} et l'activation des récepteurs mélatoninergiques pourraient améliorer la qualité du sommeil.

De plus, des études expérimentales suggèrent que l'antagonisme des récepteurs 5HT_{2C} et l'agonisme mélatoninergique possèdent des profils complémentaires d'activité anxiolytique.

Alors que les mécanismes mélatoninergiques aident à reprogrammer les rythmes circadiens perturbés, l'antagonisme des récepteurs 5HT_{2C} pourrait améliorer une fonction sexuelle compromise.

3.5.2. Effets à long terme : efficacité, tolérance, syndrome de sevrage, toxicité

Les symptômes dus à l'interruption brutale d'un traitement antidépresseur ont été évalués dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo incluant 192 patients recevant soit de l'agomélatine à 25 mg/jour soit de la paroxétine à 20 mg/jour (108).

Après 12 semaines de traitement les patients vont de façon aléatoire continuer à recevoir le traitement actif ou le placebo pendant deux semaines.

L'utilisation du score symptômes et signes de développement d'une interruption (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)) a montré l'absence d'un tel syndrome avec l'agomélatine.

En effet, aucune différence significative en termes de nombre de symptômes de rebond entre les groupes continuant ou interrompant le traitement par agomélatine après une ou deux semaines n'a été observée.

Par contre, un syndrome à l'arrêt du traitement par paroxétine est observé au bout d'une semaine, mais se résout après deux semaines.

En effet, l'arrêt brutal de la thérapie par ISRS peut induire un syndrome de rebond avec des symptômes incluant nausées, vomissements, vertiges, et troubles du sommeil.

Un syndrome similaire est rapporté avec les ISRN (118). La sévérité de ces symptômes varie entre les antidépresseurs et pourrait être liée à la demi-vie de l'agent actif (61).

Ces résultats concernant l'agomélatine sont utiles pour la pratique clinique quotidienne. Le syndrome de sevrage peut fréquemment se produire chez des patients peu compliants qui oublient de prendre leur traitement pendant quelques jours. Les symptômes peuvent être pénibles pour les patients et trompeur pour les médecins qui pourraient ne pas comprendre la rechute dépressive.

Ces découvertes étayent le travail expérimental suggérant qu'une exposition soutenue à l'agomélatine n'entraîne pas de changements adaptatifs marqués dans la transmission sérotoninergique comme lors d'une administration chronique avec les ISRS ou les antidépresseurs tricycliques (57).

Trois études sur le long terme sont considérées : une étude d'entretien spécifique *versus* placebo (49) et deux études comparant l'agomélatine à la venlafaxine et à la sertraline (81), respectivement. Toutes ces études sont randomisées, multicentriques, et en double aveugle.

L'étude d'entretien spécifique sur six mois *versus* placebo a montré un taux de rechute avec l'agomélatine significativement ($P < 0.0001$) plus bas (21,7%) qu'avec le placebo (46,6%). Dans l'étude s'étendant sur six mois, comparant l'agomélatine (25-50 mg/j) et la venlafaxine (75-150 mg/j), les patients recevant l'agomélatine ont présenté un index CGI-I significativement supérieur (0,32; $P = 0,025$), indiquant une meilleure amélioration symptomatique.

Ces résultats montrent que les patients rencontrent un soulagement plus entretenu avec l'agomélatine. En comparant l'adhérence, mesurée par le nombre de patients qui achèvent les six mois de traitement, les patients ayant reçu l'agomélatine ont terminé les études à 70,3% *versus* 61,7% avec la venlafaxine, et 64,7% *versus* 58,3% avec la sertraline, ce qui suggère une efficacité supérieure du traitement par agomélatine.

Dans une autre étude, Goodwin et coll. (49), ont également trouvé un taux de rechute significativement plus bas avec l'agomélatine (23,9%) comparé au placebo (50,0%) sur une période de dix mois de traitement. De plus, 90% des patients du groupe agomélatine ont achevé l'ensemble de la période *versus* 76% dans le groupe placebo.

Les patients dépressifs ont donc présenté un soulagement plus soutenu avec l'agomélatine, avec une meilleure adhérence au traitement.

Ces études confirment l'efficacité de l'agomélatine dans la prévention des rechutes chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs et montrent le maintien de l'efficacité sur le long terme. Un traitement par agomélatine pourrait donc être une approche thérapeutique prometteuse pour la prévention des rechutes.

Enfin, l'agomélatine n'induit pas d'accoutumance ou d'addiction ; par exemple, dans les tests précliniques, les singes rhésus ne se sont pas auto-administrés la molécule (151) ce qui par ailleurs n'a pas provoqué de syndrome de rebond. Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'effets secondaires mentaux avec l'agomélatine, une question qui reste à explorer concerne sa toxicité potentielle (par exemple : hépato-toxicité) après une utilisation sur le long terme. Dans la mesure où l'agomélatine est un composé naphthalénique, elle pourrait agir sur le cytochrome P450 et ses effets devraient être contrôlés de près.

3.6. INDICATION DE L'AGOMELATINE DANS LA DEPRESSION MAJEURE : RAPPORT DE L'EMEA

L'agomélatine a obtenu un avis positif du CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain) de l'EMEA, le 20 novembre 2008, dans l'épisode dépressif majeur de l'adulte.

Malgré des études menées au total chez plus de 2400 patients, le 27 juillet 2006, le CHMP avait adopté un avis négatif recommandant le refus de l'autorisation de mise sur le marché de l'agomélatine, commercialisé sous le nom de Valdoxan/Thymanax, comprimés pelliculés de 25 mg, développé par les laboratoires Servier (46).

La principale inquiétude du CHMP portait sur le fait que l'efficacité de Valdoxan/Thymanax n'avait pas été suffisamment démontrée.

En effet, l'étude à long terme n'avait pas établi une efficacité du médicament.

Les études à court terme avaient quant à elles mis en évidence un effet du médicament mais dont la portée n'avait pas permis au CHMP d'établir des conclusions définitives sur l'efficacité de celui-ci. Le CHMP n'avait pas d'inquiétude particulière concernant les effets indésirables associés à Valdoxan/Thymanax car ces effets pouvaient être gérés à l'aide des outils de gestion des risques standard. Le CHMP avait alors émis un avis indiquant que les bénéfices de Valdoxan/Thymanax n'étaient pas supérieurs aux risques qu'il comportait.

3.7. CONCLUSION

L'agomélatine est un agent innovant avec un mécanisme d'action antidépresseur complètement nouveau. Le profil pharmacologique unique de l'agomélatine, un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 et antagoniste des récepteurs 5HT2C, s'est révélé être un antidépresseur efficace. Mais les véritables mécanismes neurobiologiques déclenchés par cette molécule restent encore à élucider.

Les études précliniques ont montré que l'agomélatine était efficace dans un grand nombre de modèles animaux de dépression. Avec une gamme de dose de 25 à 50 mg quotidienne, l'agomélatine est un antidépresseur efficace même chez les patients les plus sévèrement déprimés, avec un profil d'effets indésirables très favorable.

En particulier, la restauration du sommeil sans sédation diurne et les effets minimes sur la fonction sexuelle suggèrent que l'agomélatine représente un traitement alternatif qui en vaut la peine pour le patient atteint de dépression majeure.

Les résultats ont également indiqué une amélioration rapide des symptômes dépressifs et un bon taux de réponse.

L'agomélatine a aussi montré une efficacité comparable à la venlafaxine et à la paroxétine. Ensemble, avec l'absence d'un syndrome de rebond après un arrêt brutal du traitement, ce profil favorable pourrait avoir des conséquences positives sur l'adhérence au traitement par les patients dépressifs.

L'agomélatine apparaît donc comme une option claire dans le traitement des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs pour lesquels l'efficacité antidépressive est requise sans les problèmes de tolérance des antidépresseurs couramment disponibles.

CONCLUSION GENERALE

La dépression est une maladie complexe, multifactorielle, pouvant entraîner des conséquences sérieuses.

Les antidépresseurs actuellement disponibles contiennent des molécules efficaces, mais qui présentent souvent une mauvaise tolérance et par conséquent une faible compliance. L'agomélatine pourrait ainsi compléter l'arsenal thérapeutique disponible en combinant efficacité thérapeutique et bonne tolérance.

L'agomélatine est un antidépresseur avec mécanisme d'action entièrement nouveau.

En effet, son activité n'est pas basée sur des mécanismes classiques, tels que l'inhibition de la recapture ou du métabolisme des monoamines.

L'activité antidépressive de l'agomélatine est basée sur son agonisme des récepteurs mélatoninergiques et l'antagonisme des récepteurs 5HT_{2C} et sa principale innovation est liée à ses effets chronobiotique sur le système circadien.

L'agomélatine est un antidépresseur efficace, avec une réponse et des taux de rémissions similaires à certains autres antidépresseurs.

L'agomélatine présente un certain nombre d'avantages dans le traitement de la dépression, tels qu'une efficacité significative chez les patients dépressifs à travers un large spectre de sévérité, un début d'action rapide, un très bon profil de sécurité et de tolérance (reflété par un nombre réduit d'effets indésirables), l'absence de syndrome de rebond et un dosage flexible.

L'agomélatine a un impact significatif sur le sommeil des patients avec un trouble dépressif majeur, avec un effet positif sur la qualité subjective du sommeil et une latence d'endormissement plus courte.

Le récent enregistrement européen de l'agomélatine, mérite d'autant plus d'être remarqué que la recherche pharmaceutique ne propose, à l'heure actuelle, que très peu de nouveaux médicaments psychotropes.

Malgré les données prometteuses fournies par les études en double aveugle, les données couramment publiées sur l'agomélatine sont quelque peu limitées.

Les informations publiées sur l'efficacité et la tolérance sont uniquement disponibles pour des essais sur le court terme.

Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la tolérance de l'agomélatine sur une période de traitement plus longue. Car les effets indésirables au long court, s'ils existent, ne sont pas tous connus, et donc une surveillance accrue du patient s'avère nécessaire.

L'efficacité de l'agomélatine chez les patients âgés et chez les sujets jeunes de moins de 18 ans devra également être étudiée.

D'autres investigations devront contribuer à expliquer les bases neurobiologiques de son action. Notamment concernant la synergie possible entre les deux familles de récepteurs (MT et 5HT_{2C}) et les mécanismes moléculaires et cellulaires à la base de la neuroplasticité induite par l'antidépresseur.

Au vu des différentes études, il semble que l'agomélatine ressorte avec des avantages thérapeutiques dans le traitement de la dépression et pourrait être une molécule d'avenir.

L'agomélatine pourrait ainsi être le chef de file d'une nouvelle classe d'antidépresseurs aux propriétés pharmacologiques innovantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ackenheil M, Macher JP, Biological rythm in psychiatry. Eur Psychiatry, 2005; 20: 99-154
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe : results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand, 2004 ; 109 : 28-37
4. American psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV*. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994
5. Andlin-Sobicki P, Wittchen HU, Cost of affective disorders in Europe. Eur. J. Neurol., 2005 ; 12 : 34–38
6. Arendt J, Melatonin and human rhythms. Chronobiol Int, 2006; 23:21-37
7. Audinot V, Mailliet F, Lahaye BC, New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. Arch Pharmacol, 2003; 6: 553–561
8. Banasr M, Soumier A, Hery M, Mocaër E, Daszuta A, Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. Biol Psychiatry, 2006; 59: 1087–1096
9. Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, Deacon RMJ, Yee BK, Bast T, Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. Neurosci Biobehav Rev, 2004; 28: 273–283
10. Barden N, Regulation of corticosteroid receptor gene expression in depression and antidepressant action. J Psychiatry Neurosci, 1999; 24: 25– 39
11. Barden N, Shink E, Labbé M, Vacher R, Rochford J, Mocaer E, Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych, 2005; 29: 908 – 916
12. Barrett P, Conway S, Morgan PJ, Digging deep-structure function relationships in the melatonin receptor family. J Pineal Res, 2003; 35: 221-30
13. Bertaina Anglade V, La Rochelle CD, Boyer PA, Mocaer E, Antidepressantlike effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model. Behav Pharmacol, 2006; 17: 703–713
14. Bogaards JJ, Hissink EM, Briggs M, Prediction of interindividual variation in drug plasma levels in vivo from individual enzyme kinetic data and physiologically based pharmacokinetic modeling. Eur J Pharm Sci, 2000; 12: 117–24

15. Bordet R, Système mélatoninergique, rythmes biologiques et troubles de l'humeur. *L'Encéphale*, 2006; 32: 802-809
16. Bougerol T, Syndrome dépressif: orientation diagnostique et principes du traitement. *La revue du praticien*, 1999; 49; 6: 643-652
17. Bourin M, Mocaër E, Porsolt R, Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci*, 2004; 29 : 126-133
18. Bouvard M, Cottraux J, *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie*. 4^{ème} édition, Paris, Masson, 2002
19. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: metaanalysis. *Br Med J*, 2006; 332:385-93
20. Buysse DJ, Frank E, Lowe KK, Cherry CR, Kupfer DJ, Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. *Biol Psychiatry*, 1997; 41: 406–18
21. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A, Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol*, 2003; 15: 432–437
22. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Cutrera RA, Esquifin AI, Melatonin site and mechanism of action: single or multiple? *J Pineal Res*, 1997; 23: 32-39
23. Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Trakht I, Therapeutic potential of melatonin agonists. *Exp Rev Endocrinol Metab*, 2008; 3: 269–279
24. Cermakian N, Sassone-Corsi P, The molecular mechanisms of the circadian clock. *Médecine/science*, 2000 ; 16 : 504-512
25. Cermakian N, Boivin DB, A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Rev*, 2003; 42: 204-220
26. Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P, La dépression en France Enquête Anadep 2005. INPES, coll. Etudes santé, 2009
27. Chellappa SL, Schroder C, Cajochen C, Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Med*, 2008 ; 10 : 10-16
28. Claustrat B, Brun J, Chazot G, Mélatonine, rythme veille-sommeil et sommeil. *Médecine du sommeil*, 2005 ; 1 : 11-19
29. Claustrat B, Brun J, Chazot G, The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med*, 2005; 9: 11–24
30. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 357–366

31. Conway S, Canning SJ, Howell H, Mowat ES, Barrett P, Drew JE, Delagrangé P, Lesieur D, Morgan PJ, Characterisation of human melatonin mt (1) and MT (2) receptors by CRE-luciferase reporter assay. *Eur J Pharmacol*, 2000; 390: 15–24
32. Corruble E, Dépression récurrente et événements de vie : de la clinique à de nouveaux modèles explicatifs ? Enquête ACTUEL. *L'Encéphale*, 2006 ; 32 ; 6P1 : 983-987
33. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2004; 29: 1-12
34. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM, Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2000; 25(1): 48-52
35. Dardente H, Klosin P, Pévet P, Masson-Pévet M, MT1 melatonin receptor mRNA expressing cells in the *pars tuberalis* of the european hamster: effect of photoperiod. *J Neuroendocrinol*, 2003; 15: 778-786
36. Delagrangé P, Atkinson J, Boutin JA, Casteilla L, Lesieur D, Misslin R, Pellissier S, Penicaud L, Renard P, Therapeutic perspectives for melatonin agonists and antagonists. *J Neuroendocrinol*, 2003; 15: 442–448
37. Devoto P, Flore G, Pira L, Longu G, Gessa GL, Alpha2-adrenoceptor mediated co-release of dopamine and noradrenaline from noradrenergic neurons in the cerebral cortex. *J Neurochem*, 2004 ; 88 : 1003– 1009
38. Dijk DJ, Von Schantz M, Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms*, 2005; 20: 279-290
39. Dubocovich ML, Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci*, 1995; 16:50-56
40. Dubocovich ML, Markowska M, Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 2005; 2: 101–110
41. Dubocovich ML, Cardinali DP, Delagrangé P, The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification. 2nd ed. Girdlestone D (ed.). IUPHAR Media: London, 2000
42. Duman RS, Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*, 2004; 5: 11–25
43. Duncan WC, Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther*, 1996; 71: 253-312
44. Dunlap JC, Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999, 96: 271-290
45. Eisch AJ, Adult neurogenesis: Implications for psychiatry. *Prog Brain Res*, 2002; 138: 315–342

46. European Medicines Agency EMEA, Questions et réponses sur la recommandation de refus de l'autorisation de mise sur le marché pour VALDOXAN/THYMANAX. Londres, 16/01/2007 Réf. Doc. EMEA/522436/2006
47. Ferguson JM, Shrivastava RK, Stahl SM, Hartford JT, Borian F, Leni J, McQuade RD, Jody D , Reemergence of sexual dysfunction in patients with major depressive disorder: double-blind comparison of nefazodone and sertraline. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62: 24–29
48. Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC, Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band lightemitting diodes (LEDs). *Biol Psychiatry*, 2006; 59: 502–507
49. Goodwin GM, Rouillon F, Emsley R, 2007, Long term efficacy of agomelatine, a novel antidepressant, in the prevention of relapse in outpatients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007; 17; 4: 361
50. Guardiola Lemaitre B, Melatoninergic receptor agonists and antagonists: pharmacological aspects and therapeutic perspective. *Ann Pharm Fr*, 2005; 63: 385-400
51. Guelfi JD, Boyer P, Consoli S, Olivier-Martin R, *Psychiatrie*. 1re édition, Paris, Presses Universitaires de France, 1987
52. Guilleminault C, Efficacy of agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depressive disorder. *Eur Psychopharmacol*, 2005; 15; 3: 419–20
53. Guilleminault C, How the internal clock interacts with mood and depression. *Eur Psychiatry*, 2007; 22: 89-95
54. Hamet P, Tremblay J, Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Metabolism*, 2006, 55; 2: 7–12
55. Hamon M, Bourgoin S, Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006 ; 16 : 625–632
56. Hamon M, Mocaer E, Boyer PA, Pathophysiology and treatment of affective disorders: melatonin and serotonin. *Medicographia*, 2005 ; 27 ; 3 : 228-235
57. Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, Hamon M, Lanfumey L, Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S-20098) versus fluoxetine on 5-HT_{1A} receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*, 2004; 47: 515–526
58. Jenck F, Moreau JL, Mutel V, Martin JR, Haefely WE, Evidence for a role of 5-HT_{1C} receptors in the antiserotonergic properties of some antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol*, 1993 ; 231 : 223– 229
59. Jindal RD, Thase ME, Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med Rev*, 2004; 8: 19–30

60. Johnston JD, Tournier B, Andersson H, Masson-Pevet M, Lincoln GA, Hazlerigg DG Multiple effects of melatonin on rhythmic clock gene expression in the mammalian pars tuberalis. *Endocrinology*, 2006; 147: 959-965
61. Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG, Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002; 17: 217–225
62. Karakas A, Gündüz B, Suprachiasmatic nuclei may regulate the rhythm of leptin hormone release in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Chronobiol Int*, 2006; 23: 225-36
63. Karolczak M, Korf HW, Stehle JH, The rhythm and blues of gene expression in the rodent pineal gland. *Endocrine*, 2005; 27: 89–100
64. Kasper S, Laigle L, Bayle F, Superior antidepressant efficacy of agomelatine versus sertraline: a randomised, double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18: 336-337
65. Kennedy SH, Emsley R, Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006 ; 16 : 93-100
66. Kennedy SH, Guilleminault C, Antidepressant efficacy of agomelatine 25–50 mg versus venlafaxine 75–150 mg: two randomized, double-blind studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006; 16; 4: 319–320
67. Kennedy SH, Eisfeld BS, Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2007; 3; 4: 423–428
68. Kennett GA, Wood MD, Bright F, Trail B, Riley G, Holland V, Avenell KY, Stean T, Upton N, Bromidge S, Forbes IT, Brown AM, Middlemiss DN, Blackburn TP, SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT_{2C} receptor antagonist. *Neuropharmacology*, 1997; 36: 609–620
69. Kessler RC, Andrews G, Mroczek D, Ustun B, Wittchen HU, The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview short-form (CIDI-SF). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 1998 ; 7 ; 4 : 171-185
70. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Walters EE, Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005 ; 62 :593–602
71. Khan A, Khan SR, Walens G, Kolts R, Giller EL, Frequency of positive studies among fixed and flexible dose antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration Summary Basis of Approval reports. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 552– 557

72. Klein DC, Moore RY, Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-o-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. . Brain Res, 1979; 174: 245-62
73. Kodama M, Fujioka T, Duman RS, Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. Biol Psychiatry, 2004; 56: 570–580
74. Kupfer DJ, Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with agomélatine. Eur Neuropsychopharmacol, 2006; 16; 5: 639–643
75. Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA, Neil JF, Ulrich R, Shaw DH, Sleep and treatment prediction in endogenous depression. Am J Psychiatry, 1981; 138: 429–434
76. Lader M, Limitations of current medical treatments for depression: disturbed circadian rhythms as a possible therapeutic target. Eur Neuropsychopharmacol, 2007 ; 17 : 743–755
77. Lam RW, Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. Int Clin Psychopharmacol, 2006; 21; 1: 25–29
78. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III Pharmacotherapy. J Affect Disord, 2009 ; 117 : 26–43
79. Launois R, Payet S, Évaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récives. Neuropsych News, 2003 ; 5 : 221-229
80. Lemoine P, *La dépression*. Lyon, m. Servet, 2002
81. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E, Improvement of subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry, 2007; 68: 1723–1732
82. Leproult R, Van Onderbergen A, L'Hermite-Baleriaux M, Van Cauter E, Copinschi G, Phase-shifts of 24h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. Clin Endocrinol, 2005; 63: 298–304
83. Lerner AB, Case JD, Heinzelman RW, Structure of melatonin, J Am Chem Soc, 1959; 81:6084–6085
84. Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P, Affective disorders and biological rhythms. Ann Pharm Fr, 2008; 66: 169-174
85. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A., StraumanT, Robins C, Newman MF, Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. Psychosom Med, 2004 ; 66 : 305–315

86. Lewy AJ, Ahmed S, Latham Jackson JM, Sack RL, Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*, 1994; 60:105-12
87. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK, The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006; 103; 19: 7414-7419
88. Liu C, Fukuhara C, Wessel JH, Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell Tissue Res*, 2004; 315: 197-201
89. Loo H, Hale A, D'haenen H, Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002 ; 17 : 239–247
90. Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C , Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: Subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). *Sleep Med*, 2007; 9: 33–41
91. Macchi MM, Bruce JN, Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*, 2004; 25:177-195
92. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J, Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*, 2007 ; 61 ; 12 : 2030–2040
93. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, Gray NA, Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*, 2003 ; 53 : 707– 742
94. Masand PS, Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther*, 2003 ; 25 : 2289–2304
95. Micale V, Arezzi A, Rampello L, Drago F, Melatonin affects the immobility time of rats in the forced swim test: The role of serotonin neurotransmission. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006 ; 16 : 538—545
96. Millan MJ, The role of monoamines in the actions of established and 'novel' antidepressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol*, 2004 ; 500 : 371– 384
97. Millan MJ, Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology and Therapeutics*, 2006 ; 110 : 135 – 370
98. Millan MJ, Lejeune F, Gobert A, Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *J Psychopharmacol*, 2000; 14: 114–138

99. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A, Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology*, 2005; 177: 448–458
100. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D The novel melatonin agonist, agomelatine (S20098), is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003; 306: 954–964
101. Mir S, Taylor D, The adverse effects of antidepressants. *Curr Opin Psychiatry*, 1997 ; 10 : 88–94
102. Moller M, Baeres FM, The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res*, 2002; 309: 139–50
103. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F, Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*, 2001 ; 62 ; 3 : 10–21
104. Monteleone P, Maj M, The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008; 18: 701–711
105. Montgomery SA, Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006; 16: 633–638
106. Montgomery SA, Lecrubier Y, Is severe depression a separate indication? *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999; 9: 259–264
107. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A, Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord*, 2002; 69: 119–40
108. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I, Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, doubleblind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004; 19: 271–280
109. Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R, Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int*, 1994; 24: 101–146
110. Morilak DA., Frazer A, Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004 ; 7 : 193–218
111. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Identification of the melatonin-binding site MT₃ as the quinone reductase 2. *J Biol Chem*, 2000; 275; 40: 31311–31317
112. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ, Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*, 2006 ; 163 : 101–108

113. Olié JP, Kasper S, Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007; 10; 5 : 661-673
114. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol*, 2001 ; 22 : 18-32
115. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP, Melatonin and sleep in aging population. *Exp Geront*, 2005; 40: 911–925
116. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M, A metaanalysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2006 ; 26 : 56–60
117. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E, Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 694–703
118. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM, Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2005; 89: 207–212
119. Pévet P, Melatonin: from seasonal to circadian signal. *J Neuroendocrinol*, 2003; 15: 422–426
120. Pinder RM, Designing a new generation of antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand*, 1997 ; 96 ; 391 : 7–13
121. Quera-Salva MA, Vanier B, Chapotot F, Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005 ; 15 ; 3 : 435-442
122. Redman JR, Francis AJ, Entrainment of rat circadian rhythms by the melatonin agonist S-20098 requires intact suprachiasmatic nuclei but not the pineal. *J Biol Rhythms*, 1998; 13: 39–51
123. Reiter RJ, Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*, 1991; 12; 2: 151–180
124. Reiter RJ, The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Exp Geront*, 1995; 30: 199-212
125. Reiter RJ, Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. *Prog Neurobiol*, 1998; 56: 359 –384
126. Reppert M, Weaver DR, Godson C, Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends in Pharmacol Science*, 1996; 17: 100-102
127. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G, Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem*, 2004 ; 11 : 2033– 2043

128. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA, Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41; 1:72-80
129. Rouillon F, Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006; 21; 1: 31–35
130. Sagaspe P, Sanchez-Ortuno M, Charles A, Taillard J, Valtat C, Bioulac B, Effects of sleep deprivation on colorword, emotional, and specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain Cogn*, 2006; 60; 1:76-87
131. San L, Arranz B, Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 2008; 23: 396-402
132. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R, Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 2003; 301: 805–809
133. Schatzberg AF, Pharmacological principles of antidepressant efficacy. *Human Psychopharmacol*, 2002 ; 17 :17– 22
134. Schibler U, Naef F, Cellular oscillators: rhythmic gene expression and metabolism. *Curr Opin Cell Biol*, 2005 ; 17 : 223–229
135. Shapiro CM, *ABC des troubles du sommeil*. Paris, Maloine, 1996 : 80-82
136. Simonneaux V, Poirel VJ, Garidou ML, Nguyen D, Diaz-Rodriguez E, Pevet P, Daily rhythm and regulation of clock gene expression in the rat pineal gland. *Mol Brain Res*, 2004; 120: 164–172
137. Sonawalla SB, Fava M, Severe depression: is there a best approach? *C.N.S. Drugs*, 2001; 15: 765–776
138. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler, B, Cardinali DP, Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res*, 2009; 165: 201–214
139. Szegedi A, Muller MJ, Angheliescu I, Klawe C, Kohlen R, Benkert O, Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64: 413–420
140. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K, Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord*, 2005 ; 88 : 241–254
141. Touitou Y, Dysfunctions of biological clocks and their treatments. *Ann Pharm Fr*, 2008 ; 66 : 146-157

142. Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN, Stewart JW, Wisniewski SR, Warden D, Ritz L, Luther JF, Stegman D, DeVeauh-Geiss J, Howland R, Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(*) D measurement-based care. *Neuropsychopharmacology*, 2007 ; 32 : 2479–2489
143. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M, Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006 ; 163 : 28–40
144. Turek FW, Gillette MU, Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med*, 2004; 5: 523–532
145. Valentini V, Frau R, Di Chiara G, Noradrenaline transporter blockers raise extracellular dopamine in medial prefrontal but not parietal and occipital cortex: differences with mianserin and clozapine. *J Neurochem*, 2004 ; 88 : 917–927
146. Van Reeth O, Weibel L, Olivares E, Maccari S, Mocaer E, Turek FW, Melatonin or a melatonin agonist correct age-related changes in circadian response to an environmental stimulus. *Am J Physiol*, 2001; 280: 1582–1591
147. Wade A, Friis AH, The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin*, 2006 ; 22 : 2101–2110
148. Waldhauser F, Ehrhart B, Forster E, Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experientia*, 1993; 49: 671-81
149. Wehr TA, Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *J Biol Rhythms*, 2001; 16: 348–64
150. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 1996 ; 276 : 293– 299
151. Wiley JL, Dance ME, Balster RL, Preclinical evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus effects of agomelatine (S-20098), a melatonin agonist. *Psychopharmacology*, 1998; 140: 503–509
152. Willner P, Hale AS, Argyropoulos S, Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *J Affect Disord*, 2005 ; 86 : 37– 45
153. Wirz-Justice A, Chronobiology and mood disorders. *Dialogues in Clin Neurosci*, 2003; 5:315-325
154. Wittchen HU, Jacobi F, Size and burden of mental disorders in Europe -a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005 ; 15 : 357–376

155. Wood MD, Reavill C, Trail B, Wilson A, Stean T, Kennett GA, Lightowler S, Blackburn TP, Thomas D, Gager TL, Riley G, Holland V, Bromidge SM, Forbes IT, Middlemiss DN, SB-243213; a selective 5-HT_{2C} receptor inverse agonist with improved anxiolytic profile: lack of tolerance and withdrawal anxiety. *Neuropharmacology*, 2001 ; 41 : 186–199
156. Zawilska B, Berezinska M, Rosiak J, Vivien-Roels B, Skene D, Pevet P, Nowaka J, Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the goose pineal gland, retina, and plasma. *Gen Com Endocrinol*, 2003; 134: 296–302

SITES INTERNET

157. <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr> (page consultée le 19 novembre 2009)
158. [http:// www.who.int/fr](http://www.who.int/fr) (page consultée le 30 novembre 2009)
159. <http://www.inserm.fr> (page consultée le 23 janvier 2010)

ANNEXES

• Annexe 1 : Critères de l'épisode dépressif majeur selon le DSM-IV

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins 1 des symptômes est soit : (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
N.B. : ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. se sent triste ou vide) ou observée par les autres (ex. pleure).

N.B. : éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex. modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

N.B. : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante), presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte (les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur à l'exception du critère de durée) et cela presque tous les jours pendant au moins 1 semaine.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (ex. hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c.-à-d. après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

• **Annexe 2 : Critères de l'épisode dépressif majeur selon la CIM 10**

A. Critères généraux (obligatoires) :

G1. L'épisode dépressif doit persister **au moins 2 semaines**.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion le plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivants :

(1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.

(3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins 1 des 7 symptômes suivants, pour atteindre un total **d'au moins 4 symptômes** :

(1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.

(2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.

(3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type.

(4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant par exemple par une indécision ou des hésitations.

(5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation, ou un ralentissement (signalés ou observés).

(6) Perturbation du sommeil de n'importe quel type.

(7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Niveaux de sévérité léger, modéré, sévère, selon le DSM-IV et la CIM-10

• « Léger » lorsqu'il y a peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic ; l'altération des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres, est seulement mineure.

• « Sévère sans caractéristiques psychotiques » lorsque plusieurs symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic sont présents et que les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes, ou les relations avec les autres.

• « Sévère avec caractéristiques psychotiques » lorsque s'ajoutent aux symptômes typiques de l'épisode dépressif sévère des idées délirantes ou des hallucinations concordant ou non avec le trouble de l'humeur.

• « Modéré » lorsque les symptômes et altérations des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres, sont compris entre ces deux extrêmes.

- **Annexe 3 : Echelle CGI d'amélioration (CGI : Clinical Global Impression)**

Avec l'échelle Clinical Global Impression (CGI), le médecin score avec une échelle de sept points l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement.

Évaluez l'amélioration totale du patient, qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

0 Non évalué.

1 Très fortement amélioré.

2 Fortement amélioré.

3 Légèrement amélioré.

4 Pas de changement.

5 Légèrement aggravé.

6 Fortement aggravé.

7 Très fortement aggravé.

- **Annexe 4 :L'échelle CGI de gravité (Clinical Global Impression Severity Scale)**

Avec la « CGI Severity Scale », le médecin évalue avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient.

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état dépressif du patient ?

0 Non évalué.

1 Normal, pas du tout malade.

2 A la limite.

3 Légèrement malade.

4 Modérément malade.

5 Manifestement malade.

6 Gravement malade.

7 Parmi les patients les plus malades.

HAS (haute autorité de santé), 2005, Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en psychiatrie

• **Annexe 5 : Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)**

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

0 Absent

1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).

4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité

0 Absent.

1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.

2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.

3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide

0 Absent

1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.

3 Idées ou gestes de suicide.

4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

0 Absent.

1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.

2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit

0 Pas de difficulté.

1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.

2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

0 Pas de difficulté.

1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.

2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

0 Pas de difficulté.

1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.

2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.

3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.

4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9) Agitation

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux 0 Aucun.

- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) Hypochondrie

- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

Résultats : Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci. Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

Guelfi JD, Criquillion-Doulet S, *Dépression et syndromes anxio-dépressifs*, 1993, Laboratoires Ardi

• **Annexe 6: Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)**

1) Tristesse apparente : Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

0 Pas de tristesse.

1

2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.

3

4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

5

6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2) Tristesse exprimée : Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou cafardeux, mais se dérider sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3) Tension intérieure : Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

5

6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4) Réduction du sommeil : Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0 Dort comme d'habitude.

1

2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.

3

4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

5

6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5) Réduction de l'appétit : Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0 Appétit normal ou augmenté.

1

2 Appétit légèrement réduit.

3.

4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

5

6 Ne mange que si on le persuade.

6) Difficultés de concentration : Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficulté de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

7) Lassitude : Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8) Incapacité à ressentir : Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1

2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.

3

4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

5

6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9) Pensées pessimistes : Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10) Idées de suicide : Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Résultats :

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).

Score maximal de 60. Le seuil de dépression est fixé à 15. Echelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

Bouvard M, Cottraux J *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie*, 2002, Masson

• Annexe 7 : Tests précliniques d'anxiété

- Test du labyrinthe en croix

Ce test permet de mesurer l'anxiété chez des rongeurs. Le test crée un conflit approche- évitement entre l'envie naturelle d'explorer du rongeur et sa peur des espaces ouverts (qui le protège des prédateurs). Le labyrinthe possède deux couloirs fermés et deux couloirs ouverts (sans murs). L'anxiété est mesurée par le temps que passe l'animal à explorer les couloirs ouverts. Plus un animal est anxieux, moins il passera de temps dans les couloirs ouverts.

- Test d'interaction social

Dans ce test les rats sont maintenus dans des cages individuelles durant 5 jours avant d'être testés. Le jour du test, ils sont placés par deux dans les coins opposés d'un champ ouvert très lumineux pendant 10 minutes. Les rats d'une même paire reçoivent le même traitement. Le temps de contact actif entre les animaux est mesuré ; le temps passé à suivre, à renifler, à mordre, et à sauter sur l'autre animal. Si les animaux restent sans aucun mouvement pendant plus de 10 secondes, l'enregistrement est arrêté jusqu'à ce qu'une interaction social soit reprise.

- Test de conflit de Vogel

Dans ce test, les cages contiennent une grille avec une bouteille d'eau localisée 6 cm au dessus de la grille. La grille et le bec de la bouteille sont connectés à un anxiomètre qui enregistre les coups de lèche et qui délivre des chocs électriques. Durant les trois jours précédant le test, les rats sont à quatre par cages et sont restreint à une heure d'accès à l'eau par jour. Le quatrième jour, juste après l'accès à l'eau, ils sont isolés dans des cages avec une grille. Le test débute au jour 5. Les rats sont placés individuellement dans une cage test et le test est initié après que le rat ait léché 20 fois le bec d'eau et ait reçu un choc électrique par ce bec. Pendant 3 minutes, un choc électrique est ainsi délivré après le vingtième coup de lèche. Le nombre de coup de lèche est alors mesuré pendant la durée du test. Dans un groupe d'animaux testés par le véhicule, aucun choc n'est délivré, afin de fournir un niveau de base. Le pourcentage d'effet de la molécule est enregistré comme (molécule-véhicule)/ (véhicule sans chocs-véhicule).

- Test de vocalisations ultrasoniques

Dans ce test, les rats sont initialement placés dans un champ équipé d'un grillage au sol et sont exposés à six chocs électriques distribués de façon aléatoire durant une période de sept minutes. Vingt quatre heures plus tard, ils sont placés dans le champ pendant deux minutes et reçoivent un unique choc. Ils sont remis une demi-heure plus tard dans le champ et les vocalisations ultrasoniques sont alors enregistrées pendant dix minutes. Les rats émettant moins de quatre vingt dix secondes de vocalisations ultrasoniques ne sont pas examinés par la suite. Vingt quatre heures plus tard, la procédure est répétée avec les molécules à tester ou le véhicule, qui sont administrés immédiatement après les deux minutes de test. La durée totale des vocalisations ultrasoniques, traduisant l'anxiété des rongeurs, est enregistrée pendant dix minutes.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : vendredi 5 février 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Emmanuelle Giaroli

Sujet : L'agomélatine, modèle d'antidépresseurs de demainJury :

Président : Mme Lartaud Isabelle

Juges : Mme Maheut-Bosser Anne (co-directrice)
Mr Messaoudi Mickael
Mme Schroder Carmen

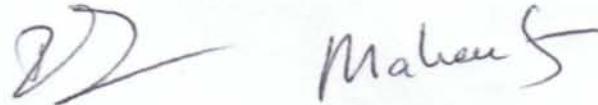
Vu,

Nancy, le 29-12-09

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

Mme LARTAUD Mme MAHEUT



Vu et approuvé,

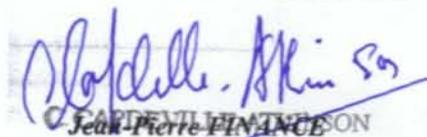
Nancy, le 4 janvier 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1.
Chantal FINANCE


Vu,

Nancy, le 7-01-2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,
Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3191

N° d'identification :

TITRE

L'agomélatine : modèle d'antidépresseurs de demain ?

Thèse soutenue le 5 février 2010

Par Emmanuelle GIAROLI

RESUME :

La dépression est une maladie fréquente, aux conséquences graves, qui constitue un réel problème de santé publique. Malgré l'efficacité des antidépresseurs actuellement disponibles, ceux-ci présentent un certain nombre de limites. La mélatonine est une neurohormone synthétisée par la glande pinéale durant la période d'obscurité. C'est ainsi que les propriétés chronobiotiques de la mélatonine, recalant l'horloge circadienne, et permettant la restauration d'un sommeil de qualité, ont conduit au développement de l'agomélatine. L'agomélatine est un antidépresseur au mécanisme d'action innovant. En effet, il agit à la fois comme agoniste des récepteurs mélatoninergiques, MT1 et MT2 ; et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2C. L'agomélatine a montré son efficacité antidépressive dans les études précliniques, ainsi que dans les études cliniques à la dose de 25 mg / jour. De plus, son profil de sécurité est très favorable, avec peu d'effets secondaires et l'absence de syndrome de sevrage.

MOTS CLES : dépression, agomélatine, antidépresseur, mélatonine, rythmes circadiens, récepteurs MT1 et MT2, sérotonine, récepteur 5HT2C

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mme LARTAUD Isabelle</u> <u>Mme MAHEUT-BOSSER Anne</u>		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle