



HAL
open science

Revue de la littérature sur l'implication du cortisol dans l'origine chronobiologique de la dépression

Ludovic Angeletti

► **To cite this version:**

Ludovic Angeletti. Revue de la littérature sur l'implication du cortisol dans l'origine chronobiologique de la dépression. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932299

HAL Id: hal-01932299

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932299>

Submitted on 23 Nov 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-thesesexercice-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>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Ludovic ANGELETTI

le 06 mars 2017

**REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'IMPLICATION DU CORTISOL DANS
L'ORIGINE CHRONOBIOLOGIQUE DE LA DÉPRESSION**

Membres du Jury :

Président :

M. le Professeur Raymund SCHWAN

Juges :

M. le Professeur Bernard KABUTH

M. le Professeur Marc KLEIN

M. le Docteur Jérôme LEROND, directeur de thèse

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Ludovic ANGELETTI

le 06 mars 2017

**REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'IMPLICATION DU CORTISOL DANS
L'ORIGINE CHRONOBIOLOGIQUE DE LA DÉPRESSION**

Membres du Jury :

Président :

M. le Professeur Raymund SCHWAN

Juges :

M. le Professeur Bernard KABUTH

M. le Professeur Marc KLEIN

M. le Docteur Jérôme LEROND, directeur de thèse



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER *Plan*

Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel
 MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude
 PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine
 RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Raymund Schwan, Professeur de Psychiatrie Adulte au CPN de Nancy, Président du jury et juge,

C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Merci de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant un premier sujet de thèse et merci encore de m'avoir donné votre aval pour travailler sur la chronothérapie, un domaine qui animait ma curiosité et qui me passionne désormais.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude.

Aux membres du jury,

À Monsieur le Professeur Bernard Kabuth, Professeur de Pédopsychiatrie au CPN de Nancy, Juge,

Merci pour votre énergie communicative et votre pédagogie, votre présence au sein de mon jury de thèse me fait honneur.

À Monsieur le Professeur Marc Klein, Professeur d'Endocrinologie au CHU de Nancy, Juge,

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Soyez vivement remercié de l'intérêt porté à ce travail aux frontières de nos deux disciplines, l'Endocrinologie et la Psychiatrie.

À Monsieur le Docteur Jérôme Lerond, Psychiatre au CPN de Nancy, Directeur de thèse et juge,

Merci pour votre enthousiasme, votre discernement et votre réflexion. Vous avez su me rassurer et me guider tout au long de cette thèse et vos conseils m'ont été d'une aide précieuse dans l'élaboration de cette vaste entreprise. Votre intérêt pour les neurosciences et la médecine du sommeil m'a largement inspiré pour ce sujet et forge aujourd'hui toute mon admiration.

À toutes les équipes qui m'ont vu grandir professionnellement,

À l'équipe de Beauregard -Hayange- pour le temps passé à vos côtés, dans les meilleurs moments comme dans les pires. Vous avez su me soutenir dans les périodes difficiles et je vous en suis profondément reconnaissant. J'ai tellement appris lors de ce stage qui m'a vu faire mes premiers pas de médecin et de thérapeute. Au Docteur Nabet, merci de la confiance que vous m'avez accordée.

À l'équipe de psychiatrie de Legouest qui m'a accueilli si chaleureusement, jusqu'à m'admettre dans leur grande famille. Jamais je n'oublierai votre soutien ni les bons moments passés ensemble. Au Docteur Carnio et à Céline Barthélémy, merci pour votre bienveillance et votre empathie, j'aspire à devenir un jour un aussi bon médecin.

À l'équipe du pôle 4 du CHS de Jury, où j'ai appris la logique institutionnelle et l'importance du réseau de soin. Au Docteur Blanc, pour votre considération, votre charisme, votre côté paternaliste et, plus largement, pour vos précieuses qualités humaines. Au Docteur Claudot, vos enseignements m'ont été précieux et j'ai beaucoup appris à vos côtés. À Roxana Andonne tant pour ta gentillesse que ta disponibilité, et enfin au Docteur Savonnière, pour votre énergie et votre ouverture d'esprit.

Et à toutes les autres équipes médicales et soignantes, qui m'ont permis de me remettre en question et d'évoluer.

À l'ensemble des enseignants du DES de Psychiatrie

À Jean Baptiste,

Merci de m'avoir fait confiance tout au long de cette année. Tu m'as considéré comme un égal et, lorsque c'était nécessaire, tu savais toujours trouver les mots pour me remotiver et m'aider à mobiliser toutes mes ressources. Si les mois passés à remplacer à ton cabinet et nos débriefings de fin de journée ont été l'occasion de compléter ma formation, ils m'ont surtout permis de gagner la confiance en moi dont je manquais peut-être.

Merci pour la bienveillance de ton accueil, pour ta sympathie et puis pour tous les agréables moments d'échange passés en dehors du travail.

Au Docteur Keller,

Merci de m'avoir choisi pour compléter votre équipe. Il me tarde de prendre mes fonctions et de débiter cette nouvelle collaboration qui s'annonce très enrichissante.

À ma famille,

À mes parents,

Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir donné le goût de l'effort et l'envie de me dépasser.

Merci d'avoir su si bien m'écouter, me rassurer et m'accompagner lorsque j'en avais besoin.

Merci d'être si fiers de moi.

Et surtout, un immense merci pour votre indéfectible soutien et tout votre amour.

À ma sœur Alexandra,

Merci d'avoir supporté mon caractère pendant 28 ans.

Et simplement, merci d'avoir été la meilleure des sœurs qu'on puisse avoir.

À mes amis,

Merci à Bruno, Natha et Marine, Benoît et Anaïs. Vous me connaissez par cœur et vous avez toujours été là pour moi. On a partagé tellement de choses ensemble et vous avez contribué, c'est certain, à mon épanouissement et à mon bonheur.

Merci à Guillaume et Hakim, mes confidents. Vous êtes comme des frères pour moi.

À Caro NSK pour les moments passés ensemble, à Caro Divo pour les soirées jeux et le poker, à Elsa la reine des restos, à Julie pour sa gentillesse et la fantastique extraction du chaton coincé dans la Z4, à Nassim pour les FIFAs et pour ton originalité, à Baptiste et Eve pour les soirées trop alcoolisées, à Guillaume V pour le foot et le badminton, à Audrey pour les échanges à la Clinique, à Vanessa, à Sondos, à Méryem, à Thibault et Alexandre que j'ai à regret un peu perdu de vue, à Florent pour les kartings, à Julien et Charlotte pour le GP de Monaco, à Dany pour les tours de piste à Lommerange, et à tous ceux que j'aurai pu oublier... Merci.

À ma chérie Ophélie,

Tu es ce qui m'est arrivé de mieux, plus les jours passent et plus je t'aime. On a passé tellement de bons moments ensemble et ce n'est que le début. Maintenant que cette thèse est finalisée, on va pouvoir retrouver une vie normale et souffler, jusqu'à ta thèse à toi. J'espère que je saurai te soutenir autant que tu m'as soutenu pendant cette année, te rassurer et te changer les idées. Tu révéles ce qu'il y a de meilleur en moi, tu ne peux pas imaginer à quel point je suis comblé de t'avoir dans ma vie.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

I. Partie I. Présentation du sujet	15
A. Préambule.....	15
B. Fondamentaux de la chronobiologie.....	16
1. La physiologie du système circadien	16
2. La désynchronisation externe	18
3. La désynchronisation interne	18
4. Le modèle de Borbély.....	19
C. Dépression et cortisol.....	20
1. L'axe corticotrope.....	20
2. Le lien avec la dépression	22
D. L'enjeu de l'article	23
E. Matériel et méthode	23
II. PARTIE II. Le modèle de la désynchronisation interne dans la dépression : une revue concernant l'implication du cortisol	24
A. Abstract.....	24
B. Introduction.....	26
C. L'organisation du système circadien	27
1. Horloge interne.....	27
2. Circuit de la mélatonine.....	28
3. Projections sérotoninergiques.....	28
4. Synchronisation circadienne.....	31
D. Le cortisol au sein du système circadien	31
1. Un pacemaker périphérique.....	31

2.	Interaction cortisol/5-HT	32
E.	L'hypothèse de la désynchronisation interne	35
1.	Anomalies circadiennes	35
2.	Phase Angle Difference et dépression.....	35
3.	Désynchronisation externe.....	36
4.	Théorie des rythmes sociaux et « Social Jet-Lag »	37
5.	Stress chronique	37
F.	Stratégies antidépressives et chronobiologie	38
1.	Antidépresseurs.....	38
2.	Luminothérapie	38
3.	Manipulations du rythme veille-sommeil	39
G.	Discussion	40
H.	Références	41
III.	PARTIE III. Conclusions et perspectives	47
A.	Une approche inductive	47
B.	D'autres pistes chronobiologiques	48
C.	Les protocoles de chronothérapie combinée.....	49
D.	Conclusion.....	50
	Bibliographie.....	51
	Annexes	55

I. Partie I. Présentation du sujet

A. Préambule

La dépression est une pathologie fréquente en France : plus d'une personne sur huit a présenté ou présentera dans sa vie un épisode dépressif caractérisé (1). Bien que facilement curable dans la majeure partie des cas, la durée de l'évolution des symptômes dépressifs reste aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique (2). Et pour cause, la plupart des traitements antidépresseurs ont un délai d'action de quinze jours, seul deux tiers des patients sous traitement seront répondeurs à l'introduction d'une première molécule et près de 30 % des patients resteront résistants (3). Si les stratégies antidépresseurs monoaminergiques classiques ne permettent pas encore d'obtenir un rétablissement rapide des symptômes, des progrès récents ont néanmoins été effectués dans ce domaine. Ils ont été rendus possibles par l'utilisation de produits ciblant d'autres circuits cérébraux, qui sont donc très probablement impliqués dans la physiopathologie de la dépression. Parmi ces produits la kétamine, qui agit au sein des circuits glutamatergiques, permet de lever les symptômes dépressifs en l'espace de quelques heures. Cette substance, habituellement utilisée en anesthésie, est toujours à l'étude dans le traitement de la dépression (4).

Une autre approche thérapeutique permettrait d'obtenir des résultats intéressants en termes de rapidité d'action, mais surtout en termes de tolérance thérapeutique. Cette approche est née de l'hypothèse chronobiologique de la dépression, développée par Wehr et Wirz-Justice en 1982 (5). Cette théorie propose que l'apparition des symptômes dépressifs soit la conséquence de perturbations au sein des rythmes biologiques, c'est-à-dire d'un dysfonctionnement de l'horloge interne. Plusieurs stratégies, appelées chronothérapies, ont ainsi été développées dans le but de « réinitialiser » l'horloge interne. Parmi elles, la privation de sommeil, ou agrypnie, et son mécanisme d'action sur l'humeur a été tout particulièrement étudiée par cette même équipe de chercheurs suisses (6). En effet, bien que temporaire, l'amélioration clinique est immédiate suite à une nuit sans sommeil et on retrouve notamment une baisse de la suicidalité chez les patients soumis à ce protocole (7). Ce paradigme s'oppose littéralement à celui de la cure de sommeil, dont les effets sur l'humeur ont été évalués par Kläsi au cours des années vingt et dont la mise en œuvre basée sur l'utilisation prolongée de barbituriques était largement controversée (8).

Le sommeil et les rythmes biologiques sont étroitement corrélés et cette relation est étudiée par la chronobiologie. Il s'agit d'une discipline scientifique qui étudie le nyctémère, c'est à dire l'organisation temporelle des êtres vivants au cours d'une journée de 24h. Presque toutes les fonctions biologiques sont soumises à cette rythmicité, y compris les fonctions supérieures telles que les fonctions cognitives et l'humeur (9). Il est donc peu

surprenant de retrouver des anomalies chronobiologiques chez les patients atteints de troubles psychiques. Toutefois, cette approche fait défaut dans nos pratiques, tant au niveau des thérapeutiques proposées qu'au niveau du timing de l'administration des psychotropes, nommé chronopharmacologie. Ainsi, il m'est apparu nécessaire de réaliser une revue de la littérature sur l'hypothèse chronobiologique de la dépression, afin de comprendre un peu mieux les mécanismes qui sous-tendent cette hypothèse et d'étudier les applications pratiques qui en découlent, c'est-à-dire les outils de chronothérapie.

B. Fondamentaux de la chronobiologie

1. La physiologie du système circadien

Le système circadien est constitué d'un oscillateur central, le noyau supra chiasmatique, et d'oscillateurs périphériques situés dans les tissus de l'organisme. Il s'avère que l'ensemble de nos cellules renferme une horloge moléculaire qui permet à chacune d'elle de fonctionner de façon organisée et synchrone avec les autres cellules de l'organisme. Cette synchronisation est assurée par le noyau supra chiasmatique, garant de nos rythmes biologiques (figure 1) (10). Son activité est le fait de l'interaction entre l'expression des gènes horloges, qui constituent notre signature rythmique endogène, et les stimuli environnementaux, comme la lumière du jour. Cette interaction constitue le chronotype de chaque personne, c'est-à-dire la tendance de chaque individu à être plutôt du matin ou plutôt du soir (11). L'horloge interne, qui permet de se synchroniser sur l'alternance jour-nuit de 24 heures, a un rôle évolutif évident puisqu'elle est retrouvée chez de nombreuses espèces animales (12). Aussi, la fonction de synchronisation semble être une condition permettant d'améliorer la survie des espèces. En effet, elle permet l'adaptation du comportement animal au cours des saisons et est notamment impliquée dans les phénomènes d'hibernation (13).

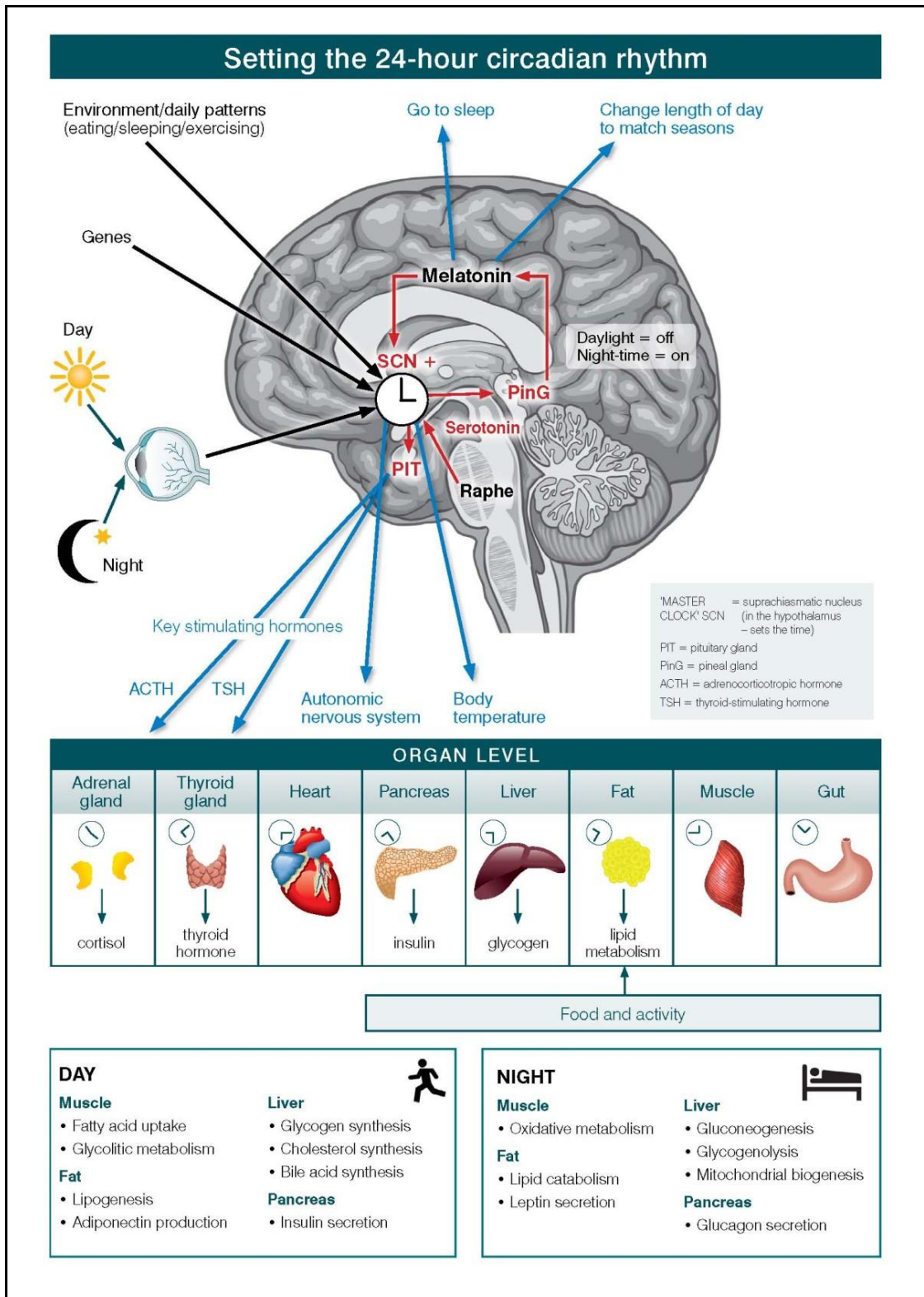


Figure 1 – L'organisation du système circadien,

D'après Hickie et al, 2013 (14)

2. La désynchronisation externe

Il existe deux types de désynchronisation : la désynchronisation entre l'horloge circadienne endogène et le temps réel, ou désynchronisation externe, et la désynchronisation entre les différents rythmes biologiques d'un individu, ou désynchronisation interne. La première est de plus en plus observée dans notre société industrielle qui ne respecte plus les rythmes biologiques. En effet, le travail posté, les éclairages artificiels, et surtout les voyages intercontinentaux, ont conduit l'homme moderne à se confronter à des conditions que l'évolution n'avait pas prévues. Ainsi, un voyageur quittant Paris pour New-York conserve le rythme circadien endogène de son horloge interne, alors que son cerveau reçoit des informations environnementales décalées de six heures par rapport à celles de son point de départ. Il en résulte une inadéquation entre son cycle veille-sommeil et le fuseau horaire du lieu d'arrivée, à l'origine de réveils au milieu de la nuit et d'endormissement pendant la période diurne. De tels phénomènes sont également observés chez les sujets aveugles, chez les patients souffrant de dépression saisonnière et chez les sujets présentant des troubles des rythmes circadiens du sommeil. La perte de synchronisation sur l'environnement peut ainsi être engendrée par la défaillance des structures impliquées dans la conduction du signal lumineux (la cécité totale et probablement la dépression saisonnière) et par la défaillance des gènes de l'horloge interne (les troubles des rythmes circadiens du sommeil) (15). Chez certains individus, cette désynchronisation externe peut entraîner une perturbation durable du fonctionnement de l'horloge interne, avec pour conséquence une perturbation au sein des différents rythmes biologiques : la désynchronisation interne.

3. La désynchronisation interne

L'anxiété, la dépression, le cancer et toutes les causes de désynchronisation externe peuvent conduire à la désynchronisation interne, c'est-à-dire à l'incapacité de l'horloge interne à resynchroniser les oscillateurs périphériques. Ces oscillateurs sont indispensables au bon fonctionnement des tissus et des organes, c'est pourquoi cette désynchronisation est à l'origine de différents troubles organiques et psychiques. Il a ainsi été démontré que les travailleurs postés présentaient une incidence plus importante de pathologies cardiovasculaires avec d'avantage d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux, de dérèglements métaboliques avec plus de diabète et d'insulino-résistances, de troubles gastro-intestinaux avec plus d'ulcères et de problèmes de transit, de troubles cognitifs avec des problèmes mnésiques et de troubles psychiques avec un accroissement des cas de dépressions (16). La désynchronisation interne peut être mise en évidence via l'étude des rythmes circadiens, dont les principaux marqueurs sont le taux de cortisol

plasmatique, le taux de mélatonine plasmatique et la température corporelle. Si la désynchronisation est mise en évidence, ces marqueurs seront dits en avance de phase ou bien en retard de phase par rapport à l'organisation temporelle de référence de l'individu étudié, c'est-à-dire par rapport au chronotype. La perte de rythme au sein des oscillateurs se traduit également par une diminution de l'amplitude des différentes fonctions circadiennes. Ainsi, la mélatonine présente une sécrétion nycthémerale émoussée, ce qui participe aux troubles du sommeil chez le patient déprimé (17).

4. Le modèle de Borbély

En 1982, Borbély propose un modèle selon lequel la régulation physiologique du sommeil dépend d'un double balancier caractérisé par l'interaction entre un processus circadien (C) et un processus homéostatique (S) au cours du nycthémère (18). Le processus S, qui représente la dette de sommeil, augmente durant la veille et diminue durant le sommeil. Le processus C, qui représente la propension au sommeil, suit quant à lui le rythme de la mélatonine. Lorsque le processus S approche de son nadir cela provoque le réveil, tandis que lorsqu'il approche de son pic cela provoque le sommeil. L'activité à onde lente du sommeil lent (Slow Wave Activity, SWA), qui est mise en évidence par EEG, constitue le principal marqueur de l'évolution du processus S vers son nadir. L'activité thêta durant la veille est quant à elle le marqueur de l'évolution du processus S vers son pic. Les rythmes nycthémeraux de la température corporelle et de la mélatonine sont eux des marqueurs du processus C. Les études menées sur les expériences de privation de sommeil ont permis d'identifier une régulation assez similaire de l'humeur au cours de la journée. Il a alors été proposé que l'apparition des symptômes dépressifs soit consécutive à la fois à un déficit du processus homéostatique et à des défauts d'amplitude et de phase du processus circadien au cours du nycthémère. Les protocoles de privation de sommeil à visée thérapeutique avaient ainsi pour but de corriger un processus S déficient en augmentant la dette de sommeil. Une autre approche consistait à corriger les anomalies de phase des processus circadiens en les réalignant sur le cycle veille-sommeil (figure2) (19). Ainsi, un modèle intitulé « internal coincidence model » a été proposé par Wehr et Wirz-Justice en 1981 (20), afin de rendre compte de l'impact des rythmes circadiens sur l'humeur. C'est ce modèle qui a été retenu pour la rédaction de l'article « l'hypothèse de la désynchronisation interne dans la dépression : une revue concernant l'implication du cortisol ».

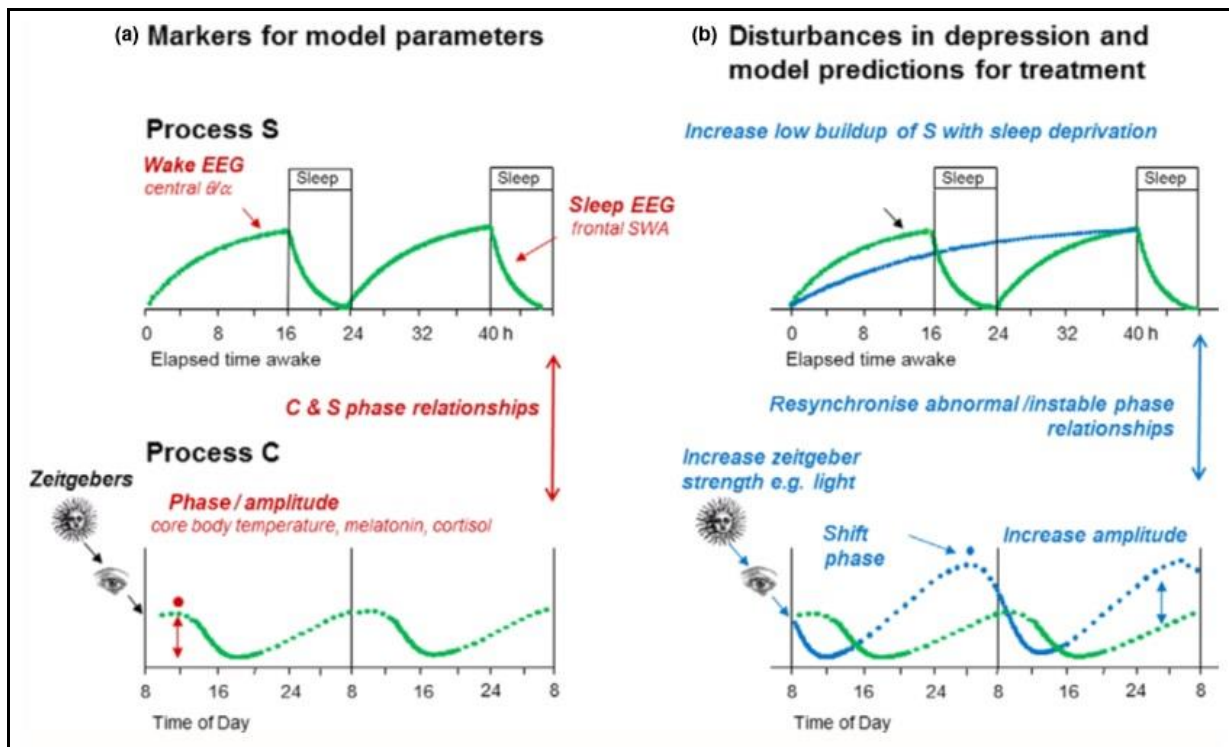


Figure 2 – Application du modèle de Borbély à la dépression,

D'après Borbély et al, 2016 (19)

C. Dépression et cortisol

1. L'axe corticotrope

L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HHS), ou axe corticotrope, est médié par la sécrétion d'un peptide par l'hypothalamus : la corticolibérine ou CRH (corticotropin-releasing hormone). Le CRH agit au niveau de l'hypophyse en activant la sécrétion de l'hormone corticotrope ou ACTH (adrenocorticotopic hormone). Une fois libérée dans le sang, L'ACTH agit sur les glandes surrénales en permettant la libération des glucocorticoïdes. Ces derniers interagissent avec leurs récepteurs nucléaires, situés dans de nombreux organes de notre corps, afin de réguler entre autres le métabolisme énergétique et l'activité circadienne de ces organes. En se fixant sur ces récepteurs au niveau de l'hypophyse et au niveau de l'hypothalamus, les glucocorticoïdes peuvent bloquer leur propre sécrétion en agissant sur la libération du CRH et de l'ACTH. Cette boucle de rétrocontrôle négatif permet à l'organisme de réguler le taux de cortisol circulant (figure 3) (21).

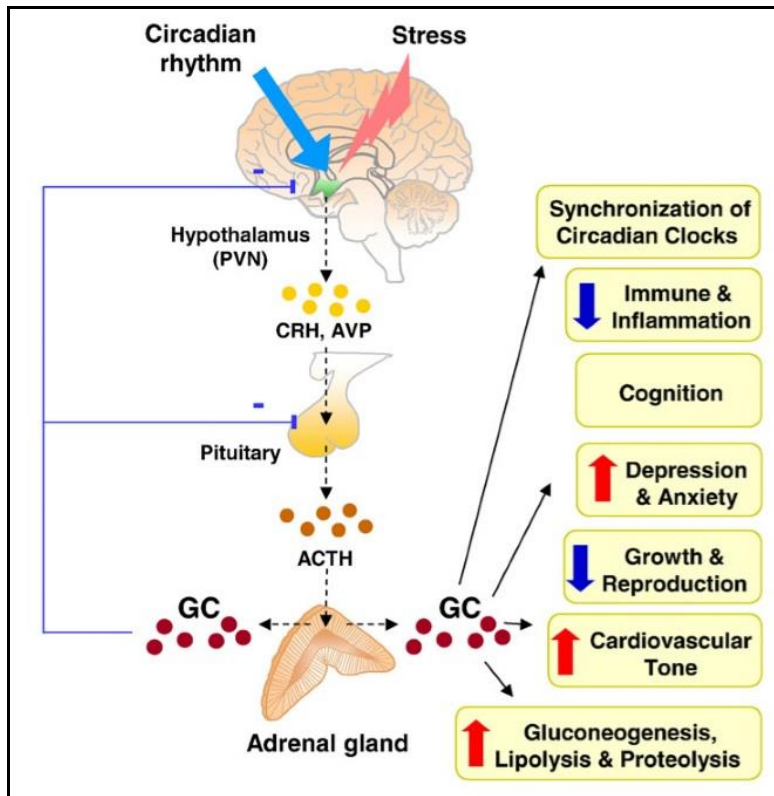


Figure 3 – L'axe corticotrope,

D'après Chung et al, 2011 (21)

Chez le sujet sain, le rythme nyctéméral du cortisol est synchronisé sur le rythme de la mélatonine, avec un retard de phase de trois heures. En effet, on retrouve une élévation du taux de cortisol plasmatique qui débute trois heures après le Dim Light Melatonin Onset (DLMO), marquant le début de la synthèse de mélatonine en soirée (14). L'une des caractéristiques principales du rythme du cortisol est la Cortisol Awakening Response (CAR), qui est la réponse de l'axe HPA au challenge que constitue le réveil pour l'organisme (figure 4). La CAR survient 30 à 45 minutes après le réveil, elle serait ainsi impliquée dans de nombreux processus associés à l'éveil, tel que la restauration de la vigilance, la régulation du système immunitaire et la mobilisation des fonctions motrices. Ce pattern, qui est le reflet de l'intégrité de l'axe corticotrope, est l'une des caractéristiques circadiennes les plus étudiées dans de nombreuses pathologies endocriniennes et psychiatriques (22).

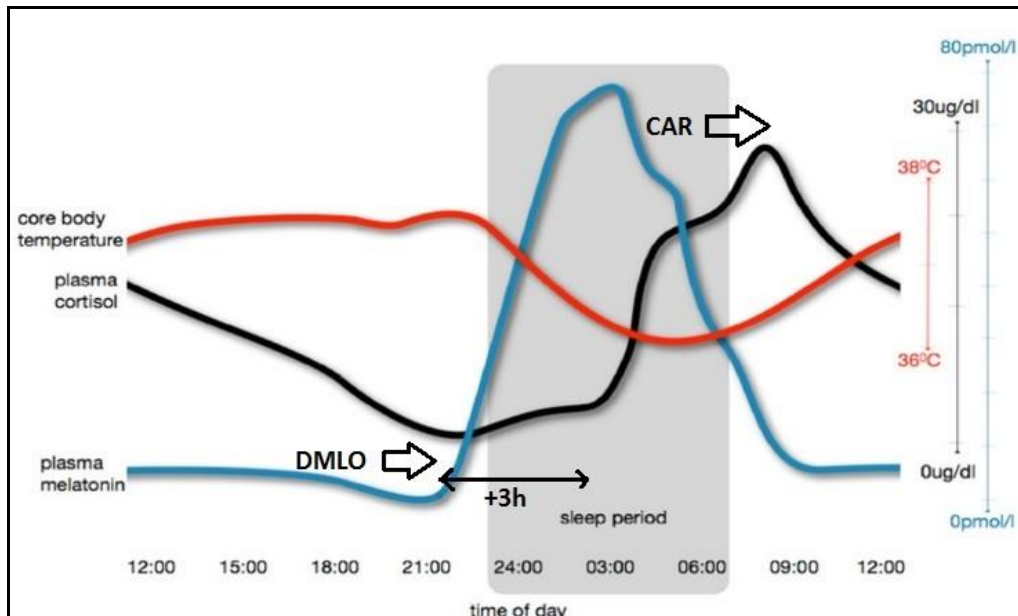


Figure 4 – Rythme nyctéméral du cortisol,

D'après D'après Hickie et al, 2013 (14)

2. Le lien avec la dépression

La dépression se caractérise par une hyperactivité de l'axe HPA, évoquant la réponse neuroendocrine au stress. En effet, le stress active l'axe corticotrope, ce qui conduit à une libération massive de glucocorticoïdes dans le sang. Or, la dépression, lorsqu'elle est sévère, se caractérise aussi par cette augmentation de la concentration plasmatique du cortisol. À ceci s'ajoute une défaillance du système de rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes, entraînant une libération importante de CRH. Les sujets dépressifs présentent également un accroissement du volume des surrénales et de l'hypophyse. Il a ainsi été formulé une hypothèse selon laquelle l'hyperactivité de l'axe HPA chez les personnes déprimées pourrait être liée à une diminution du fonctionnement des récepteurs cérébraux aux glucocorticoïdes (23). De cette hypothèse est né le test diagnostique à la dexaméthasone, évalué dans les années quatre-vingt par Hayes et Ettigi (24). Ce test de suppression du cortisol, habituellement utilisé pour faire le diagnostic positif du syndrome de Cushing, était alors employé pour faire la distinction entre la dépression endogène et la dépression réactionnelle : les sujets aux caractéristiques les plus endogènes présentaient une altération de la réponse de l'axe corticotrope suite à l'administration de ce glucocorticoïde de synthèse. Toutefois, en raison de l'importante hétérogénéité des anomalies de l'axe corticotrope chez le sujet dépressif, ce test a dû être écarté par manque de sensibilité (25). Si l'origine de cet emballement de l'axe HPA n'est pas encore identifiée, il semble de plus en plus évident qu'il ne s'agit pas d'un simple épiphénomène de la dépression. Les

perturbations de la régulation de l'axe corticotrope et du rythme nyctéméral du cortisol pourraient bien être directement impliquées dans la pathogenèse de ce trouble mental (26).

D. L'enjeu de l'article

Les auteurs, à l'origine du modèle de la désynchronisation interne dans la dépression, suggèrent l'existence d'un oscillateur externe capable d'interférer dans la régulation circadienne du cycle veille-sommeil, indépendamment de l'horloge interne (19). Or, le cortisol semble jouer un rôle primordial, à la fois dans la régulation de l'humeur et dans le système circadien. Il semblait dès lors nécessaire de réaliser une revue de la littérature, afin de proposer un nouvel éclairage sur l'implication de cette hormone dans la dépression et plus particulièrement dans la désynchronisation interne.

E. Matériel et méthode

La recherche bibliographique a été réalisée à partir de la base de données MEDLINE grâce aux moteurs de recherche Google Scholar et PubMed. Les mots clefs suivants ont été utilisés afin de sélectionner les articles les plus pertinents dans le domaine de la chronobiologie, de la médecine du sommeil et des neurosciences : *depression, internal coincidence model, circadian rhythms, sleep regulation, serotonin, cortisol awakening response, selective serotonin reuptake inhibitors, bright light, chronotherapy*. La plupart des articles retenus étaient des revues récentes issues des différents domaines suscités, à partir desquelles ont été dégagés des concepts communs transdisciplinaires, qui sont à la base de l'élaboration d'une revue de la littérature narrative et intégrative.

II. PARTIE II. Le modèle de la désynchronisation interne dans la dépression : une revue concernant l'implication du cortisol

A. Abstract

Background. – Major depressive disorder is associated with major impairment in circadian rhythms like the rhythm of the melatonin, the body core temperature and the cortisol. The sleep-wake cycle is also impaired in most of the patients suffering from depression. There is no certainty if these features are a cause or a consequence of the depressive illness. In fact, the mechanisms underlying the link between the circadian disturbances and the mood are unknown at this time. Some models show these anomalies as the cause of the depressive state, so the internal coincidence model claims that the misalignment between the circadian rhythm and the sleep-wake cycle is depressogenic. In this hypothesis, some authors suggest that an oscillator outside the suprachiasmatic nucleus is involved, it could entrain the biological rhythms and the sleep-wake cycle. Among the disturbances shown in the major depressive disorder, the deregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA axis) is common. Cortisol appears to play an important role in the mood regulation and in the circadian system. An understanding of how this hormone is linked to the internal desynchronization is necessary to develop chronotherapy in the management of major depressive disorder.

Objective. – The aim of this article is to show the chronobiological and neurophysiological mechanisms underlying the participation of the cortisol in mood regulation and in the circadian system. The anomaly in cortisol release will be assessed through the cases of depression and the internal desynchronization. Finally, a focus on the impact of different antidepressant strategies on circadian rhythm, and especially on the HPA axis, will be done.

Method. – The keywords *depression, internal coincidence model, circadian rhythms, sleep regulation, serotonin, cortisol awakening response, selective serotonin reuptake inhibitors, bright light, chronotherapy* were used mainly in the MEDLINE database and Google Scholar to propose a narrative review. Most part of the bibliography is about reviews of the literature, in order to establish some significant links between the following area of research: chronobiology, neuroscience and sleep medicine.

Results. – Serotonin projections provide a neurophysiological basis to the internal desynchronization: serotonin can shift the phase of the internal clock and is involved in the sleep regulation. However, some circadian anomalies are present prior to the dysfunctions of the suprachiasmatic nucleus (SCN). Also, a flattened rhythm of several circadian rhythms, and especially during the cortisol release is observed. These anomalies are predictive of the

emergence of the depressive symptoms and they are reversible by adding an antidepressant. The origin of these features could be related to an external oscillator outside the SCN, the HPA axis and the cortisol release could be a good candidate for this function. Indeed, the activity of the adrenal glands can be dissociated from the activity of the internal clock, they are sensitive to external zeitgebers (food intake and bright light exposure) and they have their own rhythm which entrains many peripheral oscillators. Moreover, cortisol is present in the central nervous system, it acts on the serotonergic circuits via the glucocorticoid receptors MR and GR, this action seems to be linked to mood regulation and coping. If the disturbances of the HPA axis are a common feature in depression, the characteristics of the Cortisol Awakening Response (CAR) are hard to assess accurately, only the severe depressions are associated with a flattened CAR. The link between this anomaly and the internal coincidence model is stronger, every case of internal desynchronization was associated with a flattened CAR. Finally, subjects with late chronotypes show both a flattened CAR and a greater occurrence of anxious and depressive symptoms. Cortisol involvements in mood regulation and in circadian rhythms are confirmed by the analysis of antidepressive strategies: bright light therapy is more effective when the CAR is flattened, and the therapy by sleep phase advance could be linked to positive effects on the HPA axis regulation. Although the antidepressants can advance the phase of the circadian rhythms, their effects on the HPA axis regulation are unclear.

Discussion. – Cortisol involvement in the circadian system and into the circuits underlying the mood regulation could drive to interesting fields of research about the antidepressive effects of the sleep phase advance and the bright light therapy. Disturbances within both the internal clock and the HPA axis activity are reliable data in major depressive disorder and more generally in internal desynchronization. However, it remains to understand the succession of events which leads to the upset of the circadian system, in order to best resynchronize the rhythms of the depressed.

Keywords : depression – cortisol – serotonin – circadian rhythms – desynchronization

B. Introduction

Notre organisme est soumis à trois types de rythmicité : la rythmicité infradienne qui se caractérise par des fluctuations cycliques de moins de 24 heures comme la fréquence cardiaque, la rythmicité supradienne d'une période de plus de 24 heures comme les menstruations et enfin la rythmicité circadienne. Cette dernière est synchronisée sur l'environnement et plus particulièrement sur l'alternance jour-nuit. Elle est entretenue par un pacemaker situé dans le noyau suprachiasmatique. Présent chez tous les mammifères, il est plus communément appelé horloge interne. Dans la plupart des troubles psychiatriques, on retrouve des perturbations de l'horloge interne et des fonctions circadiennes, c'est entre autres le cas dans la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie. En 1968, Halberg (1) propose qu'une désynchronisation entre les différents rythmes circadiens mène à l'apparition de symptômes thymiques. Cette hypothèse a été reprise en 1978 par Kripke (2) qui démontra que le rythme de la température présentait une période plus courte chez les patients bipolaires. En 1981, Wehr et Wirz-Justice (3) précisent cette hypothèse en proposant un modèle selon lequel le déphasage entre les processus circadiens et le rythme veille-sommeil serait à l'origine de la symptomatologie dépressive : « the Internal Coincidence Model » ou l'hypothèse de la désynchronisation interne.

Les mécanismes qui permettent d'expliquer le lien entre les troubles du rythme circadien et la dépression ne sont pas encore connus à ce jour. Les circuits monoaminergiques de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine présentent un rythme circadien à leur niveau (4), toutefois l'organisation de ces rythmes au sein du système circadien reste à définir. L'hypothèse de la désynchronisation interne apporte un début de réponse en proposant une origine chronobiologique à la dépression. Parmi les causes de désynchronisation interne, le stress chronique peut entraîner des perturbations majeures dans le fonctionnement de l'axe corticotrope et dans le rythme circadien du cortisol. Ces anomalies sont également retrouvées chez le sujet dépressif. La découverte de ces perturbations date des années 60 où la sévérité des symptômes dépressifs a été corrélée négativement à la réponse à la dexaméthasone (5). Des études plus récentes suggèrent que le cortisol joue un rôle de second messenger de l'horloge interne, en relayant sa rythmicité à l'ensemble des tissus de l'organisme (6). Ce rôle de médiateur pourrait alors expliquer l'origine des anomalies rythmiques présentes chez le sujet dépressif et les dysfonctionnements au sein des circuits cérébraux responsables de la régulation circadienne de l'humeur.

Cette revue a pour but de présenter les éléments chronobiologiques et neurophysiologiques qui sous-tendent le rôle du cortisol dans le système circadien et dans la régulation de l'humeur. Les preuves de l'implication de cette hormone dans la physiopathologie de la dépression y sont également discutées, via l'étude de la Cortisol

Awakening Response (CAR) lors de l'épisode dépressif et au cours des épreuves de désynchronisation interne. Enfin, cet article s'attardera sur l'effet de différentes stratégies antidépressives, à la fois sur les rythmes circadiens et sur la régulation de l'axe corticotrope.

C. L'organisation du système circadien

1. Horloge interne

Le noyau suprachiasmatique (NSC) est un organe pair de petite taille, positionné en situation médiane au-dessus du chiasma optique dans l'hypothalamus antérieur et constitué de 10 000 cellules organisées en plusieurs unités fonctionnelles interconnectées. Il présente une activité rythmique biochimique et électrique spontanée, lui conférant une qualité de pacemaker endogène. Son intégrité est nécessaire au maintien de la rythmicité circadienne de nombreux processus endocriniens et comportementaux. Cet oscillateur central joue donc le rôle de chef d'orchestre dans le système circadien : il a été désigné comme étant l'horloge interne des mammifères (7). Cette horloge possède un oscillateur moléculaire constitué de plusieurs gènes dit « horloges », dont l'activation et la répression forment une boucle d'autorégulation se répétant approximativement toutes les 24 heures.

La périodicité de cette boucle est modulée par un grand nombre de molécules telle que la kinase GSK3 Beta. Cette molécule est caractérisée par son action de phosphorylation du récepteur nucléaire REV-ERB alpha (8), directement impliqué dans le maintien de la période de l'horloge interne (9). Le polymorphisme de GSK3 Beta a été corrélé au risque de présenter un épisode dépressif majeur et plus particulièrement un trouble thymique bipolaire (10). De plus, il a été récemment proposé que l'action thymorégulatrice du lithium découle de l'inhibition exercée par cette molécule sur l'activité de GSK3 Beta (11).

Ainsi, les dysfonctionnements de l'horlogerie moléculaire du NSC peuvent conduire à la fois à des modifications des phénotypes circadiens (12) et à l'apparition de troubles de l'humeur caractérisés (13). Ces dysfonctionnements sont également retrouvés en dehors du NSC, au sein des circuits cérébraux consacrés à la régulation de l'humeur : la mutation de Per2 entraîne une réduction de l'activité de la monoamine oxydase et par conséquent une libération plus importante de dopamine dans le cerveau (14). Le maintien de la période du pacemaker circadien semble donc être un objectif prioritaire dans la prise en charge des troubles thymiques.

2. Circuit de la mélatonine

Souvent appelée l'hormone du sommeil, la mélatonine est en réalité l'hormone de l'obscurité, la lumière entraînant une réduction directe de sa concentration plasmatique. Ce dérivé de la sérotonine (5-HT) est sécrété par la glande pinéale, ou épiphyse, qui est une petite glande conique du toit du diencephale. Le circuit de la mélatonine est complexe, il comprend le tractus rétinohypothalamique (RHT) qui prend naissance au niveau d'une population distincte de cellules ganglionnaires rétiniennes photosensibles et qui se projette au niveau du NSC (7). La journée, le NSC exerce une inhibition tonique sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV), dont les projections sur système nerveux autonome sympathique entraînent la production de mélatonine au niveau de la glande pinéale (Figure 1) (15).

Le circuit de la mélatonine comporte une boucle de rétrocontrôle, médiée par la mélatonine elle-même (16), qui module l'activité électrique et métabolique des NSC en se liant aux récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2. L'activation de ces récepteurs est dépendante de la phase du rythme circadien (17) et elle peut induire des modifications de phase de l'horloge interne en inhibant l'activité électrique au sein du NSC (18). La concentration de ces récepteurs est plus importante chez les patients déprimés, soulignant ainsi l'implication de cette hormone dans les processus physiopathologiques de la dépression (19).

3. Projections sérotoninergiques

Les centres sérotoninergiques du raphé sont impliqués dans la régulation de l'humeur, mais également dans la régulation du rythme veille-sommeil. Cette régulation s'opère à plusieurs niveaux, notamment au niveau du NSC et au niveau du noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus antérieur (VLPO).

Le NSC reçoit une innervation sérotoninergique dense, constituée de fibres en provenance du raphé médian. Cette innervation joue un rôle d'inhibition tonique sur les afférences lumineuses de l'horloge interne par le biais des récepteurs 5-HT_{1B} (20), limitant ainsi l'action de la lumière sur les modifications de phase du NSC (21). Dans cette partie du NSC qui ne présente pas de rythme circadien endogène, il existe un équilibre physiologique entre les stimuli lumineux et les stimuli sérotoninergiques associés à la période d'activité (7).

Le VLPO est un noyau hypothalamique constitué de neurones GABAèrgique dont l'activité est dédiée à l'apparition et au maintien du sommeil. Ces neurones présentent des projections inhibitrices vers les centres promoteurs de la veille présents dans le noyau

tubéromammillaire, dans l'hypothalamus latéral (neurones à orexine/hypocrétine) et dans le système ascendant aminergiques du tronc cérébral. Il est, en retour, inhibé par les centres promoteurs de la veille et par le NSC à l'origine de la régulation circadienne du sommeil (22). L'ensemble de ces interconnexions inhibitrices forment l'interrupteur veille-sommeil, responsable des transitions rapides entre ces deux états (figure 1).

L'activation de cet interrupteur serait sous le contrôle des projections sérotoninergiques, dont l'action au niveau du VLPO est complexe. Ainsi, la 5-HT peut à la fois stimuler et inhiber l'activité de ce noyau, via une action différentielle sur les neurones qui le composent : les neurones de type 1 et les neurones de type 2. Les neurones de type 1, qui sont inhibés par la 5-HT, jouent un rôle important dans l'induction et dans le maintien du sommeil (23).

Les projections sérotoninergiques ont ainsi un rôle primordial dans la régulation circadienne du rythme veille-sommeil, mais également dans l'induction et le maintien du sommeil. La destruction des centres sérotoninergiques du raphé conduit en effet à une perte de la synchronisation du rythme veille-sommeil sur l'alternance jour-nuit et à une réduction du temps de sommeil (21).

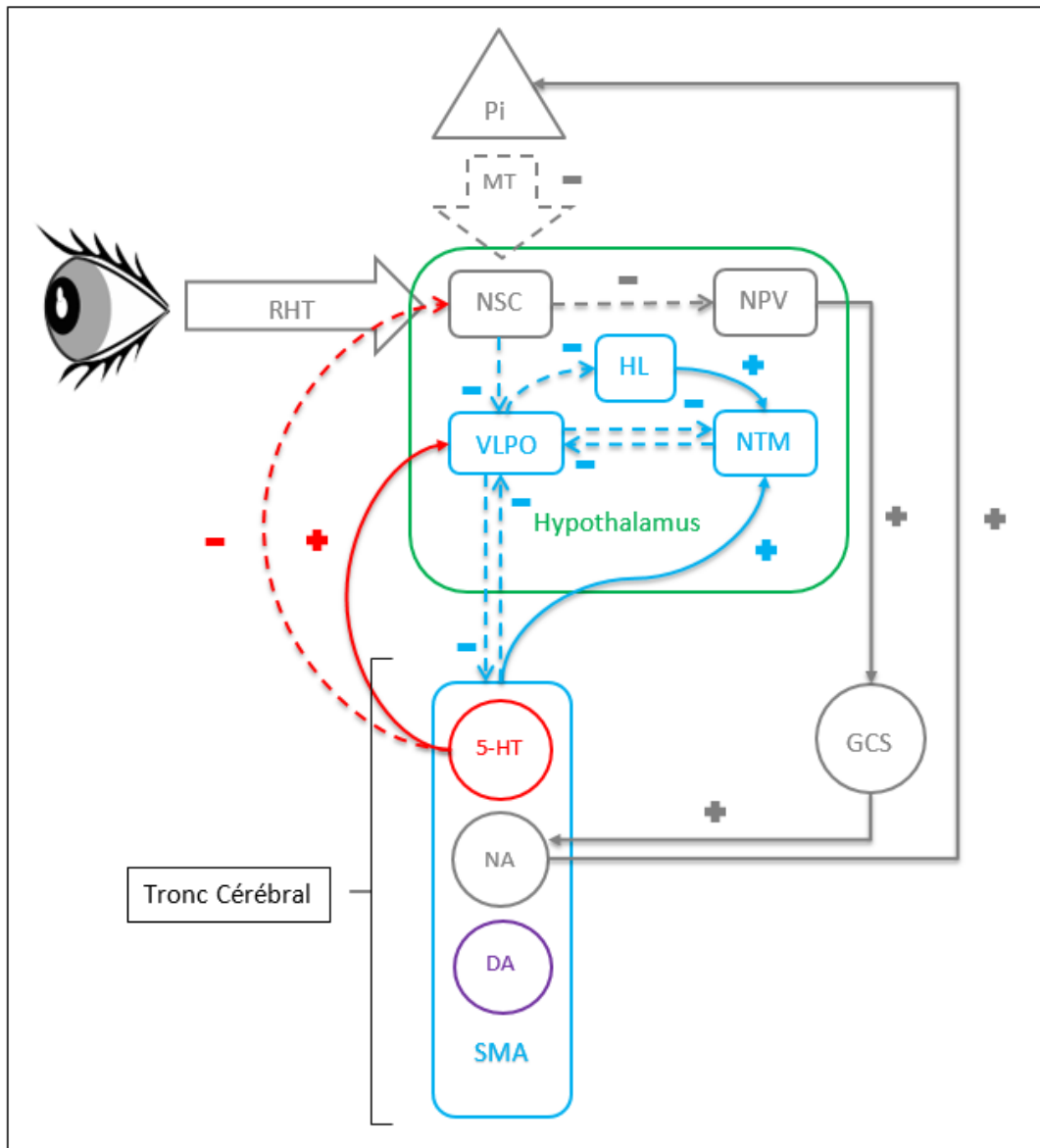


Figure 1 – Projections sérotoninergiques et régulation circadienne du sommeil.

Les centres sérotoninergiques du tronc cérébral (5-HT) se projettent à la fois sur le circuit de la mélatonine (en gris) au niveau du noyau suprachiasmatique (NSC) et sur l'interrupteur veille-sommeil (en cyan) au niveau du noyau préoptique ventrolatéral (VLPO). La sérotonine joue ainsi un rôle important dans la régulation circadienne du rythme veille-sommeil, mais également dans l'apparition et le maintien du sommeil.

RHT : tractus rétinohypothalamique, NSC : noyau suprachiasmatique, NPV : noyau paraventriculaire, HL : hypothalamus latéral, NTM : noyau tubéromammillaire, VLPO : noyau préoptique ventrolatéral, GCS : ganglion cervical supérieur, MT : mélatonine, Pi : glande pinéale, SMA : système monoaminergique ascendant, NA : centres noradrénergiques du tronc cérébral, DA : centres dopaminergiques du tronc cérébral, 5-HT : centres sérotoninergiques du tronc cérébral, circuit de la mélatonine = gris, interrupteur veille-sommeil = cyan.

4. Synchronisation circadienne

Jurgen Aschoff est l'un des pionniers de la chronobiologie et a été le premier à utiliser le terme de zeitgebers en 1955 (24). Ce terme, qui signifie « donneur de temps », désigne l'ensemble des indices temporels environnementaux susceptibles d'entraîner les rythmes circadiens. Parmi ces repères temporels, on retrouve : l'exposition à la lumière (25), les repas (26) et la température corporelle qui peut être modifiée par l'activité physique (27). Les zeitgebers sont indispensables au maintien de la période de l'horloge interne, ils entraînent des modifications de phase du pacemaker circadien pour adapter l'organisme à l'environnement.

La synchronisation circadienne s'effectue à un autre niveau, c'est-à-dire entre le NSC et l'ensemble des cellules de l'organisme. En effet, une rythmicité autonome est observée dans l'ensemble de nos cellules et elle est assurée par une horlogerie moléculaire proche de celle de l'horloge interne : les oscillateurs périphériques. Au total, près de 10 % du génome de chaque cellule présente une activité circadienne, elle est spécifique de chaque tissu et va donner naissance à un ensemble de fonctions nyctémérales (28).

La mélatonine semble être l'un des acteurs de cette synchronisation via son action sur l'horloge interne. En effet, le timing de sa sécrétion vespérale (Dim Light Melatonin Onset, DLMO) est le meilleur marqueur pour déterminer la phase des processus circadiens (29). Par ailleurs, l'administration de mélatonine à des doses physiologiques et à un temps circadien significatif permet d'obtenir un entraînement des rythmes biologiques chez des sujets aveugles (30).

Si le NSC est capable d'agir sur le rythme veille-sommeil et sur les rythmes biologiques, il semble qu'il existe un oscillateur externe présentant les mêmes propriétés. Cet oscillateur, en étroite relation avec le NSC en conditions normales, pourrait toutefois entraîner une désynchronisation comportementale et biologique dans certaines situations (restriction alimentaire, utilisation de psychostimulants) (31).

D. Le cortisol au sein du système circadien

1. Un pacemaker périphérique

L'horloge interne module l'activité de l'axe corticotrope via ses projections sur le NPV : ce noyau est impliqué dans le contrôle des hormones hypophysaires, dont l'hormone corticotrope (ACTH) qui est à l'origine de la production du cortisol par les glandes surrénales.

Cependant, il a été récemment mis en évidence une innervation splanchnique des glandes surrénales, responsable de l'entraînement de l'axe corticotrope par la lumière. Cette innervation sympathique joue un rôle majeur dans la modulation de la sensibilité des glandes surrénales à l'ACTH (6). Bien qu'anatomiquement dépendante du RHT, cette voie présente des propriétés indépendantes de la phase de l'horloge interne : les stimuli lumineux entraînent indifféremment une activation de la synthèse de cortisol pendant la période diurne et nocturne du nycthémère (32).

Par ailleurs, les glandes surrénales possèdent un pacemaker autonome : il a été constaté que l'alimentation pouvait dissocier les phases sécrétoires du cortisol de celles du NSC (6). L'horlogerie moléculaire des cellules de la glande surrénale fonctionne donc de manière indépendante et peut être entraînée à la fois par les stimuli lumineux et par l'alimentation, elle est donc sensible aux zeitgebers. Ces propriétés soulignent l'importance des glandes surrénales dans le fonctionnement global circadien.

Cette notion est renforcée par l'action du cortisol sur les oscillateurs périphériques. En effet, l'administration d'un bolus de cortisol peut induire une synchronisation de phase au sein d'un large éventail d'oscillateurs périphériques (33). L'émoussement de la sécrétion rythmique du cortisol conduit à des perturbations de l'horlogerie moléculaire au sein de plusieurs organes comme le foie, les reins et le pancréas (34). Il a ainsi été supposé que le rythme circadien du cortisol puisse influencer les rythmes circadiens des tissus périphériques, directement via la voie de signalisation cellulaire (6). Le cortisol agirait ainsi comme un second messager dans le système circadien en synchronisant les rythmes biologiques avec l'environnement.

2. Interaction cortisol/5-HT

Des horloges moléculaires sous l'influence du cortisol sont également présentes dans le système nerveux central, ce qui implique que même les fonctions supérieures puissent être influencées par cette hormone. Ainsi, le rythme nyctéméral du comportement locomoteur peut être modifié par des mutations génétiques au sein de l'horlogerie moléculaire des glandes surrénales (6). Les dysfonctionnements de l'axe corticotrope sont également associés aux fléchissements de l'humeur et des fonctions cognitives (35).

En effet, cette hormone se lie à deux types de récepteurs intracellulaires dans le cerveau : le récepteur MR et le récepteur GR, activés respectivement au moment du nadir et du pic de cortisol circulant (6). Le récepteur GR présente une distribution diffuse avec une concentration remarquable dans le raphé, l'amygdale et l'hippocampe (36). La présence de ce récepteur au sein de ces structures pourrait être impliquée d'une part dans la régulation de la réactivité émotionnelle et d'autre part dans l'activation des circuits neuronaux qui

sous-tendent certains processus cognitifs déficients dans la dépression (apprentissage et mémoire). L'activité de l'hippocampe est également impliquée dans la régulation de l'axe corticotrope, et plus particulièrement dans l'apparition du pic de sécrétion matinal du cortisol (37). Si les récepteurs aux glucocorticoïdes sont présents au sein de nombreuses structures cérébrales, il faut préciser qu'ils n'ont pas été retrouvés au niveau du NSC (38), excluant ainsi une action directe du cortisol sur l'horloge interne.

Du point de vue de la neurotransmission, l'activation de l'axe corticotrope entraîne une libération de la 5-HT au sein du raphé et dans les structures cérébrales recevant une importante innervation sérotoninergique (figure 2). Il semble que l'augmentation d'activité de la 5-HT résulte à la fois de la potentialisation de sa synthèse neuronale et de l'inhibition de sa recapture via la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A}. L'augmentation de la transmission sérotoninergique induite par le cortisol a probablement une fonction associée au coping et à l'homéostasie en situation de stress chronique. Cette fonction s'exerce par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{2C}, à la fois dans le cortex préfrontal en régulant la libération de la dopamine et dans le NPV en exerçant un rétrocontrôle inhibiteur sur l'axe corticotrope (36).

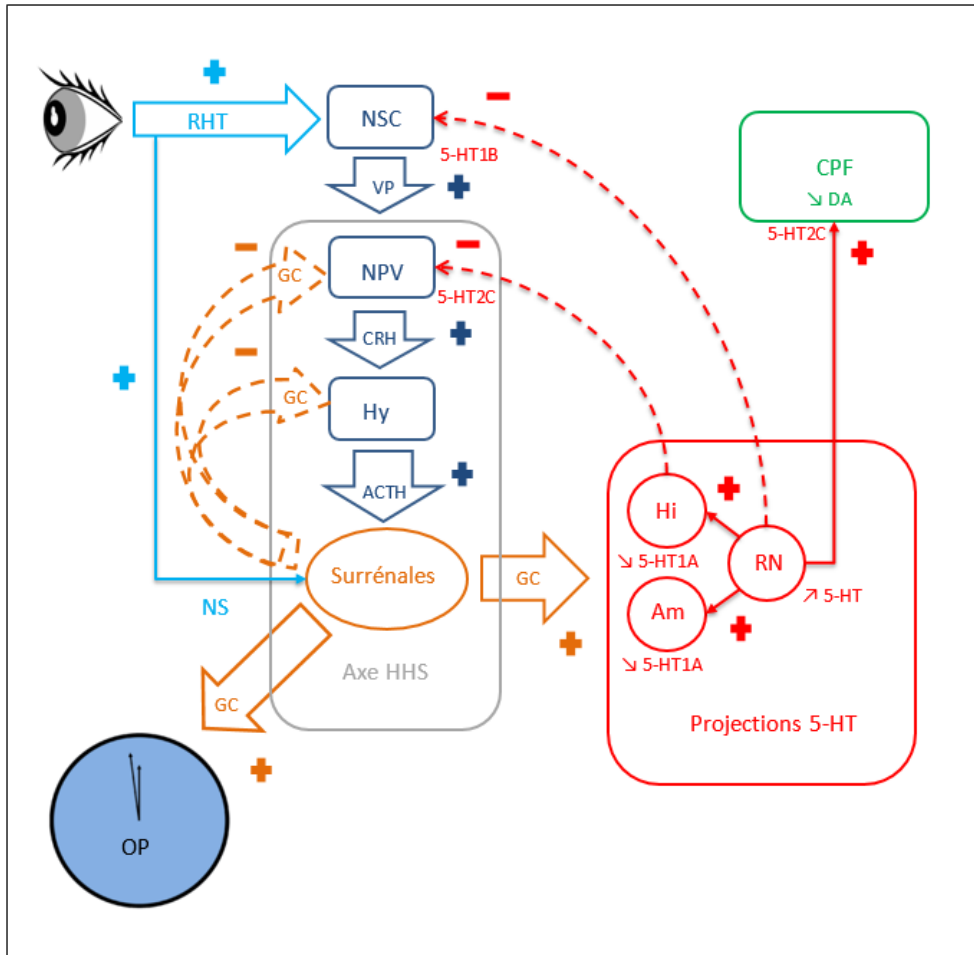


Figure 2 – Interactions entre le cortisol et la sérotonine.

L'activité des glandes surrénales est dépendante de l'horloge interne, via la régulation circadienne (en bleu) de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Axe HHS). Toutefois, la sécrétion de cortisol (GC) peut être entraînée directement par les afférences lumineuses de la rétine, via le tractus rétinohypothalamique (RHT) et le nerf splanchnique (NS). Le cortisol est à la fois responsable de l'entraînement des oscillateurs périphériques (OP) et de l'activation de la transmission sérotoninergiques (5-HT) au sein des structures cérébrales impliquées dans l'humeur et le coping.

RHT : tractus rétinohypothalamique, NS : nerf splanchnique, NSC : noyau suprachiasmatique, VP : vasopressine, NPV : noyau paraventriculaire, CRH : corticolibérine, Hy : hypophyse, ACTH : hormone corticotrope, Hi : hippocampe, Am : amygdale, RN : noyaux du raphé, CPF : cortex préfrontal, DA : dopamine, Axe HHS : axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, GC : glucocorticoïde, OP : oscillateurs périphériques, régulation circadienne de l'axe HHS = bleu.

E. L'hypothèse de la désynchronisation interne

1. Anomalies circadiennes

Sur le plan clinique, les altérations de l'humeur et du sommeil présentent des profils circadiens caractéristiques chez le sujet dépressif. Chez ces patients, on retrouve ainsi un pattern symptomatique particulièrement régulier, avec habituellement des symptômes anxieux et dépressifs plus sévères le matin (7). Ces variations de l'humeur ont été étroitement corrélées aux fluctuations de la température corporelle (39). Concernant le sommeil, on observe généralement un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal et une diminution de la proportion de sommeil à onde lente par rapport aux sujets sains (40). L'hypnogramme du sujet dépressif est ainsi superposable à l'hypnogramme de deuxième partie de nuit d'une personne saine (41). Ces données mettent en évidence les répercussions cliniques de perturbations en arrière-plan au niveau des rythmes circadiens.

D'un point de vue chronobiologique, il a été effectivement retrouvé chez le patient déprimé des fluctuations anormales de la sécrétion de mélatonine et de la température centrale moyenne au cours du nyctémère. Ces anomalies sont caractérisées par une diminution globale de l'amplitude de ces rythmes (7). Par ailleurs, la réponse de l'axe corticotrope au stress est atténuée chez les patients dépressifs comparativement aux sujets sains (42). La sécrétion basale de cortisol est, quant à elle, plus élevée (43). Les dysfonctionnements de l'axe corticotrope sont particulièrement bien illustrés par le cas du pic de cortisol au réveil ou Cortisol Awakening Response. La CAR est un pattern spécifique du rythme nyctéméral du cortisol qui survient 30 à 45 minutes après le réveil et qui aurait un rôle de starter pour l'organisme (44). Les études menées afin d'évaluer les perturbations de la CAR chez les patients dépressifs retrouvent des résultats contradictoires avec à la fois une augmentation de l'amplitude de la CAR et son émoussement (44). Toutefois, les dépressions aux caractéristiques les plus sévères étaient les plus corrélées à cet émoussement (45).

2. Phase Angle Difference et dépression

L'hypothèse de la désynchronisation interne, ou « internal coincidence hypothesis » (3), propose que le décalage entre le temps circadien et le rythme veille-sommeil soit dépressogène. Afin de mettre en évidence cette désynchronisation interne, un marqueur a été étudié : le Phase Angle Difference (PAD). Ce marqueur, initialement utilisé pour l'étude des chronotypes (46), correspond à la durée définie par le délai qui sépare un repère fiable des processus circadiens et un repère fiable du rythme veille-sommeil. Chez le sujet sain, le

DLMO constitue le meilleur repère de l'évolution des rythmes circadiens et intervient approximativement trois heures avant l'endormissement. Le meilleur repère du rythme veille-sommeil est le mid-sleep, qui est le point situé à mi-chemin entre l'endormissement et le réveil. Il a été retrouvé une corrélation positive entre l'importance du PAD basé sur le DLMO et la présence de symptômes dépressifs sévères. Une telle corrélation a été également mise en évidence en prenant la température corporelle comme marqueur du rythme nyctéméral (47).

Toutefois, contrairement à l'hypothèse initiale de la désynchronisation interne, ces études mettent en évidence un retard de phase plutôt qu'une avance de phase des rythmes circadiens. Les corrélations les plus significatives ont d'ailleurs été retrouvées chez des sujets présentant un chronotype en retard de phase (48). Ces découvertes sont en adéquation avec les résultats très récents d'une étude de cohorte portant sur les liens entre les chronotypes et les symptômes thymiques : une association claire entre les chronotypes en retard de phase et les troubles anxieux et dépressifs a été mise en évidence (49).

3. Désynchronisation externe

La perte de synchronisation avec l'environnement peut entraîner secondairement une perte de synchronisation au sein des rythmes circadiens et l'apparition d'un tableau dépressif. Parmi les causes fréquentes de désynchronisation externe, on retrouve le travail posté, le Jet-Lag et, dans une moindre mesure, la dépression saisonnière.

Le travail posté, conduisant à une inversion du rythme nyctéméral, est associé à un risque élevé de dépression, proportionnel à la durée de ce type d'horaires de travail. Une personne travaillant la nuit et dormant la journée présente le même Jet-Lag qu'une personne faisant un voyage à travers plusieurs fuseaux horaires. La resynchronisation de l'horloge interne et des oscillateurs périphériques sur l'heure locale est un processus lent dont résulte un défaut d'entraînement des rythmes de la température corporelle, de la mélatonine et du cortisol par l'activité nocturne. Par ailleurs, la sécrétion rythmique du cortisol est altérée : les fluctuations au cours du nyctémère sont significativement réduites (50).

Bien que peu étudiés, les voyages transméridiens semblent avoir une influence sur la précipitation des troubles thymiques (51), avec une prévalence des épisodes dépressifs plus importante lors des voyages vers l'ouest. Au niveau biologique, ce décalage horaire, qui conduit à retarder les processus circadiens, semble entraîner un émoussement de la CAR (52). D'une manière générale, la concentration plasmatique du cortisol serait plus élevée chez ce type de voyageur, avec à long terme un effet sur la mémoire de travail (53).

Enfin, chez les patients sujets aux dépressions saisonnières hivernales, on retrouve un retard de phase global des processus circadiens par rapport au rythme veille-sommeil (54). Toutefois, des études plus récentes montrent que seul le rythme du cortisol est réellement impacté (55) (56), avec un émoussement de la CAR en hiver.

4. Théorie des rythmes sociaux et « Social Jet-Lag »

La théorie des rythmes sociaux dans la dépression ou « Social Zeitgebers Theory » a été proposée par Ehlers, Frank et Kupfer en 1988. Elle suggère que les événements de vie qui entraînent une réorganisation des repères sociaux du sujet (deuil, licenciement) ont la capacité de perturber les processus circadiens en agissant sur l'horloge interne. De telles perturbations conduiraient ainsi à des épisodes dépressifs majeurs chez les patients les plus vulnérables (57). Cette théorie a été initialement opposée à celle de la désynchronisation interne. Plusieurs études ont donc été passées en revue afin de clarifier le rôle des événements de vie sur l'intégrité des rythmes biologiques et sur l'apparition d'épisodes dépressifs majeurs (58). Il a été mis en évidence une corrélation importante entre les événements de vie, les rythmes sociaux, la perturbation des rythmes circadiens et l'apparition de tableaux dépressifs. Toutefois, les relations exactes entre ces différents éléments n'ont pas été établies.

Quant au « Social Jet-Lag », il s'agit du décalage entre les processus circadiens d'un individu et ses rythmes sociaux. Bien que l'importance de ce décalage soit associée au risque dépressif (59), on constate que le « Social Jet-Lag » est surtout associé aux chronotypes en retard de phase.

5. Stress chronique

L'exposition à des événements de vie stressants a été longtemps associée à une augmentation du risque dépressif (58). Il existe de nombreuses études portant sur les conséquences du stress chronique chez les animaux, utilisant différentes formes de stress en vue d'induire un état dépressif (60). Ces études ont permis d'évaluer la corrélation entre les perturbations circadiennes induites par le stress et la survenue d'un état dépressif. Il a été retrouvé de profonds changements dans la rythmicité circadienne de la température corporelle, de même qu'un plus grand nombre de réveils précoces, des modifications de l'activité locomotrice et une accélération de la fréquence cardiaque. De telles modifications circadiennes ont été identifiées comme des facteurs prédictifs de l'émergence d'un épisode

dépressif et l'introduction d'un antidépresseur chez ces animaux a permis de normaliser les rythmes circadiens.

Étonnamment, les anomalies rythmiques constatées au sein des oscillateurs périphériques précédaient celles habituellement retrouvées au sein du NSC chez le patient dépressif. McClung et Colleen suggèrent ainsi l'existence d'un oscillateur externe qui serait à l'origine de la perturbation initiale des rythmes circadiens, et par conséquent de la désynchronisation interne (13).

F. Stratégies antidépressives et chronobiologie

1. Antidépresseurs

Les études portant sur l'action des antidépresseurs au niveau des rythmes circadiens n'en sont qu'à leur début. S'il semble que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine, induisent une avance de phase (61) (62), il est intéressant de noter que les thymorégulateurs entraînent quant à eux plutôt un retard de phase des rythmes circadiens (63). Cet antagonisme est évident cliniquement lorsqu'il s'agit de traiter la dépression ou l'agitation maniaque. Les nouveaux antidépresseurs développés dans le but d'agir directement sur l'horloge interne, par le biais des récepteurs mélatoninergiques, entraînent également une avance de phase des rythmes circadiens (10).

Si les ISRS entraînent des modifications de l'activité de l'horloge interne, ils semblent également interférer dans la régulation de l'axe corticotrope. Ainsi, la paroxétine a pour effet de diminuer le taux de cortisol basal et de renforcer la CAR tout au long du processus de guérison (64). En réalité, moins de 50 % des patients répondeurs présentent une réelle diminution du taux de cortisol au cours du traitement (65). D'autres données suggèrent même que certains antidépresseurs entraînent à différents niveaux des perturbations de l'axe corticotrope, les antidépresseurs tricycliques seraient ainsi responsables d'un émoussement de la CAR (66).

2. Luminothérapie

La luminothérapie est la technique de chronothérapie la plus évaluée à ce jour, les premières approches thérapeutiques par luminothérapie datant des années 80 (67). Son efficacité a été initialement validée dans le cadre de la prise en charge de la dépression

saisonnaire et non-saisonnaire (68). L'efficacité de cette thérapie répond au principe de courbe de réponse de phase, c'est-à-dire qu'elle est fonction de la phase du rythme circadien (69). Ainsi, seule la luminothérapie matinale entraîne une avance de phase du rythme circadien de la mélatonine et l'ampleur de cette avance de phase est corrélée à l'importance de l'amélioration des symptômes dépressifs. On retrouve un effet antidépresseur maximal pour des avances de phases d'une heure et demi à deux heures et demi des processus circadiens (67). Un algorithme basé sur le Morningness and Eveningness Questionnaire (MEQ), un questionnaire définissant le chronotype de chaque patient, permet de définir l'heure à laquelle la luminothérapie est susceptible d'être la plus efficace (70).

D'un point de vue chronobiologique, l'impact des afférences lumineuses sur l'axe corticotrope serait fonction de la phase du rythme circadien selon un principe de régulation différentielle. En effet, la transition matinale entre la pénombre et la lumière de forte intensité (10 000 lux) conduirait à une augmentation du taux de cortisol (71), tandis que l'exposition continue à cette même intensité lumineuse conduirait à une diminution du taux de cortisol immédiatement après l'apparition de la CAR (72). Enfin, l'efficacité de la luminothérapie est plus importante chez les patients présentant un émoussement de la CAR (73), suggérant alors l'existence d'un mécanisme antidépresseur en rapport avec l'activité des glandes surrénales.

3. Manipulations du rythme veille-sommeil

L'étude de l'effet antidépresseur de la privation de sommeil, appelée aujourd'hui thérapie d'éveil, date de 1959 (74). Ce traitement présente une efficacité significative et rapide, l'euthymie pouvant être rétablie dès le lendemain. Cependant, cette efficacité est généralement temporaire, une nuit de sommeil suffisant à en dissiper les effets. Si les résultats les plus probants ont été obtenus suite à une période d'éveil de trente-six heures, il est toutefois possible d'obtenir les mêmes effets avec une privation de sommeil qui se limite à la seconde partie de la nuit. Cette opération s'apparente alors à une avance de phase du rythme veille-sommeil, dont l'action sur la dépression a été décrite pour la première fois en 1979 (75).

Ce procédé découle de l'hypothèse de la désynchronisation interne, qui propose de remettre en phase le rythme veille-sommeil et les processus circadiens pour rétablir l'euthymie (3). Cette notion est confirmée par une étude contrôlée qui montre que l'avance de phase du rythme veille-sommeil est supérieure au retard de phase en termes d'action antidépressive (76). Il a ainsi été mis en évidence une phase du nyctémère durant laquelle l'éveil présente des propriétés antidépressives (31).

Sur le plan chronobiologique, il est intéressant de noter que l'heure du lever, et plus particulièrement le chronotype, sont associés à des variations de la CAR : les sujets aux chronotypes les plus matinaux présentent une CAR plus élevée (77). Il semble exister une interaction réciproque entre le rythme veille-sommeil et l'axe corticotrope (78), cette interaction pourrait alors être à l'origine de l'action antidépressive de l'avance de phase du sommeil.

G. Discussion

Les projections sérotoninergiques sur le NSC et sur l'interrupteur veille-sommeil viennent apporter une base neurophysiologique à la désynchronisation interne constatée dans la dépression clinique. Cette désynchronisation est caractérisée par l'apparition d'un décalage entre les processus circadiens et le rythme veille-sommeil, l'importance de ce delta est par ailleurs corrélée à la sévérité de la dépression. Toutefois, il existe d'autres anomalies circadiennes bien décrites chez les patients dépressifs : on retrouve principalement des diminutions d'amplitudes au sein des différentes fonctions endocrines circadiennes. Cet émoussement des rythmes circadiens précède les anomalies habituellement constatées dans le fonctionnement du NSC chez les patients dépressifs. De ce fait, l'origine de ces anomalies et leurs conséquences sur le système circadien restent aujourd'hui à définir.

Il a ainsi été suggéré l'existence d'un oscillateur externe capable d'engendrer ces anomalies circadiennes (13) (31). L'axe corticotrope, qui présente des propriétés d'horloge interne, pourrait bien être cet oscillateur. En effet, l'activité rythmique des glandes surrénales est dissociable de l'activité du NSC, puisqu'elle peut être entraînée indépendamment par des zeitgebers (la lumière et l'alimentation), et par ailleurs elle contribue à la rythmicité circadienne des oscillateurs périphériques. Cette rythmicité circadienne est également observée dans les circuits neuronaux à l'origine des fonctions supérieures. L'existence de récepteurs aux glucocorticoïdes dans les structures limbiques et dans le raphé questionne d'une part sur le rôle du cortisol dans la régulation circadienne de l'humeur, et d'autre part sur le fonctionnement de l'horloge interne.

La luminothérapie et les antidépresseurs entraînent une avance de phase de l'horloge interne : l'action antidépressive est corrélée à l'importance de l'avance de phase. Si l'efficacité de la luminothérapie semble directement corrélée à l'importance des perturbations initiales de l'axe corticotrope, il semble que les antidépresseurs entraînent à différents degrés ces mêmes perturbations. En ce qui concerne les manipulations du rythme veille-sommeil, elles semblent également impacter les rythmes circadiens, et plus particulièrement le rythme du cortisol. Cette donnée est confirmée par l'étude des chronotypes qui retrouve un émoussement de la CAR parmi les sujets aux chronotypes les

plus tardifs, chez lesquels on rencontre une fréquence plus importante des symptômes anxieux et dépressifs. Il semble donc que le timing du rythme veille-sommeil soit corrélé à la fois à la sécrétion rythmique du cortisol et à l'humeur. Les interactions entre le rythme veille-sommeil et la régulation de l'axe corticotrope semblent s'inscrire dans une logique de cercle vicieux (78), médié probablement par les projections sérotoninergiques du raphé.

Pour conclure, l'implication du cortisol au sein du système circadien et au sein des centres sérotoninergiques offre des pistes de recherche clinique intéressantes dans l'étude de l'effet antidépresseur de l'avance de phase du sommeil et de la luminothérapie. Les perturbations de l'activité de l'horloge interne et de l'axe corticotrope sont des données relativement fiables dans la dépression et de manière plus générale dans les épreuves de désynchronisation interne. Toutefois, il reste à comprendre la cascade d'évènements qui conduit au dérèglement du système circadien, afin de proposer des options thérapeutiques adaptées visant à resynchroniser au mieux les rythmes des patients dépressifs.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article

H. Références

1. Halberg F. Physiological considerations underlying rhythmometry with special reference to emotional illness. *Paris: Masson et Cie; 1968.*
2. Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiatry.* 1978(13):335–351.
3. Wehr TA, Wirz-Justice A. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. *In: Koella WP, ed. Sleep. Basel, Switzerland: Karger; 1981:26–33.*
4. Hampp G, Albrecht U. The circadian clock and mood-related behavior. *Commun Integr Biol.* 2008;1(1):1-3.
5. Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *Br Med J.* 1968;3(5613):285-7.
6. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2011;1812(5):581-91.
7. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(7):571-85.
8. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science.* 2006;311(5763):1002-5.

9. Guillaumond F, Dardente H, Giguère V, Cermakian N. Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *J Biol Rhythms*. 2005;20(5):391-403.
10. Hickie IB, Naismith SL, Robillard R, Scott EM, Hermens DF. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Medicine*. 2013;11:79.
11. Hirota T, Lewis WG, Liu AC, Lee JW, Schultz PG, Kay SA. A chemical biology approach reveals period shortening of the mammalian circadian clock by specific inhibition of GSK-3beta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(52):20746-51.
12. Panda S, Hogenesch JB. It's all in the timing: many clocks, many outputs. *J Biol Rhythms*. 2004;19(5):374-87.
13. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21 Suppl 4:S683-693.
14. Hampp G, Ripperger JA, Houben T, Schmutz I, Blex C, Perreau-Lenz S, et al. Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol*. 2008;18(9):678-83.
15. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou M-L, Wortel J, van der Vliet J, van Heijningen C, et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2003;17(2):221-8.
16. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil*. 2009;6(1):12-24.
17. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005;27(2):101-10.
18. Dubocovich ML. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine*. 2007;8:34-42.
19. Wu Y-H, Ursinus J, Zhou J-N, Scheer FAJL, Ai-Min B, Jockers R, et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *J Affect Disord*. 2013;148(2-3):357-67.
20. Pickard GE, Weber ET, Scott PA, Riberdy AF, Rea MA. 5HT1B receptor agonists inhibit light-induced phase shifts of behavioral circadian rhythms and expression of the immediate-early gene c-fos in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*. 1996;16(24):8208-20.
21. Pontes ALB de, Engelberth RCGJ, Nascimento J, Cavalcante JC, Costa MSM de O, Pinato L, et al. Serotonin and circadian rhythms. *Psychology & Neuroscience*. 2010;3(2):217-28.
22. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-63.
23. Sangare A, Dubourget R, Geoffroy H, Gallopin T, Rancillac A. Serotonin differentially modulates excitatory and inhibitory synaptic inputs to putative sleep-promoting neurons of the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuropharmacology*. 2016;109:29-40.
24. Aschoff J. Zeitgeber der 24-Stunden-Periodik. *Acta Medica Scandinavica*. 1955;152(S307):50-2.
25. Van Gelder RN. How the clock sees the light. *Nat Neurosci*. 2008;11(6):628-30.

26. Schibler U, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms*. 2003;18(3):250-60.
27. Atkinson G, Edwards B, Reilly T, Waterhouse J. Exercise as a synchroniser of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *European Journal of Applied Physiology*. 2007;99(4):331-41.
28. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-62.
29. Lewy AJ. The dim light melatonin onset, melatonin assays and biological rhythm research in humans. *Biol Signals Recept*. 1999;8(1-2):79-83.
30. Lewy AJ, Emens JS, Lefler BJ, Yuhas K, Jackman AR. Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose-response curve. *Chronobiol Int*. 2005;22(6):1093-106.
31. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131-43.
32. Kiessling S, Sollars PJ, Pickard GE. Light stimulates the mouse adrenal through a retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92959.
33. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*. 2000;289(5488):2344-7.
34. Son GH, Chung S, Choe HK, Kim H-D, Baik S-M, Lee H, et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(52):20970-5.
35. Young AH. Cortisol in Mood Disorders. *Stress*. 2004;7(4):205-8.
36. Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, Hamon M. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1174-84.
37. Bruehl H, Wolf OT, Convit A. A blunted cortisol awakening response and hippocampal atrophy in type 2 diabetes mellitus. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(6):815-21.
38. Van Eekelen JAM, Rosenfeld P, Levine S, Westphal HM, De Kloet ER. disappearance of glucocorticoid receptor immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neurosci Res Commun*. 1987;1:129-133.
39. Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, Duffy JF, Folkard S, Minors DS, et al. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(2):145-52.
40. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1254-69.
41. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):329.
42. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J. Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosom Med*. 2003;65(5):836-41.

43. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *British Journal of Psychiatry*. 2002;180(2):99-100.
44. Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1181-9.
45. Hsiao F-H, Yang T-T, Ho RTH, Jow G-M, Ng S-M, Chan CLW, et al. The self-perceived symptom distress and health-related conditions associated with morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(4):503-15.
46. Emens JS, Yuhas K, Rough J, Kochar N, Peters D, Lewy AJ. PHASE ANGLE OF ENTRAINMENT IN MORNING- AND EVENING-TYPES UNDER NATURALISTIC CONDITIONS. *Chronobiol Int*. 2009;26(3):474-93.
47. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: Further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Psychiatry Res*. 2010;178(1):205-7.
48. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *PNAS*. 2006;103(19):7414-9.
49. Antypa N, Vogelzangs N, Meesters Y, Schoevers R, Penninx BWJH. CHRONOTYPE ASSOCIATIONS WITH DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS IN A LARGE COHORT STUDY. *Depress Anxiety*. 2016;33(1):75-83.
50. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathologie Biologie*. 2014;62(5):292-301.
51. Inder ML, Crowe MT, Porter R. Effect of transmeridian travel and jetlag on mood disorders: evidence and implications. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(3):220-7.
52. Doane LD, Kremen WS, Eaves LJ, Eisen SA, Hauger R, Hellhammer D, et al. Associations Between Jet Lag and Cortisol Diurnal Rhythms After Domestic Travel. *Health Psychol*. 2010;29(2):117-23.
53. Cho K, Ennaceur A, Cole JC, Suh CK. Chronic jet lag produces cognitive deficits. *J Neurosci*. 2000;20(6):RC66.
54. Lewy AJ. Treating Chronobiologic Sleep and Mood Disorders with Bright Light. *Psychiatric Annals*. 1987;17(10):664-9.
55. Koorengevel KM, Beersma DGM, den Boer JA, van den Hoofdakker RH. A forced desynchrony study of circadian pacemaker characteristics in seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms*. 2002;17(5):463-75.
56. Thorn L, Evans P, Cannon A, Hucklebridge F, Clow A. Seasonal differences in the diurnal pattern of cortisol secretion in healthy participants and those with self-assessed seasonal affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):816-23.
57. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(10):948-52.
58. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. *Clinical Psychology Review*. 2006;26(6):679-94.

59. Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int*. 2011;28(9):771-8.
60. Krishnan V, Berton O, Nestler E. The use of animal models in psychiatric research and treatment. *Am J Psychiatry*. 2008;165(9):1109.
61. Ehlen JC, Grossman GH, Glass JD. In vivo resetting of the hamster circadian clock by 5-HT7 receptors in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*. 2001;21(14):5351-7.
62. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry*. 2006;60(8):896-9.
63. Campbell SS, Gillin JC, Kripke DF, Janowsky DS, Risch SC. Lithium delays circadian phase of temperature and REM sleep in a bipolar depressive: a case report. *Psychiatry Res*. 1989;27(1):23-9.
64. Ruhé HG, Khoenkhoen SJ, Ottenhof KW, Koeter MW, Mocking RJT, Schene AH. Longitudinal effects of the SSRI paroxetine on salivary cortisol in Major Depressive Disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;52:261-71.
65. McKay MS, Zakzanis KK. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. *J Psychiatr Res*. 2010;44(3):183-92.
66. Manthey L, Leeds C, Giltay EJ, van Veen T, Vreeburg SA, Penninx BWJH, et al. Antidepressant use and salivary cortisol in depressive and anxiety disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):691-9.
67. Benedetti F. Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(4):401-11.
68. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004050.
69. Lewy A. CIRCADIAN PHASE SLEEP AND MOOD DISORDERS. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff et al. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology; 2002.
70. Lewy AJ. Circadian rhythms and mood disorders: a guide for the perplexed. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):e662-664.
71. Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Balériaux M, Van Cauter E. Transition from Dim to Bright Light in the Morning Induces an Immediate Elevation of Cortisol Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):151-7.
72. Jung CM, Khalsa SBS, Scheer FAJL, Cajochen C, Lockley SW, Czeisler CA, et al. Acute Effects of Bright Light Exposure on Cortisol Levels. *J Biol Rhythms*. 2010;25(3):208-16.
73. Martiny K, Lunde M, Undén M, Dam H, Bech P. High cortisol awakening response is associated with an impairment of the effect of bright light therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(3):196-202.
74. Pflug B, Tölle R. Therapy of endogenous depressions using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences. *Nervenarzt*. 1971;42(3):117-24.

75. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*. 1979;206(4419):710-3.
76. Riemann D, König A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, et al. How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(5):231-7.
77. Kudielka BM, Federenko IS, Hellhammer DH, Wüst S. Morningness and eveningness: The free cortisol rise after awakening in « early birds » and « night owls ». *Biological Psychology*. 2006;72(2):141-6.
78. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of Sleep and Its Disturbances on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *International Journal of Endocrinology*. 2010;2010:e759234.

III. PARTIE III. Conclusions et perspectives

A. Une approche inductive

Cette revue de la littérature intégrative met en évidence des interactions réciproques entre la régulation de l'axe corticotrope et l'organisation du système circadien. En effet, les épreuves de désynchronisation externe ont un effet direct sur le rythme du cortisol, et en retour, le dérèglement de l'axe corticotrope semble engendrer des anomalies au sein des processus circadiens, d'une part, et au sein de la régulation circadienne du sommeil et de l'humeur d'autre part. Ces interactions réciproques seraient en cause dans l'émergence d'un épisode dépressif majeur, les dysfonctionnements au sein d'un système entraînant des dysfonctionnements au sein de l'autre système via un phénomène de cercle vicieux. L'ampleur des anomalies chronobiologiques qui en découlent a été mise en évidence par l'étude d'un marqueur, le PAD, permettant ainsi de valider l'hypothèse de la désynchronisation interne dans la dépression. L'importance de ce marqueur est effectivement corrélée à la sévérité des symptômes anxieux et dépressifs. Toutefois, il n'a pas été réalisé d'études évaluant la possible corrélation entre l'importance de ce marqueur et l'ampleur des perturbations dans la régulation de l'axe corticotrope. L'implication du cortisol dans l'origine chronobiologique de la dépression est aujourd'hui uniquement théorique et empirique, d'autres données sont donc nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

À un autre niveau, les perturbations de l'axe corticotrope ont été largement étudiées dans le cadre de l'épisode dépressif majeur. Les auteurs s'accordent à dire qu'il n'existe pas de liens évidents entre l'élévation du taux de cortisol et l'apparition des symptômes dépressifs (27). Cette élévation serait le résultat d'une adaptation de l'organisme en réponse à la survenue d'évènements de vie stressants, le cortisol jouerait donc un rôle important dans les mécanismes de résilience. En effet, nous avons pu voir que les circuits sérotoninergiques stimulés par l'action du cortisol sont impliqués dans des mécanismes associés au coping. Des études, portant spécifiquement sur le profil de la CAR, retrouvent à la fois une élévation et un émoussement de ce pattern au cours de la dépression. L'émoussement de la CAR est plus fréquemment retrouvé chez les sujets présentant des caractéristiques dépressives sévères. Il est également rencontré chez des sujets présentant des vulnérabilités psychologiques associées à la dépression (22). Il y a ainsi lieu de se demander si l'émoussement de la CAR ne serait pas représentatif de l'épuisement d'un mécanisme de coping, mis en jeu initialement par l'activation de l'axe corticotrope chez le sujet sain. Dans tous les cas, il semble que la maîtrise du rythme du cortisol constitue un enjeu majeur dans la prise en charge des patients dépressifs.

L'hypothèse monoaminergique de la dépression ne rend pas compte de l'ensemble des mécanismes impliqués dans l'apparition de ce trouble. Si les antidépresseurs permettent de rétablir l'euthymie en agissant directement au sein des circuits monoaminergiques, leurs actions sur le système circadien et sur la régulation de l'axe corticotrope ne sont pas suffisamment considérées par le clinicien. Ainsi, il y a lieu de se questionner sur la pertinence de la prescription d'un antidépresseur sérotoninergique le soir, sachant que l'activité des centres sérotoninergiques est physiologiquement moins importante la nuit (28). La prise en compte conjointe des demies vies de ces molécules et du chronotype de chaque patient apparaît alors nécessaire pour potentialiser l'efficacité antidépressive de ces traitements. Par ailleurs, l'action des antidépresseurs sur le rythme nyctéméral du cortisol semble incomplète, voir contre-productive, dans le traitement de la dépression et seuls les ISRS induisent une amélioration à ce niveau. Afin de compléter et de potentialiser l'action des antidépresseurs, il convient donc d'envisager l'utilisation de solutions thérapeutiques qui ciblent le système circadien, et plus particulièrement la régulation de l'axe corticotrope. Les techniques de chronothérapies telles que la luminothérapie et l'avance de phase du sommeil pourraient être proposées à cette fin. En effet, ces procédures semblent avoir un impact positif sur l'horloge interne en resynchronisant le rythme veille-sommeil et les processus circadiens. Cependant, s'il a été suggéré qu'il existe des liens entre ces protocoles et la régulation de l'axe corticotrope, peu de données permettent de le confirmer. Ce postulat devra faire l'objet d'études ultérieures, afin d'apporter une meilleure compréhension de l'efficacité de ce type d'intervention.

B. D'autres pistes chronobiologiques

La dépression est une pathologie multifactorielle mettant en cause des vulnérabilités à plusieurs niveaux. Ainsi, les stratégies les plus efficaces sont celles qui prennent en compte ces différents degrés de vulnérabilité. Les mécanismes d'actions de la thérapie d'éveil ont été largement explorés et l'efficacité de cette technique de chronothérapie semble concerner l'ensemble des circuits monoaminergiques (29). Tout d'abord, l'action de la thérapie d'éveil sur la neurotransmission sérotoninergique est semblable à l'action du cortisol : on retrouve une augmentation de l'activité des noyaux du raphé se traduisant par une augmentation du turnover et de la concentration extracellulaire de la sérotonine dans le cerveau (30). De la même façon, la thérapie d'éveil entraîne une augmentation de la concentration synaptique de la noradrénaline (31), de la tyrosine hydroxylase et de l'ARN messager du transporteur de la noradrénaline dans le locus coeruleus (32). Enfin, une augmentation de l'activité dopaminergique a été observée suite à une nuit de privation de sommeil (33), se traduisant cliniquement par une action positive sur le circuit de la récompense (34).

La pharmacogénétique, qui étudie l'influence du génotype sur la réponse thérapeutique, a confirmé que les allèles, qui améliorent la neurotransmission en augmentant le nombre de récepteur et de transporteur ou en diminuant la dégradation des neurotransmetteurs, améliorent aussi l'efficacité clinique de la thérapie d'éveil dans la dépression bipolaire. Cela a été mis en évidence pour les génotypes qui influencent la concentration des transporteurs de la sérotonine (35) et des récepteurs 5-HT_{2A} (36) ainsi que pour les génotypes influençant la capacité des Catechol-*O*-methyltransférase (COMT) à réduire le taux de noradrénaline et de dopamine dans la synapse (37). Ces données suggèrent que les techniques de chronothérapie et les antidépresseurs monoaminergiques partagent les mêmes mécanismes d'action : leur utilisation conjointe pourrait ainsi être synergique. Ces effets synergiques ont été mis en évidence pour la luminothérapie, qui potentialise significativement l'action des antidépresseurs sérotoninergiques (38).

Les circuits glutamatergiques sont également impliqués dans la genèse de la dépression. L'altération du fonctionnement de ces circuits a été mise en évidence au sein du cortex cingulaire antérieur, dans le cadre de l'épisode dépressif majeur (39). Cette région du cerveau a largement été désignée comme la base neuronale des altérations cognitives congruentes à l'humeur dans la dépression. Des modifications de la neurotransmission glutamatergique ont été observées au cours de la thérapie d'éveil dans cette structure cérébrale et l'ampleur de ces modifications était corrélée à l'amélioration, subjective comme objective, de l'humeur dans la dépression bipolaire (40). Par ailleurs, une autre hypothèse impliquant la neurotransmission glutamatergique a été récemment formulée pour expliquer l'efficacité de la kétamine chez le sujet dépressif : cet antagoniste des récepteurs NMDA interférerait également dans le fonctionnement de l'horloge interne. En effet, la kétamine semble influencer l'expression circadienne des gènes horloges, via une action directe sur l'hétérodimère CLOCK/BMAL1 (41).

C. Les protocoles de chronothérapie combinée

Les techniques de chronothérapie présentent une synergie entre elles et avec les traitements pharmacologiques classiques. Aussi, l'action antidépressive stable de l'avance de phase du rythme veille-sommeil a permis de prolonger les effets rapides de la thérapie d'éveil. Cette association synergique d'outils de chronothérapie permet ainsi de prévenir la rechute dépressive survenant lors de la nuit de récupération (42). Par ailleurs, un protocole d'avance de phase se déroulant sur trois jours a permis un rétablissement thymique suffisamment efficace et stable, chez des patients bipolaires dépressifs traités par des sels de lithium (43). Cette potentialisation entre les traitements pharmacologiques et les interventions de chronothérapie a conduit à la mise en place d'un protocole de triple chronothérapie. Il s'agit d'une intervention combinant une privation de sommeil, une avance

de phase du rythme veille-sommeil et une séance matinale de luminothérapie. Chez les patients bipolaires en phase dépressive, ce protocole de triple chronothérapie a été évalué en tant que traitement adjuvant du traitement pharmacologique habituel, par lithium et par antidépresseur. Cette intervention synergique conduit à une amélioration significative de la réponse aux traitements antidépresseurs (44). D'autres études pilotes, de plus faible puissance, retrouvent une efficacité à long terme chez des patients dépressifs en l'absence de traitement pharmacologique (45) et en cas de résistance aux antidépresseurs (46).

Les protocoles de chronothérapies combinés, utilisés comme traitement adjuvant, mobilisent l'attention de différents groupes d'étude et plusieurs articles récents font part de résultats encourageants. Ainsi, en 2014, l'équipe de Benedetti a mis en évidence une amélioration de la symptomatologie dépressive, avec notamment une diminution significative du risque suicidaire, chez près de 70 % des 141 patients bipolaires ayant suivi le protocole de triple privation de sommeil (7). L'amélioration du tableau clinique s'est maintenue chez près de 55 % des patients après un mois. L'équipe de Martiny a quant à elle étudié la supériorité des interventions de chronothérapies par rapport à l'exercice physique, chez 75 adultes souffrant d'épisode dépressif majeur. En plus d'un protocole de triple privation de sommeil, cette étude randomisée utilisait des séances matinales de luminothérapie et une stabilisation du rythme veille-sommeil par des mesures d'hygiène du sommeil. Les résultats, évalués à neuf puis vingt semaines, retrouvaient un taux de rémission quasiment deux fois supérieur dans le groupe utilisant le protocole de chronothérapie combiné par rapport au groupe utilisant l'exercice physique. Les symptômes dépressifs continuaient à s'améliorer à vingt semaines (47) (48).

D. Conclusion

Les résultats cliniques des techniques de chronothérapie dans la dépression sont prometteurs. Cependant, ces protocoles impliquent un investissement majeur de la part des équipes de soins et nécessiteraient ainsi une structure dédiée à ce type d'intervention. D'autre part, si les mécanismes d'action de ces outils sont désormais mieux compris, il reste de nombreux points à éclaircir avant de prétendre à une validation de ces stratégies dans les algorithmes de prise en charge des patients dépressifs. En effet, l'implication du cortisol semble être aujourd'hui un pivot de l'action thérapeutique des stratégies antidépressives basées sur les rythmes circadiens, mais cette implication reste encore à démontrer. À défaut de pouvoir mettre en pratique ces outils, il convient de prendre en compte les chronotypes de nos patients afin de prévenir la rechute dépressive, mais également pour potentialiser l'action des thérapeutiques existantes et éviter ainsi certaines résistances.

Bibliographie

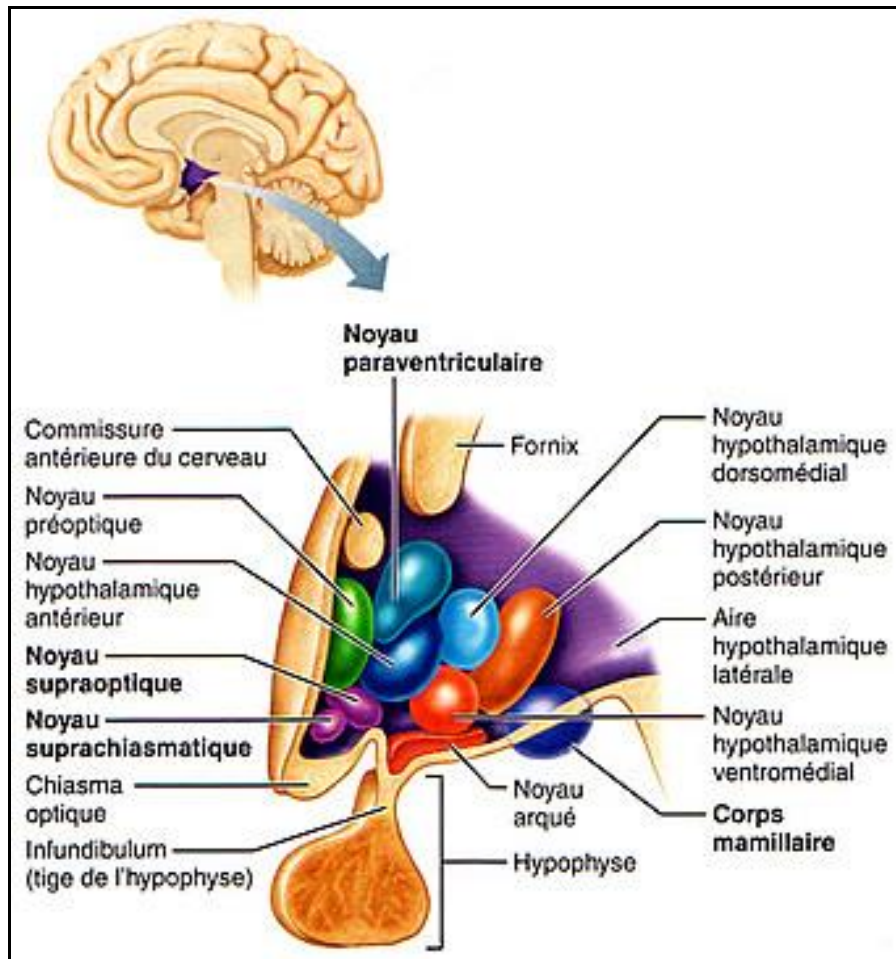
1. Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : Recommandation de bonne pratique. Paris : HAS ; 2014.
2. Organisation mondiale de la Santé. La dépression en Europe [en ligne]. *OMS Europe* ; 2012 [consulté le 28 novembre 2016] Disponible : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>
3. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369-88.
4. Grady SE, Marsh TA, Tenhouse A, Klein K. Ketamine for the treatment of major depressive disorder and bipolar depression: A review of the literature. *Ment Health Clin*. 2017;7(1):16-23.
5. Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian Rhythm Mechanisms in Affective Illness and in Antidepressant Drug Action. *Pharmacopsychiatry*. janv 1982;15(01):31-9.
6. Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. 48-Hour Sleep-Wake Cycles in Manic-Depressive Illness: Naturalistic Observations and Sleep Deprivation Experiments. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(5):559-65.
7. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallasperia S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(2):133-40.
8. Gillespie RD. A CRITICAL REVIEW. *J Neurol Psychiatry*. 1939;2(1):45-65.
9. Wright KP, Lowry CA, LeBourgeois MK. Circadian and wakefulness-sleep modulation of cognition in humans. *Front Mol Neurosci*. 2012;5.
10. Bourdon L, Buguet A. Bases de la chronobiologie : les rythmes nyctéméraux. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27, Supplement 1:5-10.
11. Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. *Médecine Sommeil*. 2009;6(1):3-11.
12. Cermakian N, Sassone-Corsi P. Les mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne. *Med Sci (Paris)*. 2000;16(4):504-12.
13. Revel FG, Herwig A, Garidou M-L, Dardente H, Menet JS, Masson-Pévet M, et al. The circadian clock stops ticking during deep hibernation in the European hamster. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13816-20.
14. Hickie IB, Naismith SL, Robillard R, Scott EM, Hermens DF. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Med*. 2013;11:79.
15. Touitou Y. [Internal clock desynchronization, light and melatonin]. *Bull Acad Natl Med*. 2011;195(7):1527-1546-1549.

16. Gronfier C. Chronobiologie, les 24 heures chrono de l'organisme [en ligne]. Lyon : INSERM ; 2013 [consulté le 6 décembre 2016]. Disponible : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/chronobiologie-les-24-heures-chrono-de-l-organisme>
17. Trémine T. Dépression et rythmes circadiens. *Inf Psychiatr*. 2014; 83(1):63-8.
18. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195-204
19. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131-43.
20. Wehr TA, Wirz-Justice A. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. In: *Koella WP, ed. Sleep. Basel, Switzerland: Karger; 1981:26–33.*
21. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2011;1812(5):581-91.
22. Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1181-9.
23. Pariante CM. Dépression, stress et axe corticotrope [en ligne]. Paris : Société de Neuroendocrinologie. 2011 [consulté le 10 janvier 2017]. Disponible : <https://www.societe-neuroendocrinologie.fr/Breves/19-Depression-stress-et-axe-corticotrope>
24. Hayes PE, Ettigi P. Dexamethasone suppression test in diagnosis of depressive illness. *Clin Pharm*. 1983;2(6):538-45.
25. Fountoulakis KN, Gonda X, Rihmer Z, Fokas C, Iacovides A. Revisiting the Dexamethasone Suppression Test in unipolar major depression: an exploratory study. *Ann Gen Psychiatry*. 2008;7:22.
26. Slavich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774.
27. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br J Psychiatry*. 2002;180(2):99-100.
28. Pontes ALB de, Engelberth RCGJ, Nascimento J, Cavalcante JC, Costa MSM de O, Pinato L, et al. Serotonin and circadian rhythms. *Psychol Amp Neurosci*. 2010;3(2):217-28.
29. Benedetti F. Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(4):401-11.
30. Lopez-Rodriguez F, Wilson CL, Maidment NT, Poland RE, Engel J. Total sleep deprivation increases extracellular serotonin in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2003;121(2):523-30.
31. Hipólido DC, Moreira KM, Barlow KBL, Wilson AA, Nobrega JN, Tufik S. Distinct effects of sleep deprivation on binding to norepinephrine and serotonin transporters in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):297-303.

32. Basheer R, Magner M, McCarley RW, Shiromani PJ. REM sleep deprivation increases the levels of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA in the locus coeruleus. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;57(2):235-40.
33. Andersen ML, Martins PJF, D'Almeida V, Bignotto M, Tufik S. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res*. 2005;14(1):83-90.
34. Gujar N, Yoo S-S, Hu P, Walker MP. Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011;31(12):4466-74.
35. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B, di Bella D, et al. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1450-2.
36. Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspezia S, et al. Serotonin 5-HT_{2A} receptor gene variants influence antidepressant response to repeated total sleep deprivation in bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(8):1863-6.
37. Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, Fulgosi MC, Dallaspezia S, Gavinelli C, et al. Acute antidepressant response to sleep deprivation combined with light therapy is influenced by the catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):68-72.
38. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):648-53.
39. Auer DP, Pütz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):305-13.
40. Wu JC, Buchsbaum M, Bunney WE. Clinical neurochemical implications of sleep deprivation's effects on the anterior cingulate of depressed responders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2001;25(5 Suppl):S74-78.
41. Bellet MM, Vawter MP, Bunney BG, Bunney WE, Sassone-Corsi P. Ketamine Influences CLOCK:BMAL1 Function Leading to Altered Circadian Gene Expression. *PLoS ONE*. 2011;6(8).
42. Berger M, Vollmann J, Hohagen F, König A, Lohner H, Voderholzer U, et al. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6):870-2.
43. Benedetti F, Barbini B, Campori E, Fulgosi MC, Pontiggia A, Colombo C. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J Psychiatr Res*. 2001;35(6):323-9.
44. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):298-301.

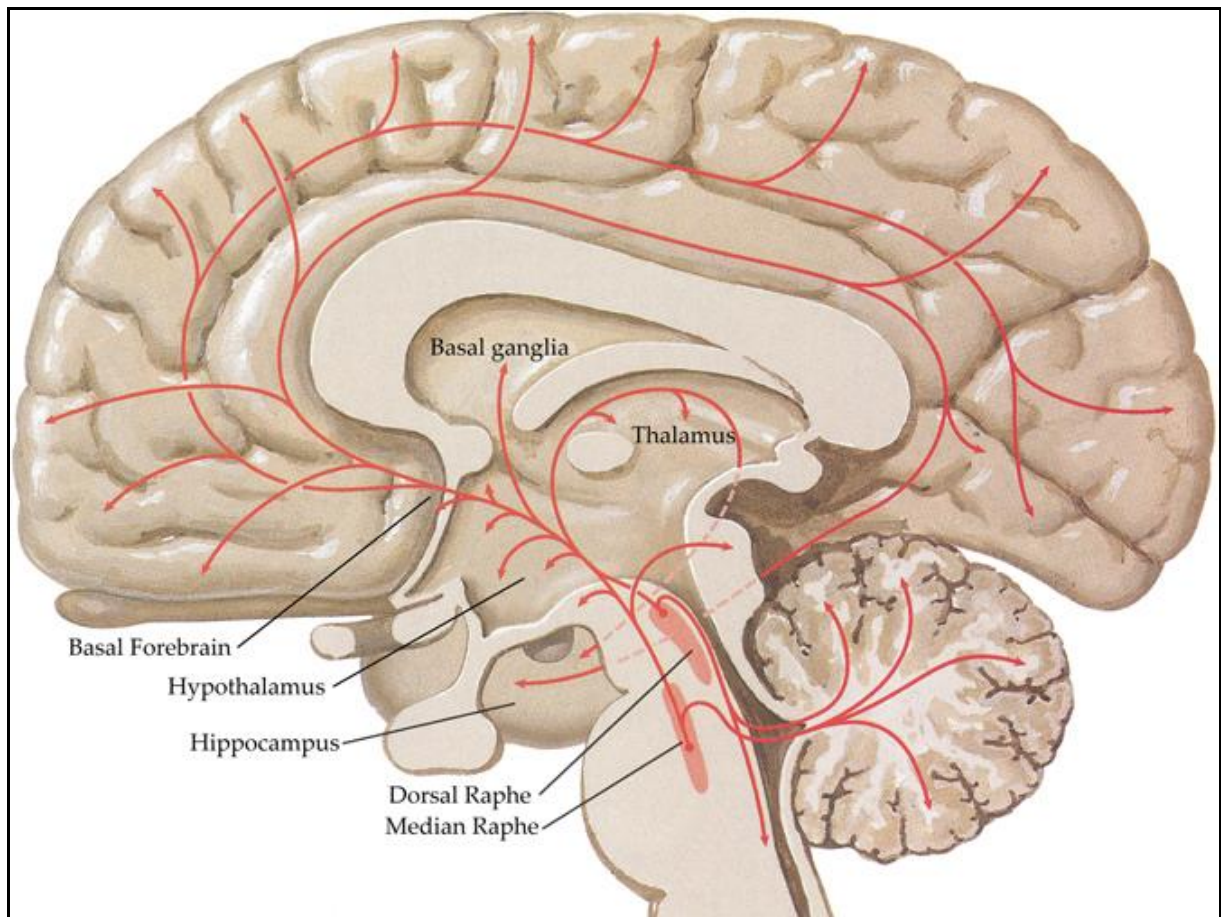
45. Moscovici L, Kotler M. A multistage chronobiologic intervention for the treatment of depression: a pilot study. *J Affect Disord.* 2009;116(3):201-7.
46. Echizenya M, Suda H, Takeshima M, Inomata Y, Shimizu T. Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders. *J Affect Disord.* 2013;144(1-2):28-33.
47. Martiny K, Refsgaard E, Lund V, Lunde M, Sørensen L, Thougard B, et al. A 9-week randomized trial comparing a chronotherapeutic intervention (wake and light therapy) to exercise in major depressive disorder patients treated with duloxetine. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):1234-42.
48. Martiny K, Refsgaard E, Lund V, Lunde M, Thougard B, Lindberg L, et al. Maintained superiority of chronotherapeutics vs. exercise in a 20-week randomized follow-up trial in major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(6):446-57.

Annexes



Les noyaux de l'hypothalamus,

D'après CNS, *Structure and Function*



Les projections sérotoninergiques du cerveau,

D'après Felten et Shetty, 2010. *Netter's Atlas of Neuroscience*

VU

NANCY, le **30 janvier 2017**

Le Président de Thèse

Professeur Raymund SCHWAN

NANCY, le **31 janvier 2017**

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine

Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9448

NANCY, le **10 février 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La dépression est associée à de nombreuses anomalies circadiennes au sein des rythmes biologiques mais également à des perturbations du cycle veille-sommeil. Toutefois, Les mécanismes qui permettent d'expliquer le lien entre les troubles du rythme circadien et la dépression ne sont pas encore connus à ce jour. Certains modèles proposent une explication chronobiologique à l'apparition des symptômes dépressifs, c'est le cas de l'hypothèse de la désynchronisation interne. Par ailleurs, de plus en plus d'auteurs suggèrent l'existence d'un oscillateur externe, capable d'entraîner les rythmes biologiques et le rythme veille-sommeil. Parmi les anomalies rythmiques constatées chez le sujet dépressif, les perturbations de l'axe corticotrope sont les plus fréquentes. Or, le cortisol semble jouer un rôle primordial à la fois dans la régulation de l'humeur et dans le système circadien. Cette revue de la littérature a pour but de présenter les mécanismes neurophysiologiques et chronobiologiques qui sous-tendent ce rôle. Les preuves de l'implication de cette hormone dans la physiopathologie de la dépression y sont également discutées, via l'étude de la Cortisol Awakening Response (CAR) lors de l'épisode dépressif et au cours d'épreuves de désynchronisation interne. Enfin, cet article s'attardera sur l'effet de différentes stratégies antidépressives, à la fois sur les rythmes circadiens et sur la régulation de l'axe corticotrope. Bien qu'il existe des liens évidents entre la régulation de l'axe corticotrope, le cycle veille-sommeil et l'humeur, la cascade d'évènement qui conduit à l'apparition des symptômes dépressifs devra faire l'objet d'études ultérieures, afin de confirmer cette hypothèse chronobiologique.

TITRE EN ANGLAIS

Internal coincidence model in major depressive disorder: a review about the involvement of cortisol release

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE PSYCHIATRIE – ANNÉE 2017

MOTS CLEFS :

Dépression, Cortisol, Sérotonine, Rythmes circadiens, Désynchronisation

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
