



HAL
open science

Liens entre la dépression majeure et les rythmes circadiens : exemple d'une étude clinique de phase III

Marie Foeglé

► **To cite this version:**

Marie Foeglé. Liens entre la dépression majeure et les rythmes circadiens : exemple d'une étude clinique de phase III. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297533

HAL Id: hal-03297533

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297533>

Submitted on 23 Jul 2021

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>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2018**

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 avril 2018, sur un sujet dédié aux :

**Liens entre la Dépression Majeure et les Rythmes
Circadiens**

–

Exemple d'une Etude Clinique de phase III

Afin d'obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Marie FOEGLE

Née le 22 février 1989

Membres du Jury

Président : Isabelle LARTAUD, Professeur des universités en pharmacologie.

Directeur de thèse : Emmelyne DESSEIN, Chef de projet – Laboratoires SERVIER.

Co-Directeur de thèse : Ndeye Coumba NDIAYE, Maître de conférences en épidémiologie et santé publique.

Juge : Céline FRISCH, Chef de projet – KEYRUS Biopharma.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

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

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

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

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

*A madame Lartaud
Professeur des universités en pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nancy,
pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury,
et pour la réactivité dont vous avez fait preuve.*

*A Emmelyne Dessenin,
pour avoir accepté de diriger cette thèse
pour son accueil en tant que maître de stage et ses conseils avisés et très précieux durant
l'élaboration de cette thèse comme au cours de ma vie professionnelle.*

*A madame Ndiaye
Maître de conférences en épidémiologie et santé publique
à la faculté de pharmacie de Nancy,
pour avoir accepté de co-diriger cette thèse.
pour votre disponibilité et vos recommandations, veuillez croire en ma profonde
reconnaissance.*

*A Céline Frisch,
pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury.*

*Les quelques lignes de remerciements suivantes sont dénuées de toute notion de rigueur
que peut représenter un travail de thèse afin que chaque personne puisse recevoir
ma plus sincère reconnaissance.*

*A mes parents,
cette thèse est pour moi une jolie occasion de vous remercier de me guider,
de m'avoir donné le « gout de l'effort » et de m'inspirer.*

*A mon petit frère,
qui n'imagine pas à quel point je suis fière de lui.*

*A JP,
pour sa présence, son soutien et tous nos projets en cours et à venir.*

*A mes grands-parents qui sont toujours très présents,
merci pour tout, des petits plats et confitures maison aux déménagements.*

*A toute ma famille et belle famille,
pour ces précieux moments passés ensemble.*

*A tous mes merveilleux amis d'enfance et d'adolescence,
pour ces superbes moments passés ensemble, au PDB d'abord puis ailleurs.*

*Aux copains parisiens rencontrés chez Servier ou ailleurs,
pour m'avoir fait aimer la vie parisienne et motivé pour ma thèse.*

*Aux superbes copines de fac,
pour cette belle aventure des 6 années de pharmacie et pour nos moments de retrouvailles.*

Liens entre la Dépression Majeure et les Rythmes Circadiens

—

Exemple d'une Etude Clinique de phase III

Effets de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) sur les rythmes
circadiens chez les patients présentant un épisode
dépressif majeur

Sommaire

INTRODUCTION	12
I. CONTEXTE ET FONDEMENT DU SUJET	15
A. <i>La dépression</i> :.....	15
1) Définition :.....	15
2) Données épidémiologiques :.....	15
a) Prévalence :.....	15
b) Conséquences et complications :.....	16
3) Physiopathologie :.....	17
a) La théorie des monoamines :.....	17
➤ Sérotonine :.....	19
➤ Noradrénaline :.....	20
➤ Dopamine :.....	20
b) La théorie génétique :.....	21
c) La théorie inflammatoire :.....	21
d) La théorie du stress chronique :.....	22
➤ Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :.....	22
➤ Facteur neurotrophique dérivé du cerveau :.....	23
4) Diagnostic et évaluation :.....	24
a) Diagnostic :.....	24
➤ La classification internationale des maladies :.....	24
➤ Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux :.....	25
b) Echelles d'évaluation de la sévérité :.....	27
➤ Echelles d'hétéro évaluation :.....	27
✓ Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression :.....	28
✓ Echelle de dépression de Hamilton :.....	28
✓ Echelle d'impression globale clinique :.....	29
➤ Les échelles d'auto-évaluation :.....	29
✓ L'Inventaire de dépression de Beck :.....	29
✓ L'échelle d'incapacité de Sheehan :.....	30
✓ L'échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression :.....	30
5) Prise en charge et traitements :.....	30
a) Prise en charge médicamenteuse :.....	30
➤ Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques :.....	32
➤ Les inhibiteurs de la monoamine oxydase :.....	33

➤ Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :.....	34
➤ Les autres antidépresseurs :	36
➤ Le choix d'un antidépresseur :	37
b) Prise en charge non médicamenteuse :	38
➤ Psychothérapie :	38
➤ Stimulations cérébrales :	38
✓ L'électroconvulsivothérapie :	38
✓ La stimulation magnétique transcranienne répétée :	39
➤ Les chronothérapies :.....	39
B. Les Rythmes Circadiens :.....	40
1) Définition :	40
6) Mise en évidence chez l'homme :	40
7) Physiologie :.....	41
a) Les noyaux suprachiasmatiques :.....	41
b) Mécanismes moléculaires :	42
8) Paramètres circadiens :	44
a) Hormones :.....	44
➤ Mélatonine :.....	44
➤ Cortisol :.....	45
b) Veille-sommeil :.....	45
c) Température :	45
d) Pression artérielle et rythme cardiaque :.....	46
II. UN LIEN ENTRE LA DEPRESSION MAJEURE ET LES RYTHMES CIRCADIENS?	47
A. Une évidence :	47
B. Les paramètres circadiens concernés :	48
1) Le sommeil :.....	48
a) Antidépresseurs et sommeil :.....	51
2) L'humeur :	52
3) Chronotype du matin ou du soir et dépression :	52
4) La sécrétion de cortisol :.....	53
5) La sécrétion de mélatonine :	54
6) La température corporelle :	55
7) Les monoamines :.....	55
8) Autres paramètres :	55
C. Les différentes théories :.....	56

1) Les décalages de phase :	56
2) La diminution de l'amplitude des rythmes :	57
3) Hypothèse des rythmes sociaux :	57
4) La théorie génétique :	59
<i>D. Cause ou conséquence?.....</i>	<i>60</i>
<i>E. Illustrations complémentaires :</i>	<i>61</i>
1) Décalage horaire du voyageur et travail posté :	61
2) La dépression saisonnière :	61
<i>F. Confirmation par les traitements :</i>	<i>62</i>
1) Les chronothérapies :	62
a) La luminothérapie :	62
b) La thérapie par l'obscurité :	64
c) L'avancement de phase de sommeil :	64
d) La privation de sommeil (ou la thérapie d'éveil) :	64
e) La thérapie interpersonnelle avec aménagement des rythmes sociaux :	64
2) Les traitements médicamenteux :	65

III. EXEMPLE D'ETUDE CLINIQUE DE PHASE III SUR LA DEPRESSION ET SES LIENS AVEC LES RYTHMES CIRCADIENS..... 67

<i>A. Le médicament testé : l'agomélatine</i>	<i>67</i>
1) Historique du développement:	67
2) Mécanisme d'action :	69
3) Indication, posologie et précautions particulières :	70
<i>B. L'agomélatine et les rythmes circadiens - études préliminaires :</i>	<i>73</i>
<i>C. Etude CL3-20098-080 : effets de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) sur les rythmes circadiens chez les patients présentant un épisode dépressif majeur :</i>	<i>75</i>
1) Présentation de l'étude :	75
a) Les objectifs :	75
➤ Objectifs principaux :	75
➤ Objectifs exploratoires :	76
b) Plan de l'étude :	76
➤ Méthodologie :	76
➤ Nombre de sujets :	77
➤ Schéma de l'étude :	77
c) Les principaux critères de sélection :	79
➤ Cohorte de patients :	79

➤	Procédure interne de revue des cas patients :	80
➤	Pour les volontaires sains :	81
2)	L'évaluation des paramètres circadiens :	82
a)	Moyens de mesure utilisés :	83
➤	Sécrétion de mélatonine :	83
➤	Température corporelle interne et rythme cardiaque :	84
➤	Activité motrice et rythme veille-sommeil :	85
➤	Agenda du sommeil :	86
b)	L'analyse des données :	87
3)	Résultats de l'étude :	88
a)	Résultats observés :	88
➤	Comparaison des paramètres circadiens des patients dépressifs avant traitement et des volontaires sains :	88
➤	Evolution des paramètres circadiens chez les patients dépressifs après 6 semaines de traitement par agomélatine :	89
➤	Autres observations :	90
b)	Discussion des résultats :	90
CONCLUSION.....		94

Table des tableaux

Tableau I : Antidépresseurs tricycliques ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁴⁸	32
Tableau II : Antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁴⁸	33
Tableau III : Antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁴⁸	35
Tableau IV : Autres antidépresseurs ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁴⁸	36
Tableau V : Principaux effets des antidépresseurs sur le sommeil ⁷⁴	51
Tableau VI : Comparaison des paramètres circadiens des patients dépressifs avant traitement et des volontaires sains ¹³¹	89
Tableau VII : Evolution des paramètres circadiens chez les patients dépressifs après 6 semaines de traitement par agomélatine ¹³¹	90

Table des figures

Figure 1 : Gravure <i>Melancholia I</i> de Dürer.....	13
Figure 2 : Prévalence globale de la dépression dans le monde par tranche d'âge et pas sexe en 2015 (en %) ⁴	16
Figure 3* : Transmission de l'influx nerveux grâce aux neurotransmetteurs.....	18
Figure 4 : Molécule de sérotonine ¹⁷	19
Figure 5 : Molécule de noradrénaline ¹⁷	20
Figure 6 : Molécule de dopamine ¹⁷	20
Figure 7* : Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors d'un évènement stressant chez un sujet sain ³⁶	23
Figure 8 : Structure chimique de l'amitriptyline ⁵⁴	33
Figure 9 : Structure chimique de l'iproniazide ⁵⁵	34
Figure 10 : Structure chimique de l'escitalopram ⁵⁶	35
Figure 11 : Structure chimique de l'agomélatine ⁵⁷	36
Figure 12* : Organisation simplifiée des noyaux suprachiasmatiques ⁶⁸	41
Figure 13* : Mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne ^{69 70 71}	43
Figure 14 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol ⁷²	44
Figure 15 : Comparaison de l'architecture du sommeil chez un sujet sain et chez un sujet déprimé ⁸⁴	49
Figure 16 : Variation circadienne des taux plasmatiques de cortisol (ng/ml) en fonction de l'état clinique du patient ⁸⁴	54
Figure 17 : Variation circadienne des taux plasmatiques de mélatonine (pg/ml) sur 24 heures en fonction de l'état clinique du patient ⁸⁴	54
Figure 18 : Variation circadienne de la température corporelle en fonction de l'état clinique du patient ⁸⁴	55
Figure 19 : Vue satellite des Etats-Unis en pleine nuit : en rouge sont représentées les zones ayant deux cent fois plus de luminosité que la lumière naturelle. ⁸⁰	58
Figure 20* : Modèle potentiel de la dépression ⁸⁰	60
Figure 21 : Effet adjuvant de la photothérapie chez les patients dépressifs traités par citalopram. ¹¹⁶	63
Figure 22 : Effet adjuvant de la photothérapie chez les patients dépressifs traités par sertraline. ¹¹⁷	63
Figure 23* : Chronologie de la découverte, du développement et de l'autorisation de mise sur le marché de l'agomélatine. ¹³⁰	69

Figure 24* : Mécanisme d'action de l'agomélatine : agoniste mélatoninergique MT1 et MT2 et antagoniste sérotoninergique 5HT2C.	70
25 : Schéma de l'étude pour les patients dépressifs	78
Figure 26 : Schéma de l'étude pour les volontaires sains	79
Figure 27 : Ceinture, enregistreur et pilule télémétrique utilisés pour les mesures de la température corporelle interne et du rythme cardiaque.....	84
Figure 28 : Exemple de données de température corporelle interne et de rythme cardiaque obtenues à partir de l'enregistreur	84
Figure 29 : Actimètre utilisé pour la mesure de l'activité sur le dispositif permettant l'extraction des données.....	85
Figure 30 : Exemple d'actogramme	85
Figure 31 : Exemple de données disponibles sur l'interface web de l'e-PRO	86

*Figures dessinées inspirées de(s) la source(s) mentionnée(s) en référence

Abréviations

ACTH	Adrénocorticotrophine, abréviation de l'anglais « <i>AdrenoCorticoTropic Hormone</i> »
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ALAT	ALanine AminoTransférases
AMM	Autorisation de Mise sur Le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA	Société américaine de psychiatrie, abréviation de l'anglais « <i>American Psychiatric Association</i> »
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ASAT	ASpartate AminoTransférases
ASSE	Visite de sélection des volontaires sains
ASS1	Visite de présélection des patients
ASS2	Visite de sélection des patients
BAP	Abréviation de l'anglais « <i>British Association for Psychopharmacology</i> »
BDNF	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau, abréviation de l'anglais « <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> »
CANMAT	Abréviation de l'anglais « <i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i> »
CDSS	Echelle de dépression de Calgary pour les patients schizophrènes, abréviation de l'anglais « <i>Calgary Depression Scale of Schizophrenia</i> »
CGI	Echelle d'impression globale clinique, abréviation de l'anglais « <i>Clinical Global Impression</i> »
CHMP	Comité des médicaments à usage humain, abréviation de l'anglais « <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> »
CIM	Classification Internationale des Maladies

CRH	Corticolibérine, abréviation de l'anglais « <i>Corticotropin Releasing Hormone</i> »
DA	DopAmine
DALY	Abréviation de l'anglais « <i>Disability Adjusted Life Years</i> »
DLMO	Début de sécrétion de la mélatonine en condition de lumière faible, abréviation de l'anglais « <i>Dim Light Melatonin Onset</i> »
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, abréviation de l'anglais « <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> »
D1	Visite d'inclusion des volontaires sains
D8	Visite de fin d'étude des volontaires sains
ECT	ElectroConvulsivoThérapie
EDG	Echelle de Dépression Gériatrique
EDM	Episode Dépressif Majeur
EMA	Agence européenne du médicament, abréviation de l'anglais « <i>European Medicines Agency</i> »
e-PRO	Programme sous la forme d'une application disponible via un smartphone. Abréviation de l'anglais « <i>electronic Patient Reported Outcome</i> »
ESS	Échelle de somnolence d'Epworth, abréviation de l'anglais « <i>Epworth Sleepiness Scale</i> »
EVA	Echelle Visuelle Analogique
h	Heure(s)
HAD-A	Echelle d'évaluation de l'Anxiété et de la Dépression - partie se rapportant à l'anxiété
HAD-D	Echelle d'évaluation de l'Anxiété et de la Dépression - partie se rapportant à la dépression
HADS	Echelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression, abréviation de l'anglais « <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> »

HAM-D	Echelle de dépression de Hamilton
HAS	Haute Autorité de Santé
HHS	Hypothalamo-Hypophyso-Surrealien
IDB	Inventaire de Dépression de Beck
IMAO	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
INN	Abréviation de l'anglais « International Nonproprietary Name »
IRS-NA	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MADRS	Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression, abréviation de l'anglais « <i>Montgomery & Asberg Depression Scale</i> »
MEQ	Questionnaire de matinalité-vespéralité, abréviation de l'anglais « <i>Morningness-Eveningness Questionnaire</i> »
mg	Milligramme(s)
min	Minutes(s)
MMSE	Abréviation de l'anglais « <i>Mini Mental State Examination</i> »
NA	NorAdrénaline
NICE	Abréviation de l'anglais « <i>National Institute for health and Care Excellence</i> »
NREM	sans mouvement oculaire rapide, abréviation de l'anglais « <i>Non Rapid Eye Movement</i> »
NSC	Noyau SupraChiasmatique

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Pression Artérielle
PSQI	Index de qualité du sommeil de Pittsburgh, abréviation de l'anglais « <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> »
REM	Mouvement oculaire rapide, abréviation de l'anglais « <i>Rapid Eye Movement</i> »
SAD	Dépression saisonnière, abréviation de l'anglais « <i>Seasonal Affective Disorder</i> »
SD	Privation de sommeil, abréviation de l'anglais « <i>Sleep Deprivation</i> »
SDS	Echelle d'incapacité de Sheehan, abréviation de l'anglais « <i>Sheehan Disability Scale</i> »
SPA	Avancement de phase du sommeil, abréviation de l'anglais « <i>Sleep Phase Advance</i> »
TIPARS	Thérapie InterPersonnelle et Aménagement des Rythmes Sociaux
TSH	Thyréostimuline, abréviation de l'anglais « <i>Thyroid Stimulating Hormone</i> »
Wend	Visite de suivi des patients
W0	Visite d'inclusion des patients
5-HT	5-HydroxyTryptamine ou sérotonine

INTRODUCTION

Nous vivons dans un monde rythmique. En effet, la rotation de la terre autour d'elle-même et autour du soleil entraîne des variations journalières et saisonnières de l'intensité de la lumière, de la température ambiante, de l'humidité et de bien d'autres paramètres. Afin de s'adapter à ces nombreuses variations, l'Homme a développé ses propres rythmes à différents niveaux :¹

- physiologique : variations hormonales, de la température interne, du rythme cardiaque...,
- de l'organisation de la journée : sommeil/veille, activités physiques ou sociales, repas...,
- ou même de l'expression des gènes.

Nous possédons ainsi une horloge interne qui garantit les capacités d'adaptation de notre organisme aux contraintes externes que nous subissons.

Les liens entre l'humeur et la période de la journée ou encore les saisons ont été remarqués de tous temps, et nos ancêtres étaient certainement plus à l'écoute des saisons et des cycles naturels que nous ne le sommes aujourd'hui. De nombreuses références aux rythmes sont présentes dans la littérature ancienne et il suffit de détailler la célèbre gravure *Melancholia I* d'Albrecht Dürer dans laquelle il s'intéresse à ce tempérament décrit dès l'antiquité, pour percevoir que le facteur temps était déjà, dans l'esprit des anciens, associé à la maladie dépressive.²



Figure 1 : Gravure *Melancolia I* de Dürer

La dépression est une maladie mentale fréquente et un des troubles psychiatriques les plus communs de nos jours. En 2015, elle représentait la quinzième cause de DALY (abréviation de l'anglais « *Disability Adjusted Life Years* »), classement hiérarchisant les phénomènes responsables de morbi-mortalité dans le monde, en progression comparativement aux précédentes années.³ Ses conséquences médicales, sociales et économiques sont considérables et en font un problème de santé publique non négligeable. Même si l'arsenal thérapeutique s'est étendu, un patient sur cinq reste non-répondeur aux traitements antidépresseurs et le besoin thérapeutique reste donc fort.

Le temps des philosophes et des peintres rejoint le temps des scientifiques car les liens entre dépression et rythmes circadiens redeviennent fortement d'actualité. Comprendre les mécanismes en jeu dans l'étiologie de la dépression pourrait jouer un rôle important dans son traitement et éventuellement le développement de nouveaux antidépresseurs. L'objectif de cette thèse est de discuter du lien entre la dépression et les rythmes circadiens et d'illustrer ce lien en présentant une étude clinique exploratoire menée avec l'agomélatine.

Ce travail se divise en trois parties. La dépression et les rythmes circadiens sont tout d'abord présentés, avec notamment la description des mécanismes potentiels impliqués

dans la physiopathologie de la dépression, des outils d'aide au diagnostic et d'évaluation de cette pathologie ou encore de sa prise en charge et son traitement. La mise en évidence des rythmes circadiens, leur physiologie et les paramètres circadiens physiologiques sont ensuite présentés. Dans la deuxième partie de ce travail les liens entre la dépression majeure et les rythmes circadiens sont discutés. Les paramètres circadiens impactés, les différentes théories proposées et les arguments en faveur d'un lien y sont notamment décrits. Enfin, dans la dernière partie est présentée une étude clinique exploratoire sur la dépression et ses liens avec les rythmes circadiens sur laquelle j'ai travaillé en tant que coordinateur d'étude clinique dans le cadre de ma 6^{ème} année d'étude en pharmacie et de mon master II « Essais Cliniques et Développement du Médicament », au sein des laboratoires Servier, de janvier à juin 2014.

I. CONTEXTE ET FONDEMENT DU SUJET

A. La dépression :

1) Définition :

La maladie dépressive se caractérise par la survenue d'un ou le plus souvent de plusieurs Episodes Dépressifs Majeurs (EDM). Un épisode dépressif se définit par deux symptômes principaux : une altération de l'humeur et une perte d'intérêt pour les activités personnelles, sociales et professionnelles. À ces deux symptômes peuvent s'associer une diminution très nette de l'énergie, une difficulté à se concentrer et/ou à prendre des décisions, des symptômes anxieux, des troubles du sommeil et une atteinte des fonctions vitales (comme par exemple l'appétit). Pour qu'un épisode dépressif soit considéré comme majeur il doit présenter un nombre de symptômes suffisants et constituer un état de rupture marqué avec l'état habituel du patient, et doit persister au moins deux semaines. Les épisodes dépressifs majeurs ne sont ni des moments de déprime ni des moments de mal-être temporaire. Malgré la rémission du patient ce dernier peut souffrir de rechutes.

Il est important de distinguer la dépression majeure des troubles bipolaires qui se caractérisent par des périodes maniaques et dépressives séparées par des moments d'humeur normale. Au cours des épisodes maniaques le sujet est euphorique, hyperactif et irritable. Dans cette thèse, nous nous concentrerons essentiellement sur la dépression majeure.

2) Données épidémiologiques :

a) Prévalence :

La dépression est une affection relativement courante dans le monde et concerne 322 millions de personnes selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), soit l'équivalent de 4,4% de la population mondiale. En France, environ 3 millions de personnes (soit 4,8% de la population française) souffrent de dépression et l'âge moyen de survenue du premier EDM se situe autour de 30 ans. Le nombre de personnes souffrant de dépression est en augmentation (+ 18,4% entre 2005 et 2015). Cette croissance s'explique notamment par l'accroissement de l'espérance de vie impliquant un nombre plus important de personnes parvenant à l'âge auquel la dépression est la plus fréquente. En effet, la dépression peut affecter l'ensemble de la population même si elle reste très rare chez les enfants et les adolescents, cependant la tranche d'âge durant laquelle la dépression est la plus répandue est de 55 à 74 ans. On observe également que les femmes sont plus

touchées par cette maladie que les hommes (figure 2).^{4 5 6}

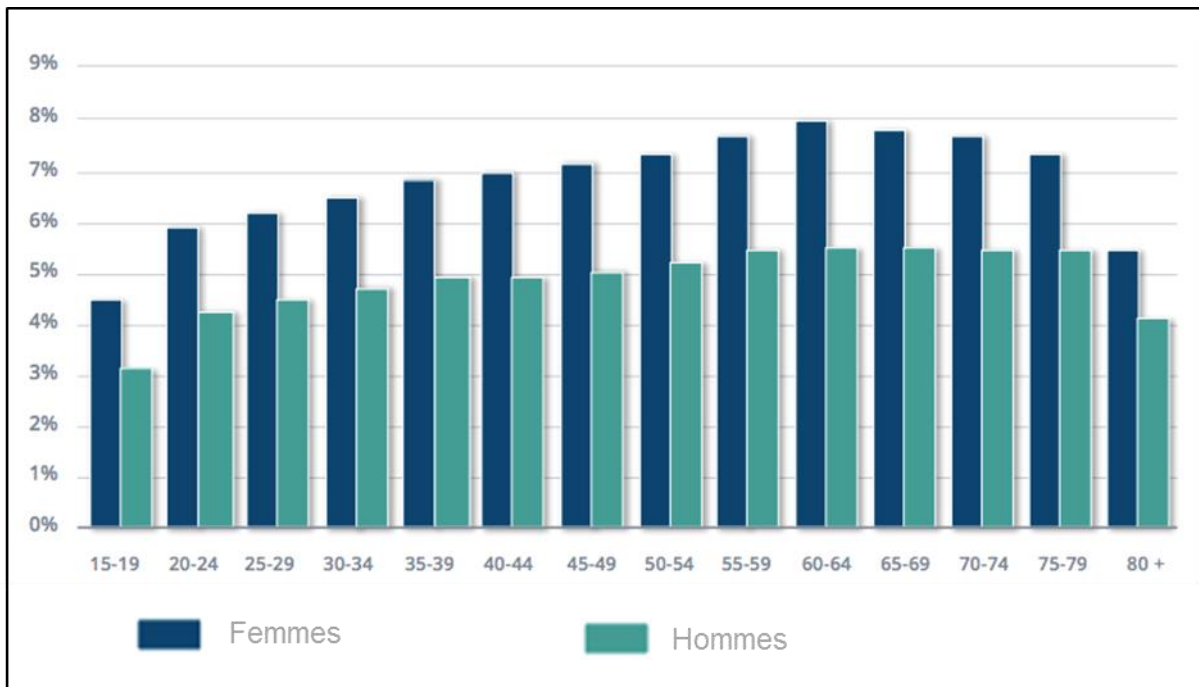


Figure 2 : Prévalence globale de la dépression dans le monde par tranche d'âge et pas sexe en 2015 (en %) ⁴

On estime que près d'une personne sur cinq souffrira de dépression majeure au cours de sa vie, et après un premier EDM le sujet est plus à risque de présenter un nouvel épisode. Cette récurrence intervient dans les cinq années suivantes dans 50 % à 80 % des cas. C'est ainsi la première cause de morbidité psychologique en médecine générale, représentant 10 à 15 % des motifs de consultation.⁷

b) Conséquences et complications :

Les symptômes dépressifs ont des répercussions sociales et professionnelles. En effet, il peut être difficile pour l'entourage de comprendre et d'accepter qu'un adulte se lève fatigué, pleure sans raison et n'ait rien envie de faire. Concernant la vie professionnelle, une personne présentant une dépression a moins de chances que les personnes saines de conserver son emploi.⁸

La maladie dépressive est une maladie grave. En effet, elle constitue la première cause de suicide en France. Et le suicide représente la première cause de mortalité chez les jeunes adultes, avant les accidents de la route. Ce phénomène, reconnu comme un problème de santé publique depuis la fin des années 1990, a conduit à la création en 2013 d'un observatoire national du suicide.⁹ La dépression est également associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques (telles que les troubles anxieux généralisés) mais

également physiques. En effet, la dépression est associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire accrue : elle altère le pronostic des patients présentant une pathologie cardiaque.¹⁰

3) Physiopathologie :

La dépression résulte d'un ensemble de mécanismes de diverses natures, qui sont encore imparfaitement connus.^{11 12 13} Le principal mécanisme mis en cause dans la dépression est la diminution de la disponibilité synaptique d'un ou plusieurs neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine (5-HT), noradrénaline (NA), dopamine (DA)). Les hypothèses d'implication génétiques, inflammatoires ou encore du stress chronique dans la dépression sont également discutées. Quant à la théorie des liens entre dépression et rythmes circadiens, elle sera développée dans la deuxième partie de cette thèse.

a) La théorie des monoamines :

D'après cette hypothèse, la dépression serait liée à un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques : sérotonine, noradrénaline et dopamine. Les monoamines sont des neurotransmetteurs dérivés d'acides aminés. Elles permettent de transmettre l'influx nerveux (ou signal) entre les neurones (*figure 3*) et régissent entre autres les émotions, l'attention, le stress, l'appétit, le sommeil, la sexualité... Ces fonctions sont altérées chez les patients dépressifs pour lesquels la concentration en monoamines est plus basse que la moyenne.¹⁴

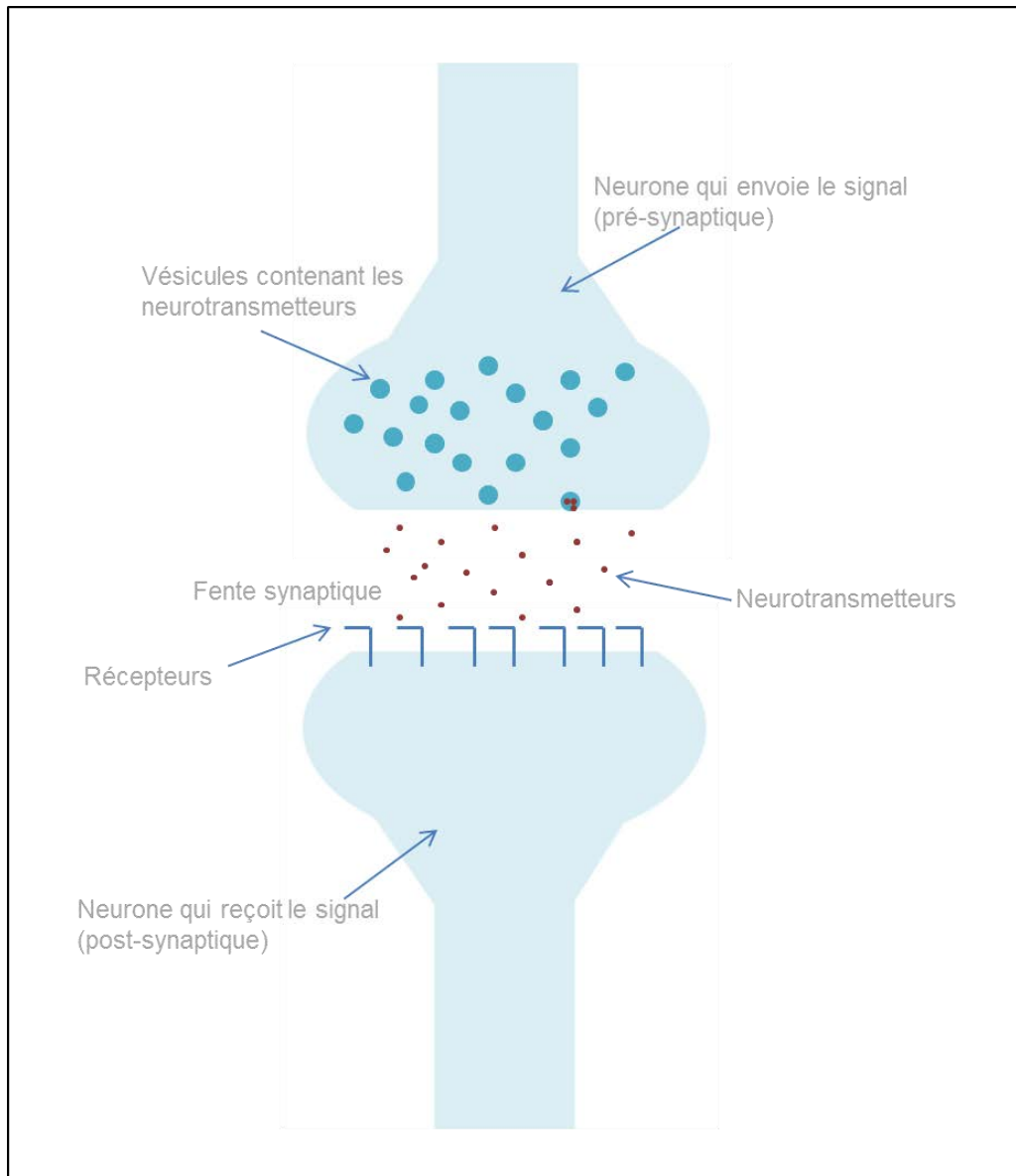


Figure 3 : Transmission de l'influx nerveux grâce aux neurotransmetteurs

Cette hypothèse a émergé dès les années 1960 suite aux observations faites lors du traitement par réserpine (utilisée pour traiter l'hypertension) qui provoquait un état dépressif chez certains patients.¹⁵ En effet, la réserpine entraîne une altération de la neurotransmission monoaminergique à travers une diminution importante de la concentration en sérotonine, noradrénaline et dopamine.

L'efficacité pour le traitement de la dépression, de médicaments augmentant la concentration de ces neurotransmetteurs monoaminergiques est maintenant majoritairement admise et conforte ainsi cette théorie. Mais les résistances à ces traitements suggèrent l'implication d'autres mécanismes.

Certaines observations plus récentes nuancent également cette hypothèse.¹⁶ En effet, il a été observé qu'en traitant des volontaires sains avec des agents diminuant les neurotransmetteurs monoaminergiques cela ne nuit pas forcément à leur humeur. Par contre, ces agents compromettent l'humeur de personnes en rémission suite à leur dépression. Ce qui suppose une vulnérabilité de certaines personnes à la dépression.

Les neurotransmetteurs monoaminergiques impliqués dans la dépression sont présentés ci-dessous.

➤ **Sérotonine :**

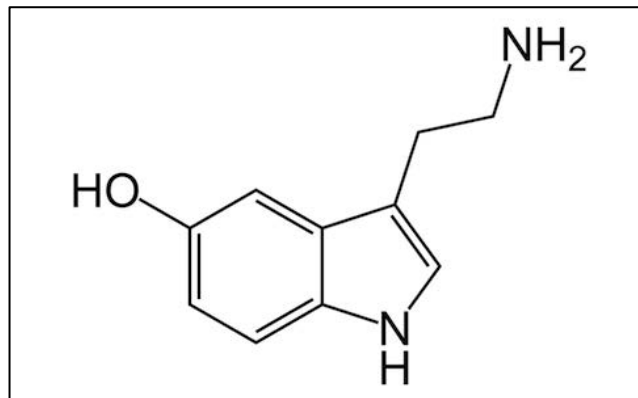


Figure 4 : Molécule de sérotonine¹⁷

La sérotonine (*figure 4*) également appelée 5-hydroxytryptamine est dérivée du tryptophane. C'est sans aucun doute le neurotransmetteur qui a été le plus étudié dans la dépression.

Une des preuves les plus notables d'un lien entre dépression et sérotonine a été démontrée au cours d'une étude durant laquelle l'apport en tryptophane (précurseur de la 5-HT) a été diminué. Ceci a entraîné une diminution de la synthèse de sérotonine et mené au développement de symptômes dépressifs chez les sujets présentant un risque élevé de dépression (patients ayant déjà présenté par le passé au moins deux EDM).¹⁸

Il y a également des preuves de dysfonctionnement des récepteurs de la sérotonine chez les patients dépressifs (particulièrement les récepteurs 5-HT1A). La diminution de la disponibilité de ces récepteurs a été observée dans différentes régions du cerveau chez les patients dépressifs.¹⁹

➤ **Noradrénaline :**

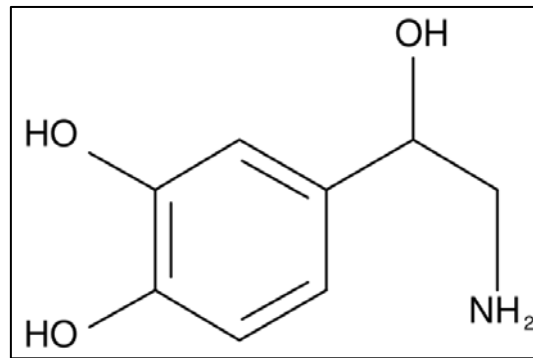


Figure 5 : Molécule de noradrénaline ¹⁷

La noradrénaline (*figure 5*) également appelée norépinephrine est dérivée de la tyrosine.

L'implication du système noradrénergique dans la dépression a notamment été observée au cours d'une étude durant laquelle un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase (nécessaire à la synthèse de la noradrénaline) a été administré, ce qui a entraîné le développement de symptômes dépressifs chez les sujets qui étaient alors en rémission d'un EDM.²⁰ Des dysfonctionnements des récepteurs adrénergiques ont également été observés *post-mortem* (après suicide) chez les patients dépressifs.^{21 22}

➤ **Dopamine :**

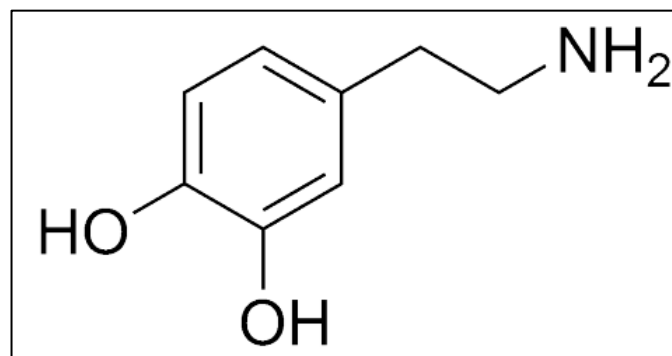


Figure 6 : Molécule de dopamine ¹⁷

La dopamine (*figure 6*) est, comme la NA, dérivée de la tyrosine. Si les premières théories impliquaient surtout la 5-HT et la NA comme ayant un rôle dans la dépression, aujourd'hui l'implication de la DA est également très étudiée.²³

L'implication de la DA dans la dépression a pu être observée au cours d'une étude montrant l'effet antidépresseur de l'administration d'inhibiteur de la recapture de DA et d'agoniste des récepteurs de la DA.²⁴

De plus, il a été démontré que chez les patients dépressifs, la quantité d'acide homo vanillique (produit de dégradation de la DA) dans le Liquide Céphalo Rachidien (LCR) est plus faible que chez les sujets sains. Ce qui suggère une diminution de la quantité de dopamine chez les patients dépressifs.²⁵

b) La théorie génétique :

Au cours d'études familiales incluant des jumeaux et des enfants adoptés, il a pu être observé que l'influence de la génétique dans la dépression était de l'ordre de 30-40%. Les 60-70% restant seraient liés à l'influence de l'environnement (traumatisme dans l'enfance ou en cours, situation stressante...)²⁶ Les dépressions survenant tôt, sévères et récurrentes, seraient plus héréditaires que les autres types de dépression. Il est clair que la dépression n'est pas causée par un seul gène, c'est une maladie aux caractéristiques génétiques complexes avec l'effet cumulatif de nombreux gènes de susceptibilité. Les recherches se portent notamment vers le gène *SLC6A4* lié au transport de la 5-HT dans le cerveau, ou encore le gène lié au facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou BDNF (abréviation de l'anglais « *Brain Derived Neurotrophic Factor* »).²⁷ Concernant le gène *SLC6A4* lié au transport de la sérotonine, un polymorphisme a été identifié dans la région promoteur du gène (*5-HTTLPR*). Ce polymorphisme affecte donc la transcription du gène : chez les sujets porteurs de l'allèle S la transcription est moins efficace que chez les porteurs de l'allèle L. Les sujets porteurs de l'allèle moins fonctionnel (S) ont présenté une plus grande sensibilité au stress et seraient ainsi plus susceptibles de présenter une dépression face au stress. L'hypothèse que l'allèle *5-HTTLPR* influence la relation entre stress et dépression reste cependant très débattue.^{28 29} La dépression est un trouble complexe qui ne résulte pas uniquement de la génétique mais également de l'influence environnementale.

c) La théorie inflammatoire :

Cette hypothèse a émergé dans les années 1990. De nombreuses études ont montré des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires chez les patients dépressifs.^{30 31} Une survenue plus fréquente de la dépression a également été observée chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires (asthmes, allergies, polyarthrite rhumatoïde...) ^{32 33} et chez les patients traités par immunostimulants (par exemple l'interféron α dans l'hépatite C).³⁴ Ces cytokines, qui sont donc présentes à un niveau élevé chez les patients dépressifs influencent la synthèse, la recapture, et le métabolisme des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur.

d) La théorie du stress chronique :

Plus récemment, l'implication de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrenalien (HHS) et du BDNF dans la dépression ont été étudiés.

➤ **Axe hypothalamo-hypophyso-surrenalien :**

Le stress déclenche une réponse physiologique de l'organisme et entraîne ainsi une sécrétion de corticolibérine ou CRH (abréviation de l'anglais « *Corticotropin Releasing Hormone* ») par l'hypothalamus. Puis la CRH conduit à une sécrétion d'adrénocorticotrophine ou ACTH (abréviation de l'anglais « *AdrenoCorticoTropic Hormone* ») par l'hypophyse. Enfin l'ACTH entraîne une sécrétion de cortisol par les glandes cortico-surrénales (*figure 7*). Chez les sujets sains l'augmentation du taux de cortisol freine ce système par rétrocontrôle négatif à différents niveaux (cortex préfrontal, hippocampe, hypothalamus, hypophyse). Chez les patients dépressifs, un dysfonctionnement de cet axe HHS a été observé : altération du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol et donc une hyperactivité de l'axe HHS.³⁵

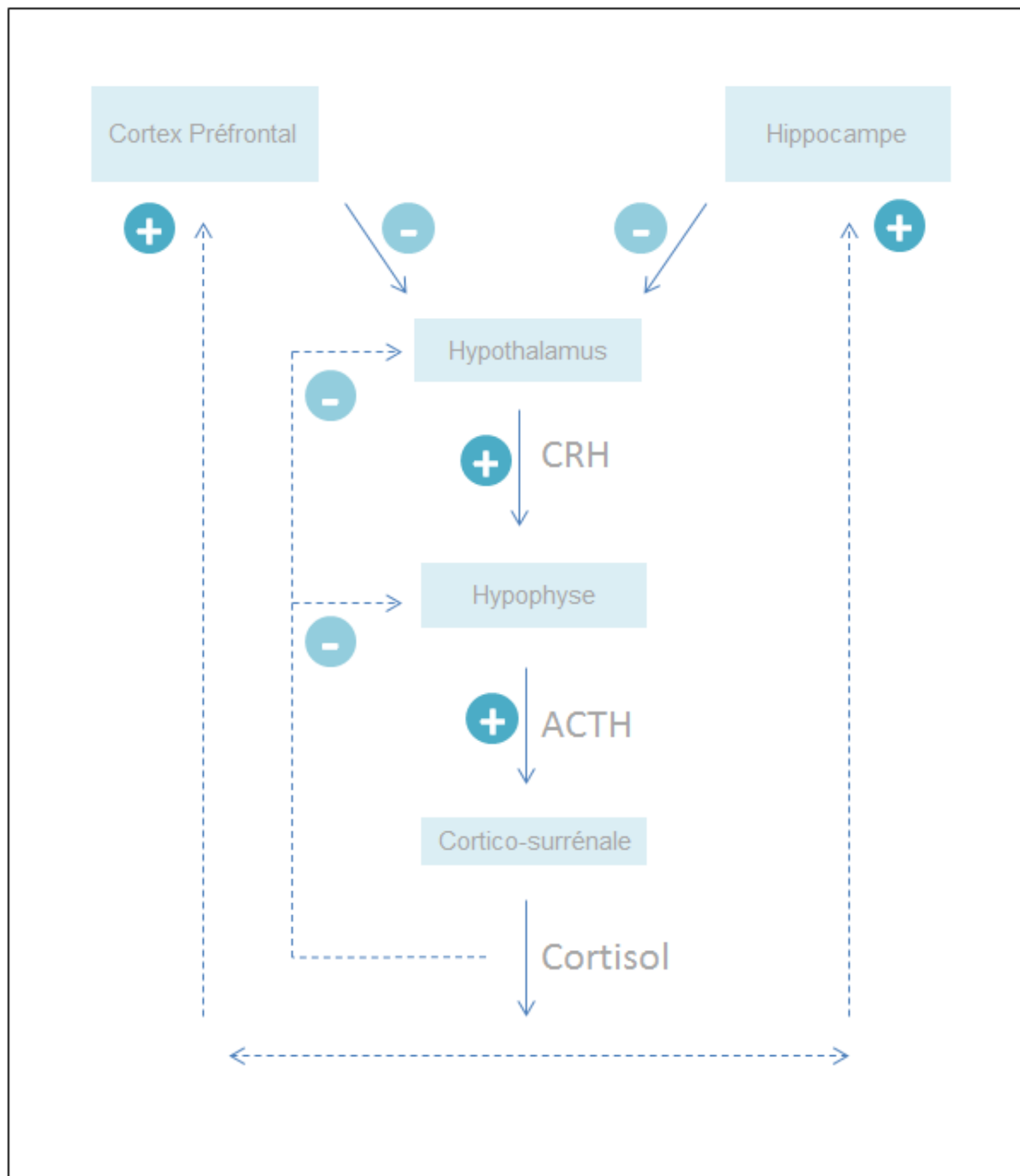


Figure 7 : Activation et rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors d'un évènement stressant chez un sujet sain ³⁶

➤ **Facteur neurotrophique dérivé du cerveau :**

Le BDNF est un facteur de croissance très présent dans le cerveau. Il joue un rôle important dans le développement et l'entretien des systèmes nerveux périphérique et central ainsi que dans la survie et la prolifération des neurones. Il a été observé que le stress conduisait à une diminution de l'expression de BDNF dans le cerveau. Certaines études indiquent également que la dépression serait associée à une diminution du niveau de BDNF dans le cerveau, et l'administration de BDNF au niveau central (chez l'animal) semble inverser cette dépression.³⁷

4) Diagnostic et évaluation :

Bien que le diagnostic et l'évaluation de la dépression ne puissent pas s'appuyer sur une mesure biologique ou un examen clinique, il est possible de diagnostiquer et d'évaluer la dépression de manière objective tout comme la plupart des troubles physiques courants.

a) Diagnostic :

Le diagnostic de la maladie dépressive répond à des critères très précis et est désormais bien établi. Les deux classifications les plus utilisées sont :

➤ **La classification internationale des maladies :**

La Classification Internationale des Maladies (CIM) est établie par l'OMS. Le chapitre V de la CIM est celui qui traite des troubles mentaux et du comportement. La version actuellement utilisée est la dixième édition qui date de 1992 (la onzième version devrait être publiée en 2018).³⁸

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon la CIM-10 :

Présence des 3 critères généraux obligatoires suivants :

- L'épisode dépressif persiste depuis au moins 2 semaines.
- Absence de symptôme hypomaniaque ou maniaque à un moment quelconque de la vie du sujet.
- L'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive ou à un trouble mental organique.

Présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivants :

- Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le patient, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances et persistant au moins 2 semaines.
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.
- Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

Présence d'au moins 1 des 7 symptômes suivants :

- Perte de confiance en soi ou de l'estime de soi.
- Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.
- Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type.
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.
- Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).
- Perturbation du sommeil de n'importe quel type.
- Diminution ou augmentation de l'appétit avec variation pondérale correspondante.

L'évaluation du degré de sévérité de l'épisode dépressif s'appuie sur le nombre total de symptômes.

➤ **Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux :**

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ou DSM (abréviation de l'anglais « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ») est un ouvrage de référence publié par la société américaine de psychiatrie ou APA (abréviation de l'anglais « *American Psychiatric Association* ») décrivant et classifiant les troubles mentaux. La dernière édition est la cinquième et a été publiée en 2013.³⁹

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon le DSM-V :

Présence de 5 des 9 symptômes généraux suivants pendant une même période de 2 semaines et représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur du patient (et présence d'au moins 1 des 2 premiers symptômes ci-dessous **en gras**). Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.

- **Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).**
- **Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).**
- Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex. une substance donnant lieu à un abus, un médicament), ou d'une affection médicale générale (ex. hypothyroïdie).

L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant, ou à un autre trouble psychotique.

Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque. Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes similaires à la manie ou l'hypomanie sont induits par une substance ou sont imputables aux effets physiologiques d'une autre condition médicale.

Note : La réponse normale et attendue en réponse à un événement impliquant une perte significative (ex : deuil, ruine financière, désastre naturel), incluant un sentiment de tristesse, de la rumination, de l'insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, peuvent ressembler à un épisode dépressif. La présence de symptômes tels que sentiment de dévalorisation, des idées suicidaires, un ralentissement psychomoteur, et une altération sévère du fonctionnement général suggèrent la présence d'un épisode dépressif majeur en plus de la réponse normale à une perte significative.

L'évaluation de la sévérité de l'épisode dépressif est fondée sur le nombre de symptômes, leur sévérité et le degré d'incapacité fonctionnelle et de souffrance.

b) Echelles d'évaluation de la sévérité :

Des échelles psychiatriques peuvent être utilisées en pratique courante ou lors d'études cliniques pour aider à suivre l'évolution de la pathologie. Certaines échelles sont complétées par un médecin en analysant les propos et le comportement du patient lors de l'interrogatoire, ce sont les échelles d'hétéro évaluation. D'autres échelles sont complétées par le patient, ce sont alors des échelles d'auto évaluation. Ces deux types d'échelles doivent être utilisés de manière complémentaire pour bien évaluer la sévérité de la maladie et son évolution. L'évaluation de la sévérité pouvant différer selon le point de vue, l'intérêt est d'avoir l'opinion du médecin et du patient séparément.

Il existe également des échelles qui sont destinées spécifiquement à certains types de patients. Par exemple l'échelle de dépression de Calgary pour les patients schizophrènes ou CDSS (abréviation de l'anglais « *Calgary Depression Scale of Schizophrenia* »).⁴⁰ Ou encore l'Échelle de Dépression Gériatrique (EDG) pour les personnes âgées.⁴¹

Ci-dessous sont présentées différentes échelles qui s'utilisent dans l'évaluation de la dépression majeure de l'adulte sans autre co-morbidité.

➤ **Echelles d'hétéro évaluation :**

Dans la directive relative à la recherche clinique sur les médicaments dans le traitement de la dépression (EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2 datant de 2013) établie par l'agence européenne du médicament ou EMA (abréviation de l'anglais « *European Medicines Agency* »), il est préconisé d'utiliser les échelles suivantes afin d'évaluer la sévérité et l'évolution de la dépression ⁴²:

- échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression ou MADRS (abréviation de l'anglais « *Montgomery & Asberg Depression Scale* »),⁴³
- échelle de dépression de Hamilton (HAM-D).⁴⁴

Il est également précisé dans cette directive que l'échelle d'impression globale clinique ou CGI (abréviation de l'anglais « *Clinical Global Impression* ») peut être utilisée.

✓ ***Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression :***
(Annexe 1)

L'échelle MADRS a été conçue par Stuart Montgomery et Marie Åsberg en 1979.⁴³ Elle est composée de dix questions évaluant la gravité des symptômes de la dépression tels que la tristesse apparente et décrite, la tension intérieure (anxiété), la diminution du sommeil et de l'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir les émotions, les pensées pessimistes et les idées suicidaires.

Chacune des questions de l'échelle MADRS est gradée de 0 à 6. Le médecin évalue la sévérité de chaque symptôme en attribuant des points selon des règles précises. Le score maximal est de 60 et plus le score est élevé, plus la dépression est sévère.

L'échelle de MADRS est plutôt rapide à compléter et sensible à l'efficacité thérapeutique. C'est pourquoi elle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression, notamment lors des essais cliniques.

✓ ***Echelle de dépression de Hamilton :***
(Annexe 2)

L'échelle HAM-D a été conçue par Max Hamilton en 1960.⁴⁴ Il existe plusieurs versions de l'échelle en fonction du nombre d'items. La version HAM-D-17 (version la plus utilisée) évalue la gravité des symptômes de la dépression selon des règles précises grâce à 17 items tels que l'humeur dépressive, les sentiments de culpabilité, le suicide, l'insomnie, le travail et les activités, le ralentissement, l'agitation, l'anxiété psychique et somatique, les symptômes gastro-intestinaux, généraux et génitaux, l'hypocondrie, la perte de poids et la prise de conscience de la pathologie.

Pour chacun des items, le médecin choisit parmi les réponses proposées la définition qui caractérise le mieux la gravité du symptôme à partir de ses observations et des réponses du patient. Le score maximal est de 53 et plus la note est élevée, plus la dépression est sévère.

20 à 30 minutes sont nécessaires au médecin pour faire passer ce questionnaire à son patient. L'échelle d'Hamilton est également utilisée afin d'évaluer l'évolution de la dépression au cours des études cliniques.

✓ ***Echelle d'impression globale clinique :***
(Annexe 3)

L'échelle CGI a été conçue par Guy en 1976.⁴⁵ Elle peut être utilisée en complément des échelles MADRS et/ou HAM-D. Elle permet d'évaluer les impressions globales de l'état du patient pendant ou après son traitement antidépresseur. L'avantage est sa simplicité d'emploi, et elle est composée de 3 items :

- **CGI de gravité** : le médecin évalue sur une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient. Plus le score est élevé plus la pathologie évaluée est considérée comme sévère.
- **CGI d'amélioration** : le médecin évalue sur une échelle de sept points l'amélioration de l'état clinique du patient. Plus le score est élevé et moins la pathologie du patient s'est améliorée.
- **CGI index thérapeutique** : Le médecin évalue sur une échelle de quatre points la combinaison de l'effet clinique principal et des effets secondaires. Plus le score est élevé, moins l'effet du traitement est important et plus les effets secondaires du traitement sont importants.

➤ **Les échelles d'auto-évaluation :**

Les échelles d'auto-évaluation doivent être simples à comprendre pour le patient. On en distingue deux types, celles pour lesquelles les patients choisissent leur réponse parmi plusieurs propositions et les Echelles Visuelles Analogiques (EVA) pour lesquelles le patient positionne une barre le long d'une ligne en fonction de l'intensité de ses symptômes. Les échelles doivent être rédigées dans la langue maternelle du patient (si besoin la traduction doit être validée par des experts). Ces outils ne peuvent être utilisés que par des patients ayant des fonctions cognitives intactes.

✓ ***L'Inventaire de dépression de Beck :***
(Annexe 4)

L'Inventaire de Dépression de Beck (IDB) a été conçu par Aaron Beck et la première version date de 1961.⁴⁶ Ce questionnaire est composé de 21 questions et le patient a le

choix entre quatre réponses. Le score maximum est de 63 et plus le score est élevé, plus la dépression majeure est sévère.

✓ **L'échelle d'incapacité de Sheehan :**

(Annexe 5)

L'échelle d'incapacité de Sheehan ou SDS (abréviation de l'anglais « *Sheehan Disability Scale* ») a été conçue par David Sheehan en 1983.⁴⁷ Les patients complètent cette EVA en indiquant pour chaque domaine (professionnel, social ou familial) sur une échelle de 0 à 10 le nombre qui décrit le mieux leur degré de gêne ou d'incapacité. Plus le score est élevé et plus le patient est perturbé dans sa vie quotidienne.

✓ **L'échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression :**

(Annexe 6)

L'échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression ou HADS (abréviation de l'anglais « *Hospital Anxiety and Depression Scale* ») a été conçue par Zigmond et Snaith en 1983.⁴⁸ C'est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs et d'évaluer leur évolution au cours du suivi de la pathologie. Elle comporte 14 items que le patient évalue de 0 à 3 en fonction de la fréquence du symptôme au cours des sept jours précédents l'évaluation. Sept questions se rapportent à l'anxiété et sept autres questions à la dépression. Ce qui permet l'obtention de deux sous-scores : le sous-score anxiété et le sous-score dépression. La note maximale de chaque sous-score est de 21 et plus le sous-score est élevé plus la dépression ou l'anxiété est sévère.

5) Prise en charge et traitements :

Différentes prises en charge de la dépression sont possibles. Les traitements médicamenteux et la psychothérapie sont les plus connus. Mais d'autres options telles que les stimulations cérébrales ou les chronothérapies peuvent être envisagées.

a) **Prise en charge médicamenteuse :**

D'après les recommandations de l'OMS, la prescription d'un antidépresseur est indiquée si le patient présente un épisode dépressif modéré ou sévère.⁴⁹ L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent également de ne pas traiter par antidépresseur les symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs majeurs, et les épisodes dépressifs d'intensité légère.^{50 51}

Le traitement d'un épisode dépressif est composé de différentes phases et sa durée totale varie généralement entre six mois et un an :

- **La phase d'attaque** : durant cette phase, le but est d'obtenir la rémission des symptômes. Elle dure en moyenne deux mois.
- **La phase de consolidation** : cette seconde phase a pour but de consolider la rémission des symptômes et de prévenir les rechutes. Elle dure généralement quatre à douze mois.
- **La phase de maintenance** : durant cette phase un traitement plus prolongé peut être mis en place afin de prévenir les récurrences particulièrement chez les patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes dépressifs.

L'observance du patient à son traitement doit être vérifiée régulièrement. Notamment pour deux raisons principales : les premiers effets bénéfiques du traitement antidépresseur ne s'obtiennent qu'au bout d'une à quatre semaines de traitement, à cela s'ajoute le fait que les effets secondaires ne sont pas négligeables. Si la réponse au traitement durant la phase d'attaque est insuffisante, le médecin envisage une augmentation de la posologie ou un changement de classe d'antidépresseur. Enfin, il est important d'arrêter le traitement antidépresseur très progressivement afin d'éviter le syndrome de sevrage.^{50 51}

Les premiers antidépresseurs ont été découverts par hasard dans les années cinquante. Le psychiatre Suisse Roland Kuhn a mis en avant les effets antidépresseurs de l'imipramine (tricyclique) alors qu'il pensait tester auprès de ses patients un neuroleptique car la structure chimique de la molécule était proche de celle de la chlorpromazine (Largactil®). Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques ont donc été les premiers découverts. Peu de temps après, le psychiatre Nathan Kline nota que le traitement antituberculeux iproniazide (Marsilid®), un Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase (IMAO), rendait les tuberculeux joyeux et c'est ainsi que les IMAO ont été découverts.⁵² Le concept de sélectivité d'effet sur un neurotransmetteur est apparu plus tard avec la découverte des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).

Les antidépresseurs peuvent être répartis en 4 groupes :

- les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques,
- les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase,
- les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRS-NA),

- les autres antidépresseurs.

➤ **Les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques :**

Les tricycliques agissent principalement en inhibant la recapture de NA, de 5-HT et, dans une moindre mesure que les précédents, de DA au niveau synaptique. Ils facilitent donc la transmission monoaminergique, une plus grande quantité de ces neurotransmetteurs restant disponible au niveau de la fente synaptique. Ces antidépresseurs ont également un effet anticholinergique et anti-histaminergique qui entraîne de nombreux effets indésirables tels que la confusion mentale, la sècheresse buccale, la constipation, la rétention urinaire, le glaucome, la prise de poids ou la diminution de la libido. Le risque majeur des antidépresseurs tricycliques est la survenue de troubles graves de la conduction cardiaque en cas de surdosage. Selon les molécules l'effet antidépresseur est dominé par un effet sédatif ou un effet psychostimulant. Ces différences ont permis de classer les antidépresseurs du plus tranquilisant au plus psychostimulant et d'adapter ainsi le traitement en fonction de la symptomatologie du patient : choix d'un antidépresseur sédatif pour traiter les patients agités, anxieux et d'un traitement psychostimulant pour traiter les patients apathiques.

Tableau I : Antidépresseurs tricycliques ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁵³

Molécule	Exemple de nom commercial
Amitryptiline <i>(figure 8)</i>	Laroxyl®
Amoxapine	Défanyl®
Clomipramine	Anafranil®
Dosulépine	Prothiaden®
Doxépine	Quitaxon®
Imipramine	Tofranil®
Maprotiline	Ludiomil®
Trimipramine	Surmontil®

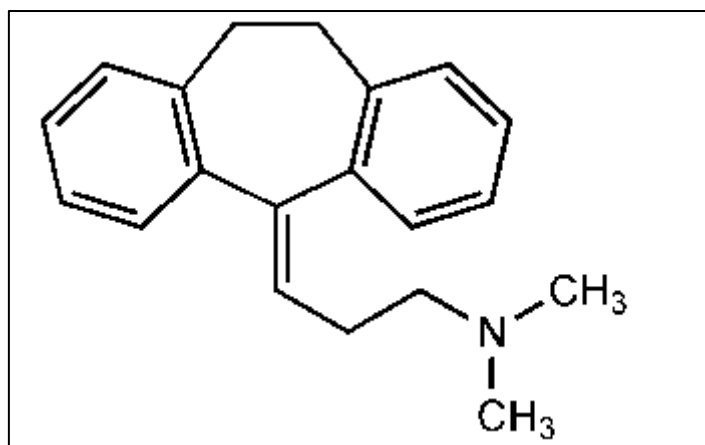


Figure 8 : Structure chimique de l'amitryptiline ⁵⁴

➤ **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase :**

La monoamine oxydase est une enzyme qui métabolise les neurotransmetteurs monoaminergiques. Les IMAO, comme leur nom l'indique, vont bloquer la monoamine oxydase, et ainsi une plus grande quantité de neurotransmetteurs monoaminergiques reste disponible au niveau de la fente synaptique. Les premiers IMAO étaient non sélectifs et irréversibles. La découverte des 2 formes de la monoamine oxydase, qui diffèrent l'une de l'autre par leur affinité (forme A pour la NA et la 5-HT et forme B pour la DA) a conduit à l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A dans le traitement de la dépression. L'utilisation d'IMAO sélectifs et réversibles a permis la diminution des effets indésirables provoqués par les IMAO. Un des effets secondaires les plus sévères dus au traitement par IMAO est la crise hypertensive suite à l'ingestion de tyramine (présente dans le lait, le fromage ou encore la bière). La tyramine entraîne en effet une libération de NA qui ne pourra alors pas être métabolisée par la monoamine oxydase.

Tableau II : Antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁵³

Molécule	Exemple de nom commercial	Mécanisme d'action
Iproniazide (figure 9)	Marsilid®	inhibiteur non sélectif et irréversible des monoamine oxydase A et B
Moclobémide	Moclamine®	inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase A

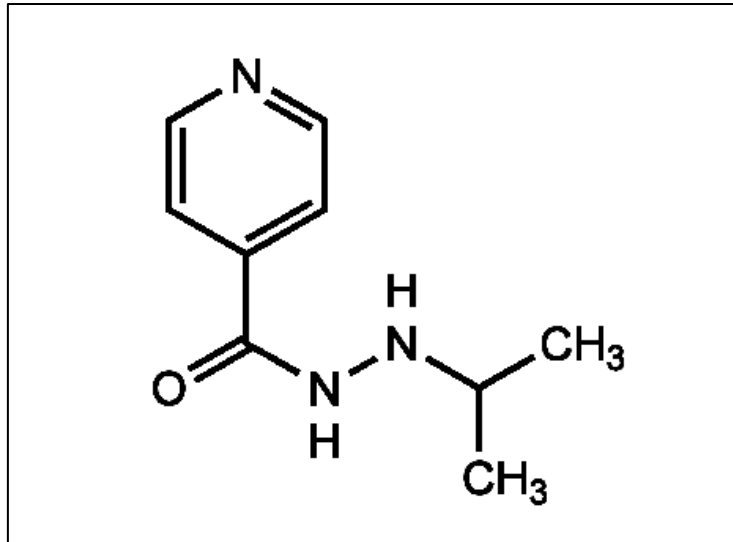


Figure 9 : Structure chimique de l'iproniazide ⁵⁵

➤ **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :**

Les ISRS diminuent sélectivement la recapture de la 5-HT au niveau neurone pré-synaptique. Quant aux IRS-NA, ils diminuent la recapture de la 5-HT et de la NA. Ceci entraîne, comme pour les précédents antidépresseurs une plus grande quantité de neurotransmetteurs monoaminergiques disponible au niveau de la fente synaptique. Ces antidépresseurs ont été développés afin de proposer une alternative médicamenteuse présentant moins d'effets indésirables que les précédents antidépresseurs. En effet ils présentent une efficacité semblable à celle des tricycliques mais des effets anticholinergiques faibles et une toxicité cardiaque diminuée. Les ISRS et IRS-NA sont plutôt bien tolérés. On peut néanmoins noter des effets indésirables tels que des troubles digestifs (nausées, vomissement), neurologiques (vertiges, tremblements, céphalées, troubles de la vision) ou encore du sommeil et de la libido.

Tableau III : Antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁵³

Molécule	Exemple de nom commercial	Mécanisme d'action
Citalopram	Seropram®	ISRS
Escitalopram (figure 10)	Seroplex®	ISRS
Fluoxétine	Prozac®	ISRS
Fluvoxamine	Floxyfral®	ISRS
Paroxétine	Deroxat®	ISRS
Sertraline	Zoloft®	ISRS
Duloxétine	Cymbalta®	IRS-NA
Milnacipran	Ixel®	IRS-NA
Venlafaxine	Effexor®	IRS-NA

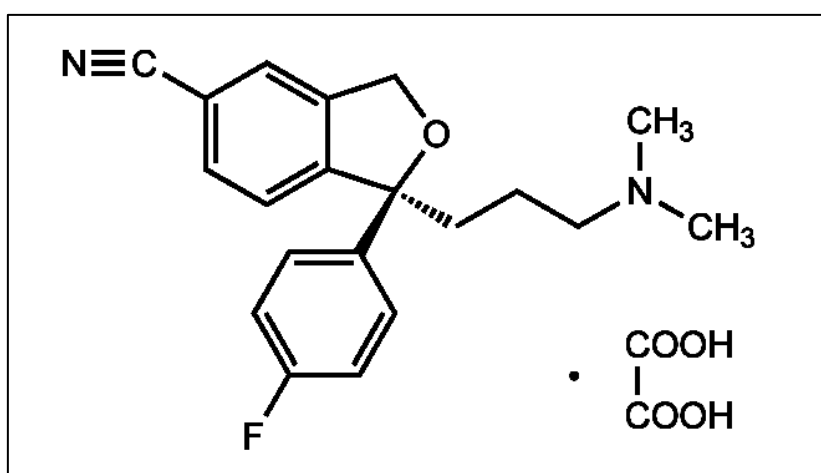


Figure 10 : Structure chimique de l'escitalopram ⁵⁶

➤ **Les autres antidépresseurs :**

Ces autres antidépresseurs sont apparus plus récemment et possèdent un mécanisme d'action différent des précédents antidépresseurs. L'agomélatine sera décrite précisément dans la troisième partie de cette thèse. La miansérine et la mirtazapine sont des antagonistes des récepteurs α_2 adrénergiques, ils conduisent à une augmentation de la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique. La tianeptine module le système sérotoninergique et prévient l'atrophie de l'hippocampe. Pour finir, la vortioxétine module également le système sérotoninergique et inhibe le transporteur de la 5-HT.

Tableau IV : Autres antidépresseurs ayant une autorisation de mise sur le marché en France ⁵³

Molécule	Exemple de nom commercial	Mécanisme d'action
Agomélatine (figure 11)	Valdoxan®	Agoniste mélatoninergique (MT1 et MT2) et antagoniste sérotoninergique (5HT2C).
Miansérine	Athymil®	Antagonistes α_2 adrénergique
Mirtazapine	Norset®	Antagonistes α_2 adrénergique
Tianeptine	Stablon®	Modulateur sérotoninergique
Vortioxétine	Brintellix®	Modulateur sérotoninergique

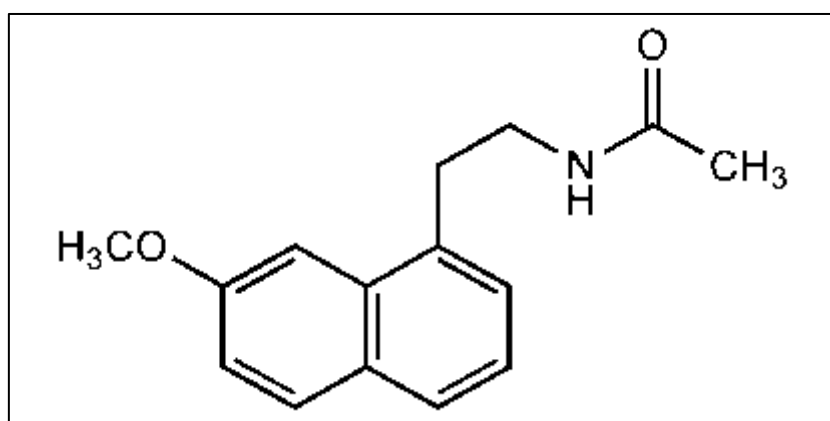


Figure 11 : Structure chimique de l'agomélatine ⁵⁷

Un des effets indésirables les plus dangereux, notamment dans le cas d'associations médicamenteuses et plus particulièrement avec les IMAO et ISRS est le syndrome sérotoninergique. Il se caractérise par l'apparition d'un ensemble de symptômes tel que une agitation, une confusion, une hypo / hypertension, une tachycardie, des tremblements, ou

encore une hyperactivité. Le syndrome sérotoninergique serait la conséquence d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux. La définition du syndrome sérotoninergique est fragile, en effet il peut être difficile de la distinguer du syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt des médicaments en cause entraîne la plupart du temps une résolution des symptômes.⁵⁸

➤ **Le choix d'un antidépresseur :**

La HAS a publié en Octobre 2017 des recommandations de bonne pratique en se basant sur de nombreuses recommandations telles que celles du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) 2016⁵⁹, de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) 2015⁶⁰, de l'OMS 2011⁴⁹, de la *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) 2009⁶¹ ou encore de l'ANSM 2006⁵⁰. Il est ainsi recommandé de tenir compte des éléments suivants pour le choix du traitement antidépresseur :⁶²

- respect des contre-indications et des risques d'interactions médicamenteuses,
- profil des effets secondaires attendus de l'antidépresseur,
- risque de toxicité en cas d'overdose,
- utilisation thérapeutique d'effets latéraux (par exemple, recherche de sédation ou de stimulation),
- troubles psychiatriques associés qui peuvent répondre spécifiquement à une classe d'antidépresseurs (par exemple, traitement des troubles obsessionnels compulsifs par ISRS),
- antécédents du patient (et de sa famille) concernant la réponse aux traitements antidépresseurs antérieurs et perception du patient de l'efficacité et de la tolérance des antidépresseurs qu'il a reçus auparavant,
- préférence du patient,
- expérience du clinicien avec certains antidépresseurs spécifiques,
- coût.

Pour résumer, en l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'overdose, et le plus simple à prescrire à dose efficace.⁶²

En première intention, l'HAS recommande de prescrire, en raison de leur meilleure tolérance, un ISRS, un IRSN ou un antidépresseur de la classe des autres antidépresseurs (miansérine ou mirtazapine). Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés comme médicaments de deuxième intention, en raison de leur risque de toxicité cardio-vasculaire. Les IMAO quant à eux doivent être restreints aux patients qui ne répondent pas aux autres

traitements, et prescrits par des spécialistes du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses. Concernant les autres antidépresseurs, la tianeptine, l'agomélatine et la vortioxétine sont recommandées en troisième intention, en raison du risque d'abus et de dépendance de la tianeptine, de la toxicité hépatique de l'agomélatine et du recul insuffisant sur la tolérance de la vortioxétine.⁶²

Ces recommandations sont valables pour la France mais peuvent être différentes dans d'autres pays.

Même si l'arsenal thérapeutique s'est étendu, 20% des patients restent non-répondeurs aux traitements antidépresseurs bien qu'étant compliant, traités par une dose et pendant une durée adéquates.⁴² Il est donc nécessaire de continuer à chercher de nouveaux antidépresseurs pour une meilleure prise en charge des patients. De ce fait la recherche et le développement de nouvelles molécules se justifient, le but étant d'obtenir des alternatives thérapeutiques plus efficaces et présentant une meilleure tolérance.

b) Prise en charge non médicamenteuse :

➤ **Psychothérapie :**

L'OMS recommande la psychothérapie en cas de dépression d'intensité légère ou en support d'un traitement antidépresseur en cas d'épisode dépressif modéré ou sévère. Les psychothérapies pouvant être envisagées pour traiter l'EDM sont les suivantes⁶³: la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie de résolution des problèmes, la thérapie interpersonnelle ou la Thérapie InterPersonnelle avec Aménagement des Rythmes Sociaux (TIPARS). Cette dernière, de par ses liens avec les rythmes circadiens, sera décrite plus précisément dans la deuxième partie de cette thèse.

➤ **Stimulations cérébrales :**

L'apparition de nouvelles techniques de stimulation cérébrale ou la reprise et l'amélioration de techniques plus anciennes (dans le but notamment de diminuer les effets secondaires) sont à prendre en compte comme une alternative pour le traitement de la dépression.⁶⁴

✓ ***L'électroconvulsivothérapie :***

L'ElectroConvulsivoThérapie (ECT) est le plus ancien des traitements par stimulation cérébrale. Son principe est de déclencher une crise convulsive généralisée à l'aide d'un courant électrique. Il n'y a pas de consensus concernant le mécanisme d'action précis de l'ECT. Il est notamment suggéré que l'ECT affecterait le cerveau en conduisant à l'activation de l'axe HHS et du système dopaminergique.⁶⁵

✓ ***La stimulation magnétique transcrânienne répétée :***

Dans le cas de la stimulation magnétique transcrânienne répétée, le principe est l'induction d'un champ magnétique à l'aide d'un courant circulant dans une bobine de cuivre placée au-dessus du scalp. Ceci produit un nouveau champ électrique à la surface du cortex qui va dépolariser des neurones de proche en proche et entraîner la libération de neuromédiateurs.

➤ **Les chronothérapies :**

Ces méthodes non médicamenteuses basées sur la chronobiologie seront détaillées dans la deuxième partie de cette thèse.

B. Les Rythmes Circadiens :

1) Définition :

Un rythme circadien est un rythme biologique d'une durée de 24 heures environ. Le rythme veille-sommeil qui détermine le moment propice pour dormir (d'une manière générale la nuit) ou pour se mettre en action (généralement le jour), est celui qui marque le plus nos vies quotidiennes, mais d'autres paramètres dans notre corps ont une période qui se rapproche fortement de 24h. Ainsi la sécrétion de mélatonine et de cortisol, la température corporelle interne, la Pression Artérielle (PA) ou le rythme cardiaque suivent également un rythme circadien.

6) Mise en évidence chez l'homme :

En 1938, Nathaniel Kleitman dévoile l'existence chez l'homme d'un cycle biologique de vingt-quatre heures environ lors d'une expérience au cours de laquelle il s'enferme dans une grotte durant 32 jours. En effet, même sans accès à la lumière naturelle et isolé de l'indication de temps, le chercheur continue à vivre sur un rythme de vingt-quatre heures environ.⁶⁶

Les rythmes circadiens ne seront définis que plus tard par Franz Halberg qui propose cette qualification. Le terme « circadien » étant issu des mots latins « *circa* » qui signifie « environ » et « *diem* » signifiant « jour ».

Dans les années 1960, Jürgen Aschoff et Rütger Wever ont observé, chez des sujets totalement isolés dans un bunker, que les rythmes du corps (température, activité physique, concentration urinaire de certains paramètres...) ne disparaissent pas mais restaient fixés sur une période de plus ou moins 24 heures. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de N. Kleitman et ont conduit à la mise en évidence d'une horloge circadienne endogène permettant à l'homme de maintenir ses rythmes.⁶⁷

Bien que les rythmes circadiens soient de nature endogène, ils sont modulés par des facteurs exogènes. Ces facteurs environnementaux qui aident à réguler l'horloge circadienne sont qualifiés de *Zeitgebers*, le plus puissant d'entre eux correspondant au lever et au coucher du soleil. On y oppose les désynchronisateurs qualifiés de *Zeitstörers*.

De nos jours, les facteurs sociaux comme les temps de travail, les repas, les divertissements ou encore le rythme de vie ont de plus en plus d'influence sur les rythmes circadiens. Ceux-ci peuvent renforcer la régulation et la synchronisation circadienne et constituer de véritables *Zeitgebers*, mais ils peuvent aussi se trouver à l'origine d'une

désynchronisation majeure. Les *Zeitstörers* quant à eux sont par exemple le travail posté ou de nuit, voyage avec changement de fuseaux horaires, nuits blanches...

7) Physiologie :

a) Les noyaux suprachiasmatiques :

Le pacemaker central du système circadien est localisé au niveau des Noyaux SupraChiasmatiques (NSC) dans le cerveau. Les NSC sont une structure paire situés au-dessus du chiasma optique, de part et d'autre du troisième ventricule, dans l'hypothalamus antérieur. Ils sont composés d'une partie ventro-latérale, le cœur qui reçoit les afférences et d'une partie dorso-médiane, la coquille responsable des efférences (figure 12).⁶⁸

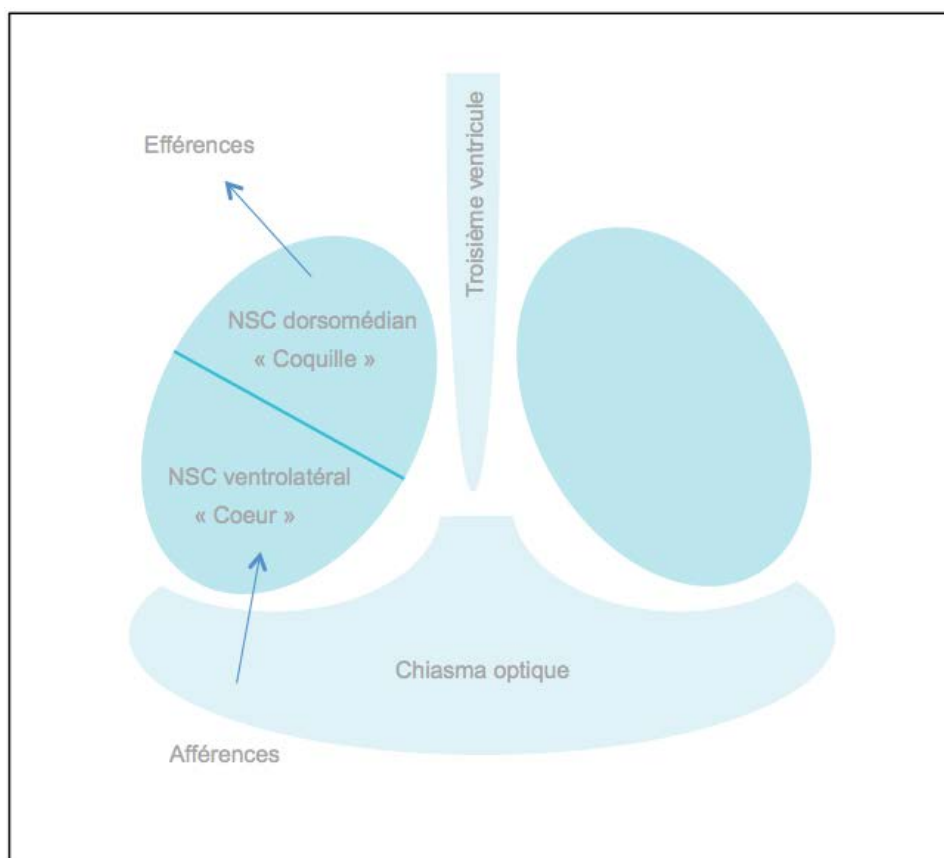


Figure 12 : Organisation simplifiée des noyaux suprachiasmatiques⁶⁸

Notre horloge biologique interne est mise à l'heure par les informations provenant de la rétine. En effet, l'entrée de la lumière rétinienne *via* une voie retinohypothalamique directe de la rétine aux NSC permet de synchroniser le pacemaker au cycle jour/nuit externe.

Les NSC ont longtemps été considérés suffisants dans la genèse et le maintien des rythmes circadiens. Mais en réalité chaque cellule de notre organisme possède également un mécanisme d'horlogerie moléculaire capable d'engendrer un rythme d'environ 24 heures.

Les NSC exercent en fait un rôle de chef d'orchestre en assurant la régularité et la synchronisation des horloges accessoires et périphériques.⁶⁸

b) Mécanismes moléculaires :

La compréhension des bases moléculaires de la rythmicité circadienne a connu un formidable essor au cours des dernières décennies. Le prix Nobel 2017 de physiologie ou médecine a d'ailleurs été attribué à Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young, pour leurs travaux sur les mécanismes moléculaires impliqués dans le fonctionnement des rythmes circadiens.

L'horloge repose sur deux gènes clés codant les protéines Bmal1 et Clock, qui, en se dimérisant, ont la capacité de fixer des séquences spécifiques d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) et d'activer ainsi la transcription d'une grande variété de gènes, dont ceux codant les protéines Per et Cry. Ces protéines Per et Cry, en entrant dans le noyau, exercent ensuite un rétrocontrôle négatif sur la transcription du dimère Bmal1-Clock et ainsi sur leur propre transcription (*figure 13*). Progressivement Per et Cry se dégradent et ne sont pas remplacés. A terme, leur taux devient si faible qu'ils ne bloquent plus Clock et Bmal1. Ceci permet de lever l'inhibition de la fabrication de Per et Cry, leur production reprend et un nouveau cycle démarre. Ce processus s'étend sur 24 heures. L'horloge contrôle l'expression d'une grande variété d'autres gènes, dont ceux codant les protéines qui ont de multiples fonctions centrales et périphériques. Les mécanismes moléculaires de régulation de l'horloge biologique sont très complexes, du fait du nombre d'acteurs et des mécanismes mis en jeu : exportation des Acides RiboNucléiques messagers (ARN-m) du noyau vers le cytoplasme, ré-entrée des protéines dans le noyau, boucle régulatrices...^{69 70 71}

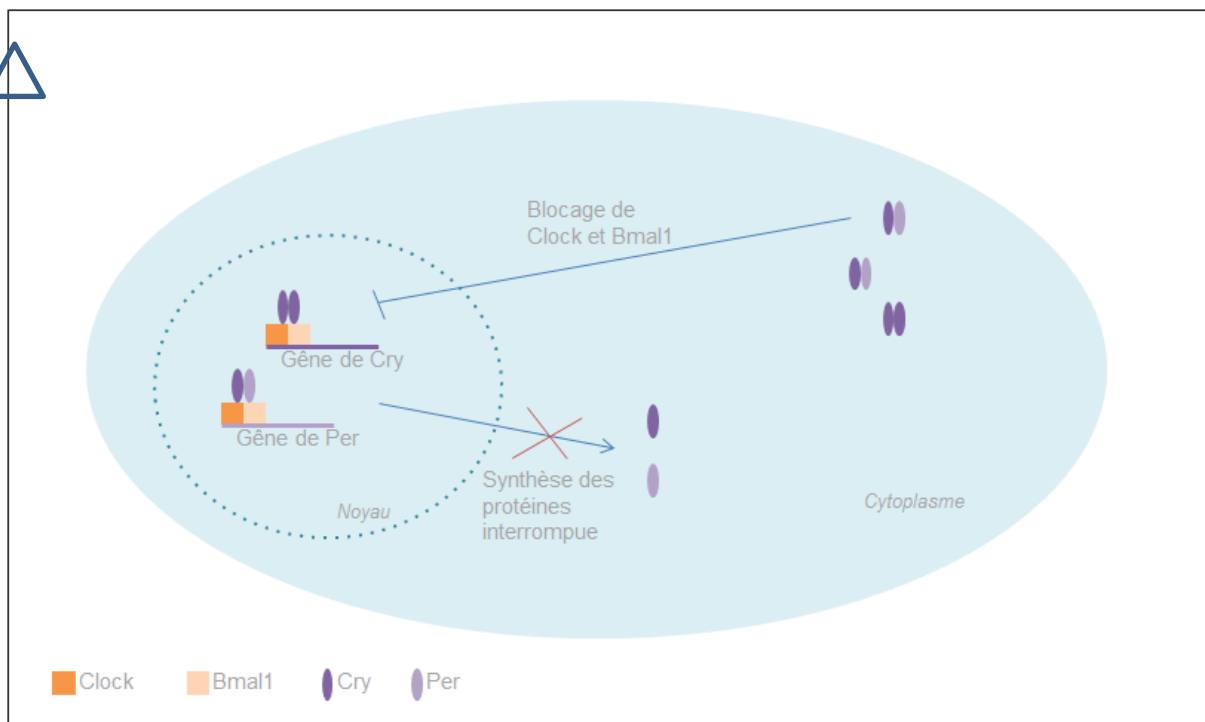
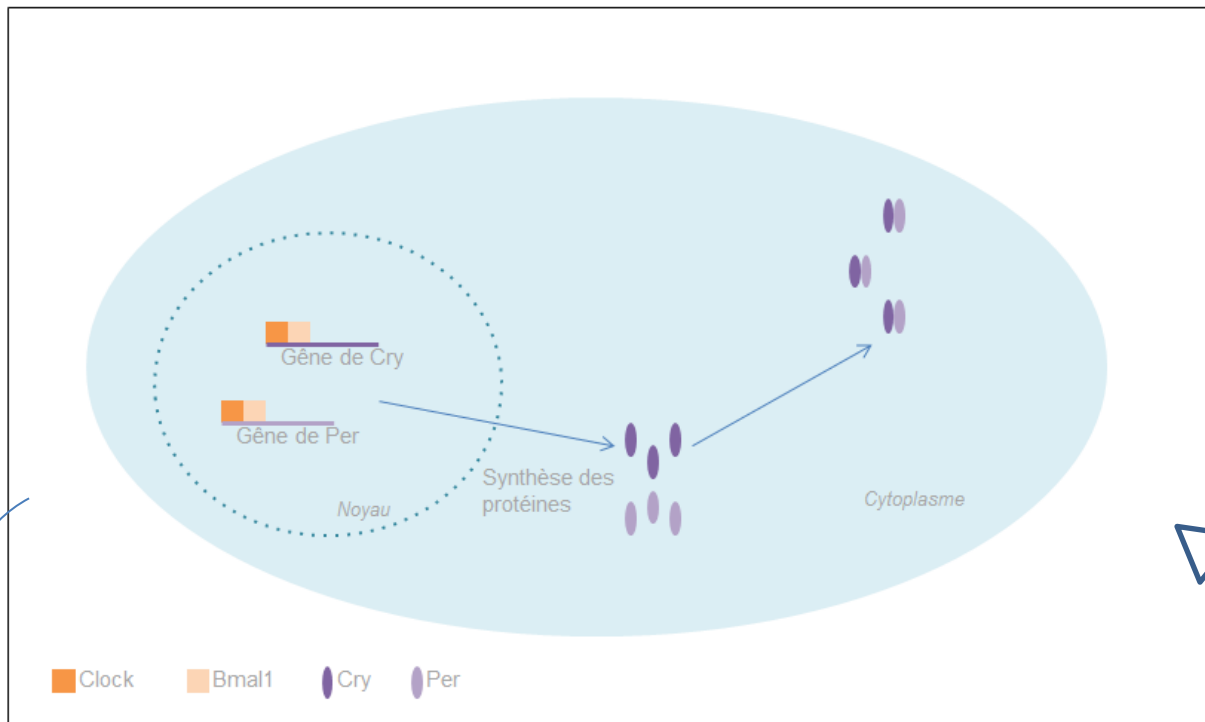


Figure 13 : Mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne ^{69 70 71}

La connaissance des facteurs qui composent et influencent le fonctionnement de l'horloge circadienne est déterminante pour comprendre les grandes fonctions dans lesquelles les rythmes circadiens sont impliqués. De plus, les variations au sein des gènes circadiens sont susceptibles de jouer un rôle très important dans ces différentes fonctions

physiologiques, notamment dans la dépression.

8) Paramètres circadiens :

Au sein de notre organisme, l'horloge biologique assure une synchronisation temporelle en coordonnant les variations circadiennes de différents paramètres. Ci-dessous sont présentés certains paramètres suivant un rythme circadien.

a) Hormones :

La mélatonine et le cortisol présentent un rythme circadien très prononcé (figure 14).

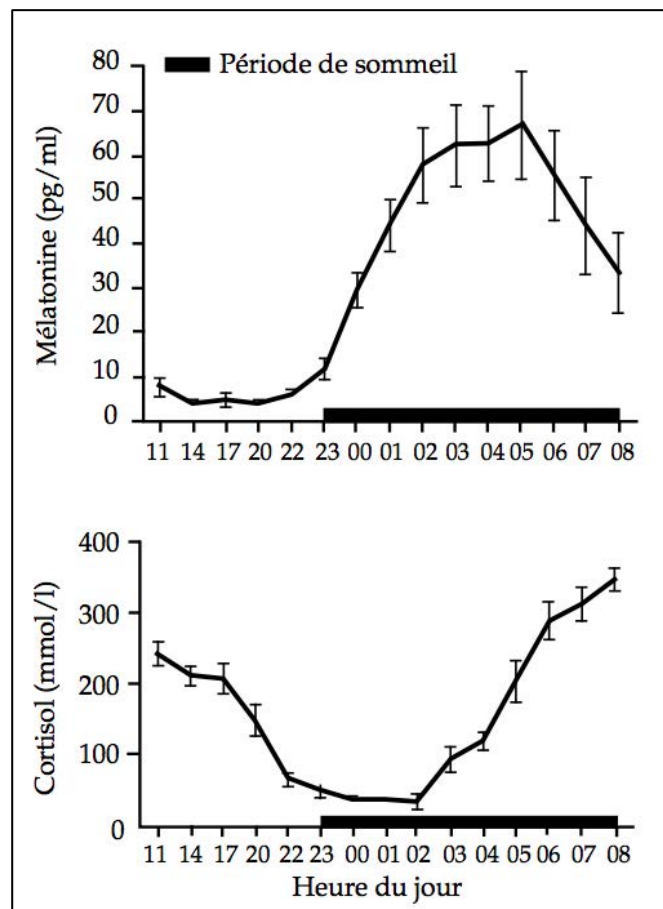


Figure 14 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol⁷²

➤ Mélatonine :

La mélatonine ou N-acétyl-5 méthoxytryptamine est associée de très près à l'horloge biologique. C'est un dérivé de la sérotonine qui est sécrétée principalement par la glande pinéale. L'alternance jour/nuit constitue le synchroniseur majeur du système mélatoninergique. En présence de lumière, l'hyperpolarisation sur la voie

rétinohypothalamique conduit à l'inhibition de la synthèse de mélatonine alors qu'au contraire, à l'approche de la nuit celle-ci est stimulée afin de favoriser l'endormissement. La mélatonine agit ainsi comme messenger chimique du pacemaker circadien.⁷³

Chez le sujet sain, les niveaux de mélatonine sont par conséquent bas tout au long de la journée, augmentent en début de soirée, atteignent leur maximum au milieu de la nuit (vers 3 heures), puis diminuent à nouveau. La sécrétion de la mélatonine est très hétérogène d'un sujet à l'autre en fonction de son chronotype, alors qu'elle est très reproductible chez un même sujet d'un jour à l'autre.

La mélatonine est une molécule très intéressante en raison de ses nombreuses propriétés. En effet, comme mentionné dans la deuxième partie de cette thèse, elle peut être administrée sous forme médicamenteuse, principalement dans le but de lutter contre les insomnies ou d'aider à l'adaptation au décalage horaire.⁷⁴

➤ **Cortisol :**

Le cortisol suit également un rythme circadien. C'est un dérivé du cholestérol qui est synthétisé principalement au niveau des glandes surrénales. L'horloge biologique contrôle la libération du cortisol par le biais des sécrétions de CRH et d'ACTH par l'axe HHS. Le cortisol agit notamment sur le système immunitaire et stimule la néoglucogenèse. Chez le sujet sain, le cycle de sécrétion du cortisol est en opposition avec celui de la mélatonine (*figure 14*). En effet, les niveaux de cortisol sont à leur maximum en début de matinée (vers 8 heures) au moment de l'activation générale de l'organisme, décroissent progressivement au cours de la journée pour atteindre un creux dans la nuit (autour de minuit), puis augmentent à nouveau rapidement au cours de la seconde partie de la nuit.⁷⁵

b) Veille-sommeil :

L'alternance veille-sommeil est le rythme le plus simple à observer. Chez le sujet sain qui est actif pendant la journée, de puissants signaux favorisent l'éveil et le sommeil à des moments spécifiques de la journée. On observe qu'il existe des période de haute vigilance, en fin de matinée et en fin d'après-midi, une période de faible vigilance en début d'après-midi et de très faible vigilance en seconde partie de nuit (vers 4-5h du matin).⁷⁶ Ceci explique que certains moments de la journée sont plus propices pour dormir et d'autres pour rester éveillé. Ainsi, il peut être difficile de dormir à des moments où l'oscillateur circadien favorise l'éveil et difficile de travailler à d'autres moments où l'oscillateur circadien favorise la veille.

c) Température :

La température corporelle centrale suit elle aussi un rythme circadien associé de près au rythme veille-sommeil. On observe également une relation étroite entre le pic plasmatique de mélatonine et le minimum de température. En effet, chez une personne saine qui se lève et se couche à des horaires classiques et réguliers le minimum de température est atteint avant l'aube (vers 4h). La température corporelle augmente ensuite pour atteindre son maximum en soirée (vers 20h), puis diminue à nouveau au cours de la nuit.⁷⁷

d) Pression artérielle et rythme cardiaque :

La PA et le rythme cardiaque varient sur un cycle d'une journée. Chez une personne en bonne santé, on observe un pic de PA en fin d'après-midi. Par la suite, elle diminue pour atteindre son niveau le plus bas en deuxième partie de nuit. Une augmentation abrupte de la PA a lieu en fin de nuit au moment du réveil. Le rythme cardiaque augmente également précipitamment le matin. Ces augmentations matinales pourraient expliquer la tendance à la survenue des crises cardiaques et des accidents cérébro-vasculaires davantage le matin.⁷⁸

L'horloge interne module donc de nombreux paramètres en fonction du moment de la journée. Chez une personne saine dont l'organisme vit en harmonie avec son environnement, les rythmes biologiques sont synchronisés et le sujet présente une capacité d'adaptation aux contraintes sociales qu'il subit. En revanche, une désynchronisation des rythmes biologiques peut être observée chez les sujets présentant certaines pathologies. Dans la deuxième partie de cette thèse nous nous focaliserons sur les liens entre les rythmes circadiens et la dépression majeure durant laquelle ces rythmes sont fondamentalement perturbés.

II. UN LIEN ENTRE LA DÉPRESSION MAJEURE ET LES RYTHMES CIRCADIENS?

A. Une évidence :

Les anomalies liées aux rythmes circadiens sont présentes dans tous les sous types de dépression : la dépression saisonnière, la dépression majeure et les troubles bipolaires. Dans cette thèse, nous nous concentrons plus particulièrement sur les liens entre les rythmes circadiens et la dépression majeure.

Des perturbations des rythmes circadiens sont fréquemment observées chez le patient dépressif. Cela peut se traduire notamment par une désorganisation du cycle veille-sommeil, des changements des rythmes hormonaux ou encore des variations circadiennes de la température corporelle. Les neurotransmetteurs présentent également des variations temporelles qui interviennent dans l'expression des émotions.

Les modifications des rythmes circadiens peuvent par ailleurs favoriser la survenue de symptômes dépressifs, comme en témoigne par exemple le sentiment de mal être associé au décalage horaire lors de voyages ou au travail de nuit.

Les améliorations importantes observées chez certains sujets lors de manipulation des rythmes circadiens laissent supposer que le système circadien pourrait jouer un rôle important dans le développement de nouveaux traitements de la dépression. Ces moyens thérapeutiques constituent des pistes ouvertes sur les liens existant entre rythmes circadiens et dépression.

Il est désormais admis que la désorganisation des rythmes circadiens peut aggraver, entretenir, et pérenniser le syndrome dépressif. Mais la question de savoir si ces altérations sont cause ou conséquence des comportements dépressifs n'est pas tranchée.^{79 80 1 81}

B. Les paramètres circadiens concernés :

1) Le sommeil :

Les caractéristiques du sommeil varient grandement d'un individu à un autre. La plupart des adultes dorment en général sept à huit heures par nuit, certaines personnes n'auront besoin que de quatre à cinq heures alors que d'autres auront besoin de dix à douze heures de sommeil pour se sentir reposées. En moyenne nous passons environ un tiers de nos vies à dormir, la qualité de notre sommeil est donc un des principaux indicateurs de bien-être.⁸²

Le sommeil est composé de deux phases. On distingue la phase « sans mouvement oculaire rapide » ou NREM (abréviation de l'anglais « *Non Rapid Eye Movement* ») de la phase « avec mouvement oculaire rapide » ou REM (abréviation de l'anglais « *Rapid Eye Movement* »). Les phases de sommeil REM et NREM doivent leur nom au fait que l'on observe ou non des mouvements oculaires très rapides sous les paupières au cours de ces phases de sommeil. Le sommeil NREM est lui-même constitué de différentes étapes qui se suivent : la phase d'endormissement, la phase de sommeil léger puis la phase de sommeil profond. Le premier cycle du sommeil débute toujours par une phase NREM puis suit le sommeil REM qui correspond au sommeil dit paradoxal. Le sommeil s'organise ainsi en plusieurs cycles (en général quatre à sept par nuit selon la durée du sommeil) et un cycle de sommeil dure en moyenne entre 90 et 110 minutes. Contrairement au sommeil profond qui sera plus présent en début de nuit, la première phase de sommeil REM ne dure généralement que 5 à 10 minutes, mais sa durée se prolonge de plus en plus au cours de la nuit pour atteindre 20 à 30 minutes en fin de nuit (*figure 15*).⁸³

Les perturbations du sommeil sont fréquemment ressenties par les patients dépressifs (*figure 15*), et les anomalies de l'architecture du sommeil sont fortement corrélées à la dépression majeure. Elles constituent d'ailleurs un des critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon le DSM-V.⁸²

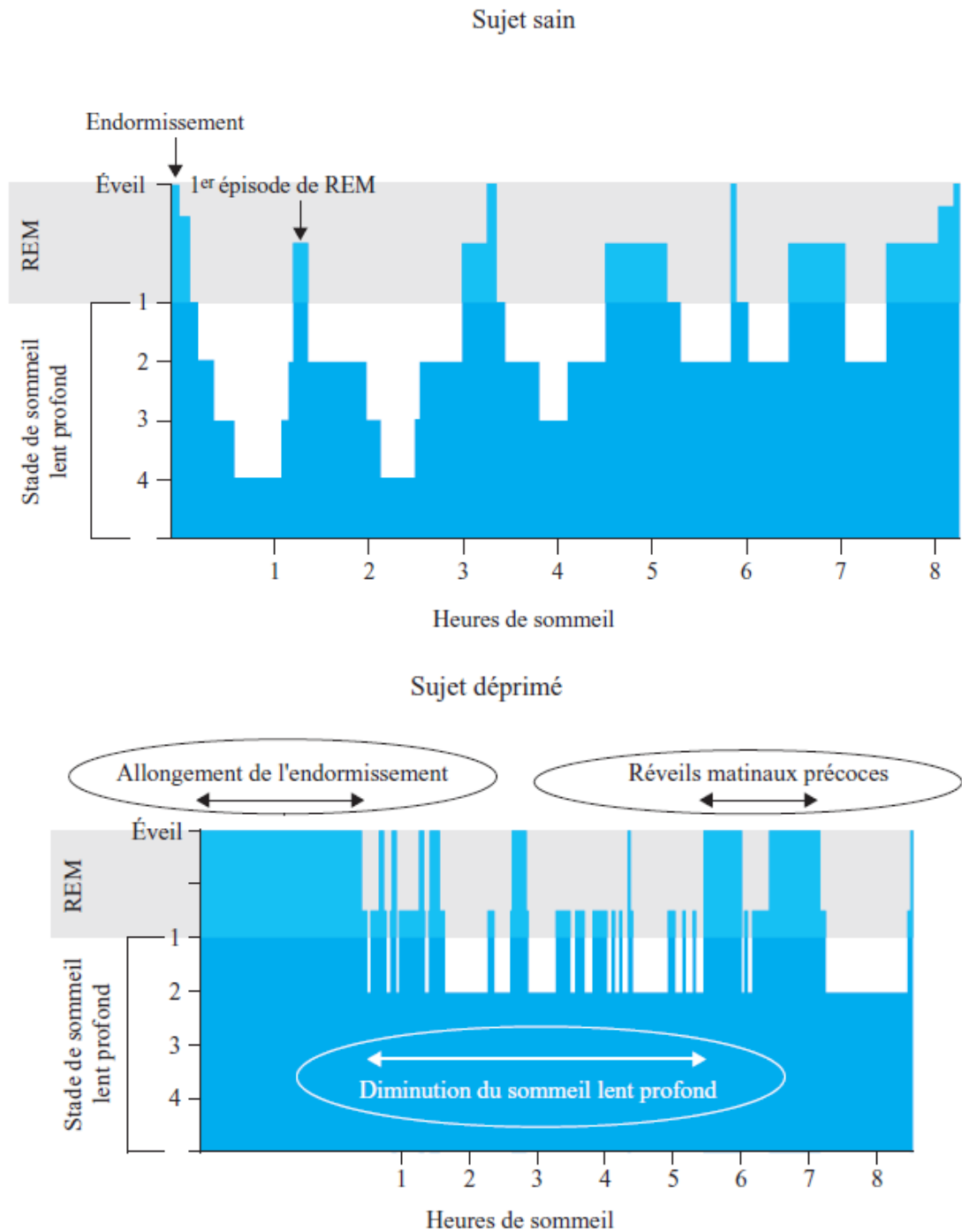


Figure 15 : Comparaison de l'architecture du sommeil chez un sujet sain et chez un sujet déprimé ⁸⁴

La *figure 15* représente un hypnogramme réalisé par électro-encéphalographie. L'axe des abscisses indique les heures de sommeil et l'axe des ordonnées l'activité du cerveau du repos le plus grand (lors des phases de sommeil profond) à l'activité la plus intense (lors du sommeil REM). Comme on peut l'observer sur cet hypnogramme, un nombre important d'anomalies du sommeil sont présentes chez les patients présentant un EDM ⁸⁴ :

- l'insomnie est le symptôme le plus fréquent et toucherait plus de 90 % des patients déprimés,
- une difficulté d'endormissement se traduisant par une augmentation du délai d'endormissement,
- des réveils très matinaux,
- un sommeil fragmenté par des réveils en cours de nuit avec une augmentation du nombre et de la durée de ces éveils intra sommeil,
- une diminution du sommeil NREM profond,
- un déplacement du sommeil REM plus tôt dans la nuit (c'est à dire une diminution de la latence du sommeil REM),
- une augmentation de la densité du sommeil REM,
- un sommeil perçu comme non réparateur.

Il est clair que les troubles du sommeil sont intimement liés à la dépression mais il est difficile de savoir si ces altérations de l'architecture du sommeil font partie du tableau clinique ou de l'étiologie de la dépression. De plus, il a été démontré que l'amélioration de l'état clinique d'un sujet dépressif est fréquemment précédée par des changements de l'architecture de son sommeil. L'ensemble des perturbations du sommeil constituerait donc un marqueur-état de la dépression en raison de leur normalisation lors de la guérison de l'épisode.⁸⁵

Il est évident que le système circadien joue un rôle important sur le contrôle du sommeil, notamment le contrôle de l'endormissement et du réveil. Certains considèrent l'insomnie du dépressif, et le réveil matinal précoce, comme un reflet du décalage de phase des processus de régulation du sommeil.

Les premières preuves démontrant que les perturbations des rythmes circadiens peuvent provoquer des troubles du sommeil similaires à ceux observés chez les patients dépressifs sont issues d'études sur les modifications du sommeil. Ainsi, au cours d'une étude durant laquelle le sommeil des sujets a été décalé de 12 h de la nuit au jour il a été observé chez ces sujets : une diminution de la latence du sommeil REM, une augmentation de la quantité de sommeil REM tôt dans la période de sommeil, une augmentation des réveils et des interruptions du sommeil ainsi qu'une diminution globale de la quantité de sommeil.⁸⁶ Des effets similaires ont également été observés lorsque le moment du sommeil est perturbé par exemple chez les travailleurs postés ou les voyageurs avec changement de fuseau horaire.^{87 88}

a) Antidépresseurs et sommeil :

Il est essentiel d'améliorer les problèmes de sommeil au cours d'une thérapie antidépressive. La normalisation du sommeil appartient donc au traitement habituel de la dépression.⁸⁴ Comme le montre le tableau ci-dessous (*Tableau V*), la majorité des antidépresseurs provoquent un effet correctif sur le sommeil avec en général une amélioration du sommeil des patients dépressifs après trois à quatre semaines de traitement, mais certains antidépresseurs peuvent également perturber le sommeil.⁸² Les effets des antidépresseurs sur le sommeil ne sont pas systématiquement investigués au cours des études cliniques lors du développement de ces médicaments, l'étude de ces effets est souvent au mieux considérée comme un objectif secondaire voire exploratoire.

Tableau V : Principaux effets des antidépresseurs sur le sommeil⁸²

	Molécule	Diminution du sommeil REM	Augmentation de la latence du début du sommeil REM	Continuité du sommeil
ISRS	Fluoxétine	+	↗	↘
	Citalopram, Fluvoxamine	++	↗↗	-
Tricycliques	Imipramine	+	↗↗	-
	Clomipramine	+	↗↗	↘
	Amitriptyline, Dosulépine	+	↗↗	↗
	Trimipramine	NA	↗	NA
IMAO	Moclobémide	-	↗	-
Autres	Miansérine	+	↗	↗
	Mirtazapine	-	- ↗	↗

NA Pas de résultats reportés ++ Diminution de 30 à 60% ↘ Détérioration du sommeil
 - Pas de différence significative ↗ Augmentation de 30 à 100% ↗ Amélioration du sommeil
 + Diminution de 10 à 30% ↗↗ Augmentation de 100 à 200%

Les effets les plus notables des antidépresseurs s'observent sur le sommeil REM et tendent à s'opposer aux troubles observés lors d'un EDM. Ainsi, la diminution du sommeil REM et l'augmentation de la latence du sommeil REM sont les effets les plus courants. Les antidépresseurs tricycliques partagent cette propriété (augmenter la latence du sommeil REM et diminuer la quantité totale de sommeil REM). Les antidépresseurs antagonistes des récepteurs à la sérotonine (miansérine, mirtazapine) promeuvent et améliorent la continuité du sommeil. Certains antidépresseurs ont également des effets indésirables sur le sommeil. En effet, l'insomnie peut être aggravée par un traitement par ISRS (tel que la fluoxétine). Des sujets se plaignent également de trop dormir, de somnolence voire de sédation durant la journée (notamment avec la mirtazapine). Néanmoins, après quelques semaines de

traitement ces différences entre les antidépresseurs sont bien moins marquées. Un antidépresseur efficace peut améliorer les symptômes de la dépression, et en normalisant le sommeil sans effet sédatifs éviter l'utilisation de traitements concomitants tels que les hypnotiques.⁸²

2) L'humeur :

Le lien entre l'humeur et les rythmes circadiens est plutôt évident. On observe en effet une fluctuation circadienne de l'humeur, en dehors de l'influence des événements extérieurs, même chez les sujets sains. Récemment, une étude basée sur l'analyse de 509 millions de tweets de 2,4 millions de personnes dans 84 pays durant 2 ans a permis d'analyser d'une manière innovante la variation de l'humeur au cours de la journée. Globalement, les personnes sont de meilleure humeur le matin au réveil et au fur et à mesure que le jour passe l'humeur se détériore. Une tendance similaire est observée au cours de la semaine et des week-ends ce qui laisse supposer une variation circadienne de l'humeur quelles que soient la culture et la région du globe et en dehors des facteurs extérieurs.⁸⁹ Ces variations de l'humeur se font également en fonction de la typologie circadienne du sujet (ce point est décrit dans le paragraphe suivant de la thèse). Les mécanismes sous-jacents de l'association entre les altérations des rythmes circadiens et les troubles de l'humeur restent encore flous. Une des pistes de réflexion concerne les fluctuations circadiennes de l'humeur, on observe en effet une humeur plus basse chez le sujet dépressif et les fluctuations de l'humeur seraient moins amples comparé au sujet sain.^{90 91}

3) Chronotype du matin ou du soir et dépression :

Il est possible de classer les personnes en différentes typologies circadiennes : chronotype du matin, intermédiaire ou du soir (également appelé vespéral). En effet, la façon dont les personnes préfèrent organiser leurs activités et leur sommeil, ainsi que la variation de l'humeur au cours de la journée sont rythmés par la typologie circadienne. L'horloge interne génère des variations journalières des fonctions physiologiques et comportementales. Ainsi, le maximum de vigilance et de performance, de température corporelle et de sécrétion de mélatonine apparaissent plus tôt chez les sujets présentant un chronotype du matin.

Le chronotype d'un sujet peut être évalué à l'aide du questionnaire de matinalité- vespéralité ou MEQ (abréviation de l'anglais « *Morningness-Eveningness Questionnaire* ») de Horne et Östberg. Le MEQ est composé de 19 questions. Plus le score obtenu est élevé

plus le sujet est du matin et inversement plus le score obtenu est faible, plus le sujet est du soir.⁹²

(Annexe 7)

Fondées sur ce questionnaire, des études épidémiologiques indiquent que 50 à 60% de la population serait du matin contre 2 à 6% seulement du soir. Le reste de la population se situant entre ces deux extrêmes. On observe également une évolution du profil circadien avec l'âge, avec une augmentation du profil du matin chez les personnes âgées.⁹³

Des relations entre chronotype et dépression ont été mises en évidence. Une plus grande fréquence des chronotypes du soir a été observée chez les patients présentant un EDM. Être du soir serait également associé à une plus grande sévérité des symptômes de la dépression, un plus grand niveau d'anxiété et une augmentation des idées suicidaire. Dans la population générale, les sujets du soir auraient un risque plus élevé de présenter des symptômes dépressifs. De plus un changement de profil vers un chronotype du matin a été observé après traitement de la dépression, ce qui témoignerait d'un début de resynchronisation. Ce changement serait plus important chez les patients qui répondent au traitement que chez les non répondeurs. Il a également été observé qu'être du matin serait prédicteur de la réponse positive au traitement.^{94 95 96}

4) La sécrétion de cortisol :

La sécrétion rythmique du cortisol est également affectée en période dépressive. On observe une diminution de l'amplitude de la sécrétion, un décalage de phase et une hypersécrétion chez la plupart des sujets dépressifs (*figure 16*). Cette hypersécrétion est d'autant plus marquée lorsqu'il s'agit de récives dépressives. Le cortisol est sous la dépendance de nombreuses perturbations de l'activité hypothalamo-hypophysaire, ce serait surtout la perte de la régulation et du contrôle par les hormones précurseurs qui serait défaillante chez le sujet déprimé. Une normalisation du profil de sécrétion est obtenue lors de la guérison.⁸⁴

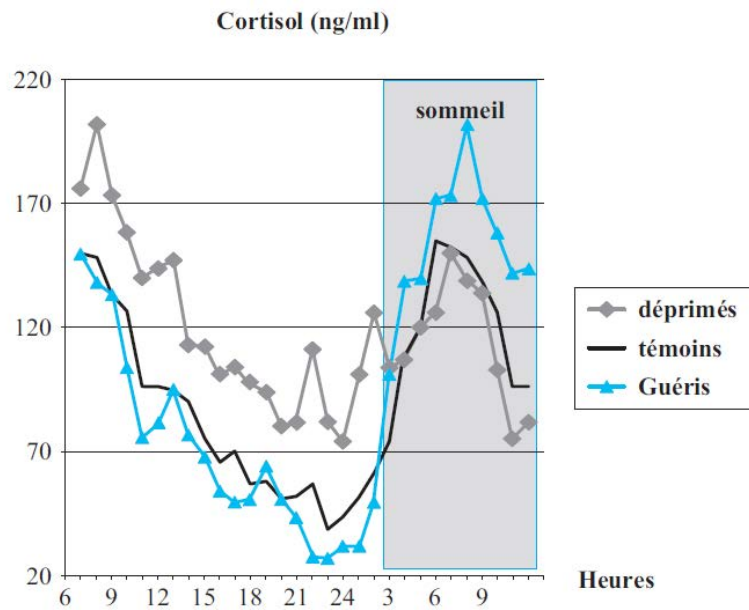


Figure 16 : Variation circadienne des taux plasmatiques de cortisol (ng/ml) en fonction de l'état clinique du patient ⁸⁴

5) La sécrétion de mélatonine :

Chez le sujet dépressif le rythme circadien de la sécrétion de la mélatonine présente une réduction de son amplitude avec une absence de pic nocturne et un décalage de phase. Ce décalage de phase observé disparaît lors de la guérison de l'épisode (*figure 17*). Le traitement par la mélatonine exogène sera évoqué plus loin dans cette thèse. ⁸⁴

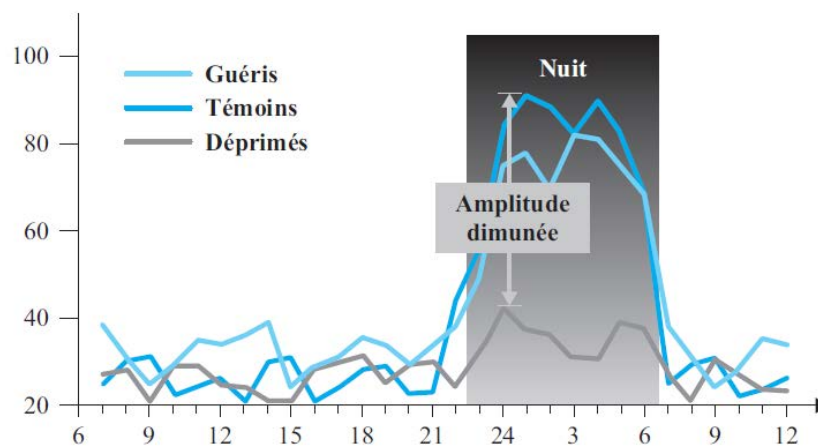


Figure 17 : Variation circadienne des taux plasmatiques de mélatonine (pg/ml) sur 24 heures en fonction de l'état clinique du patient ⁸⁴

6) La température corporelle :

Le rythme circadien de la température est également altéré dans l'état dépressif majeur. Une diminution de l'amplitude est observée avec une augmentation du minimum nocturne de la température. Un décalage sensible de la position du minimum de température est également observée. Le décalage observé chez les patients dépressifs disparaît lors de la guérison de l'épisode (*figure 18*).⁸⁴

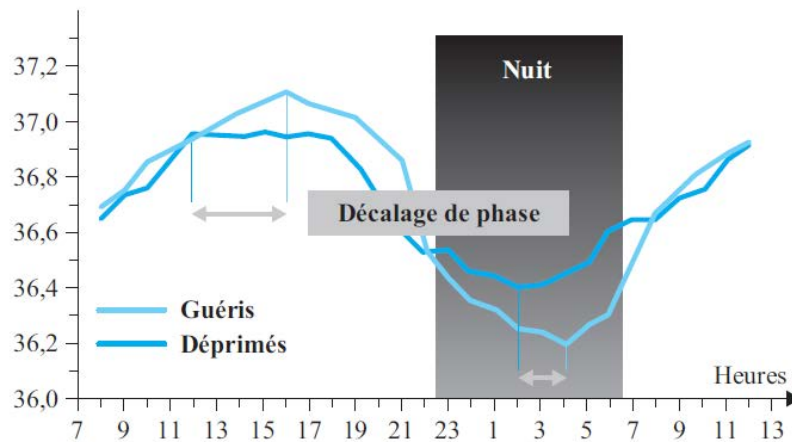


Figure 18 : Variation circadienne de la température corporelle en fonction de l'état clinique du patient⁸⁴

7) Les monoamines :

L'implication des monoamines dans la dépression est désormais établie. Ceci est également étayé par la variation circadienne de ces monoamines ainsi que des enzymes impliqués dans leur synthèse. En effet, des variations circadiennes de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline ont été observées chez l'homme.⁹⁷ La variabilité circadienne de la tryptophane hydroxylase (enzyme impliquée dans la synthèse de la sérotonine) a également été mise en évidence.⁹⁸ Chez les patients souffrant de dépression, ces rythmes seraient désynchronisés.⁹⁹

8) Autres paramètres :

D'autres rythmes tels que la sécrétion de thyroïdostimuline ou TSH (abréviation de l'anglais « *Thyroid Stimulating Hormone* ») de prolactine ou encore les rythmes cardiaque / tension artérielle sont également perturbés en période dépressive.

C. Les différentes théories :

Les perturbations du cycle veille-sommeil, les variations de l'humeur au cours de la journée et les altérations des rythmes circadiens de sécrétion du cortisol, de la mélatonine, de la température corporelle ou d'autres paramètres suggèrent une désynchronisation des rythmes circadiens lors de la maladie dépressive. La désynchronisation est un état où deux variables rythmiques (ou plus), antérieurement synchronisées, ont cessé de présenter les mêmes relations de fréquence, d'acrophase et/ou de batyphase et montrent des relations temporelles différentes. La désynchronisation peut être externe, lorsqu'elle dépend de modifications de l'environnement, par exemple lors d'un voyage avec décalage horaire ou dans le travail posté. La désynchronisation interne se retrouve quant à elle dans un certain nombre de maladies telles que la dépression (ou encore le cancer du sein ou de l'ovaire).¹⁰⁰

Fondées sur les observations mentionnées précédemment plusieurs hypothèses circadiennes de la dépression ont été proposées.

1) Les décalages de phase :

L'hypothèse du décalage de phase suppose l'existence d'un décalage entre le rythme circadien du cycle veille-sommeil et celui des autres paramètres biologiques (tels que cortisol, mélatonine, température corporelle...). L'hypothèse d'avance de phase a été formulée il y a une quarantaine d'années. Mais dorénavant l'hypothèse du retard de phase est également suggérée. Le profil des anomalies circadiennes est très variable, en effet certains patients présentent une avance de phase (endormissement précoce, réveil matinal, et avance des rythmes sécrétoires de la mélatonine et du cortisol notamment), et d'autres montrent au contraire un retard de phase sur ces mêmes composants physiologiques. Les résultats des études n'ont pas permis de trancher de manière certaine afin de savoir si l'horloge endogène est réglée anormalement tôt (avance de phase) ou tard (retard de phase) chez les patients dépressifs.^{86 101 102} Il est cependant aujourd'hui reconnu que ce décalage, quelle que soit la direction, pourrait avoir un effet dépressif chez les patients vulnérables. Ceci est confirmé par la comorbidité entre la dépression et les syndromes d'avance ou de retard de phase de sommeil. En effet, la prévalence de la dépression serait plus importante chez les individus nés avec des anomalies de l'horloge circadienne tels que le syndrome d'avance de phase du sommeil (lors duquel les individus s'endorment et se réveillent plus tôt que prévu) ou à l'opposé de retard de phase du sommeil.⁷¹

Cette hypothèse est également encouragée par l'utilisation de traitements tels que la luminothérapie ou la mélatonine exogène.

De plus, le degré de désynchronisation circadienne serait corrélé avec la sévérité des symptômes dépressifs et ainsi plus prononcé dans les cas de dépression sévère. La sévérité des symptômes s'améliore quand les décalages de rythmes sont résolus.⁸¹

2) La diminution de l'amplitude des rythmes :

Les anomalies de rythmes observées au cours des épisodes dépressifs concernent essentiellement une diminution de leur amplitude. La diminution de l'amplitude constitue ainsi l'anomalie des rythmes circadiens la plus fréquente chez les patients dépressifs. De nombreux paramètres tels que la sécrétion de mélatonine, de cortisol, de TSH ou encore la température corporelle sont concernés. La diminution d'amplitude des rythmes serait également corrélée de manière significative à la sévérité de la dépression. Après rémission on observe une normalisation de l'amplitude qui augmente à nouveau.¹⁰³

3) Hypothèse des rythmes sociaux :

Cette hypothèse souligne le rôle de la perturbation des rythmes sociaux dans l'étiologie de la dépression et suggère que la perte de *zeitgebers* sociaux pourrait entraîner des perturbations physiologiques des rythmes circadiens et ainsi précipiter les épisodes dépressifs chez les individus vulnérables (tels que les sujets présentant des comorbidités psychiatriques, ayant des antécédents familiaux de troubles de l'humeur ou étant sujet au neuroticisme - c'est à dire à éprouver durablement les émotions négatives).¹⁰⁴ Les activités sociales représentent le second plus important *zeitgeber* influençant l'horloge biologique, le cycle jour nuit restant le premier. Dans notre société moderne la lumière artificielle est disponible à tout moment (*figure 19*) et permet ainsi une relative indépendance de la vie sociale et du travail vis-à-vis du cycle jour-nuit. Les horaires de veille-sommeil, des repas ou une toute autre activité peuvent être très irréguliers et instaurer une profonde tension sur les rythmes circadiens.

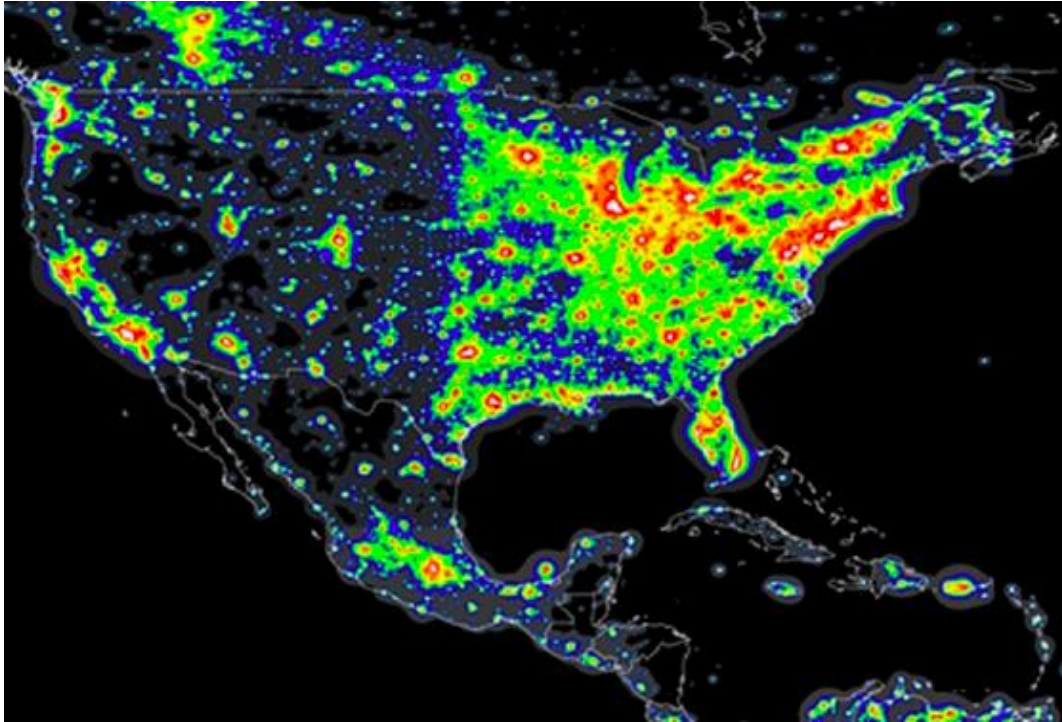


Figure 19 : Vue satellite des Etats-Unis en pleine nuit : en rouge sont représentées les zones ayant deux cent fois plus de luminosité que la lumière naturelle.⁸⁰

Dans les conditions normales, le système circadien permet, suite à un stimulus de l'environnement, de décaler notre horloge interne (en l'avancant ou retardant) afin de s'adapter aux changements du monde extérieur. La capacité de l'horloge à s'adapter, depuis toujours, est fondamentale chez l'homme en réponse au stress, aux changements de saison, ou encore d'horaires de sommeil. Plus tardivement au cours de l'évolution elle est d'autant plus mise à l'épreuve par exemple lors de voyages avec changements de fuseau horaire. Chez les animaux elle permet la survie de nombreuses espèces, par exemple en décalant les rythmes de leur activité et veille-sommeil en fonction de la disponibilité de nourriture. La théorie des rythmes sociaux propose que l'épisode dépressif pourrait être provoqué par un dérèglement de la routine normale et du cycle veille-sommeil, ce qui entrainerait un changement des rythmes biologique et thymique. Ainsi il serait possible d'imaginer que les personnes souffrant de dépression aient une horloge interne qui ne serait pas capable de s'adapter correctement à certains types de changements environnementaux.⁷¹

Cette hypothèse est également encouragée par l'approche thérapeutique par des TIPARS.

4) La théorie génétique :

On observe que l'expression de certains gènes de l'horloge qui sont essentiels pour contrôler les rythmes du corps humain suit une sinusoïde de 24 heures chez les sujets sains. En comparant le tissu cérébral de patients présentant un EDM et de sujets sains, il a été observé une altération significative de l'expression de certains gènes (notamment *Bmal1* et *Per*) chez les patients dépressifs. Ces perturbations de l'expression des gènes liés à l'horloge biologique prédisposent les individus à la maladie dépressive. L'incidence de la dépression pourrait ainsi être plus importante chez les personnes présentant un dérèglement de gènes circadiens. L'action de certains antidépresseurs impliquerait une modulation des gènes de l'horloge qui contrôlent les rythmes circadiens. C'est une aire de recherche prometteuse qui en est encore au stade précoce, et qui permettrait l'exploration de nouvelles cibles médicamenteuses et de stratégies antidépressives agissant rapidement.¹⁰⁵

Pour résumer, les différentes théories impliquent des décalages de phase, des diminutions de l'amplitude, des défauts de couplage avec les synchroniseurs sociaux, l'influence environnementale ou encore la génétique. La dépression n'est certainement pas causée par un seul de ces facteurs, mais résulte d'interactions complexes entre ces différents évènements. La dérégulation de l'horloge biologique rendrait les individus plus susceptibles au développement de troubles dépressifs.¹⁰⁶

D. Cause ou conséquence?

Il est clair qu'il existe une relation étroite entre dépression et rythmes circadiens et ces effets semblent être bidirectionnels. Il apparaît dorénavant évident que les dérèglements circadiens jouent un rôle critique dans le développement ou l'exacerbation des troubles dépressifs, mais ces interactions et synergies restent encore troubles (*figure 20*).⁸⁰ Il est intéressant de citer Anna Wirz-Justice qui, après de longues années de recherches dans le domaine de la chronobiologie, fait le constat suivant : « La question de savoir si les perturbations des rythmes circadiens ont une signification étiologique dans la dépression ou si elles ne sont que la conséquence des altérations comportementales n'est toujours pas tranchée ». ^{107 108}

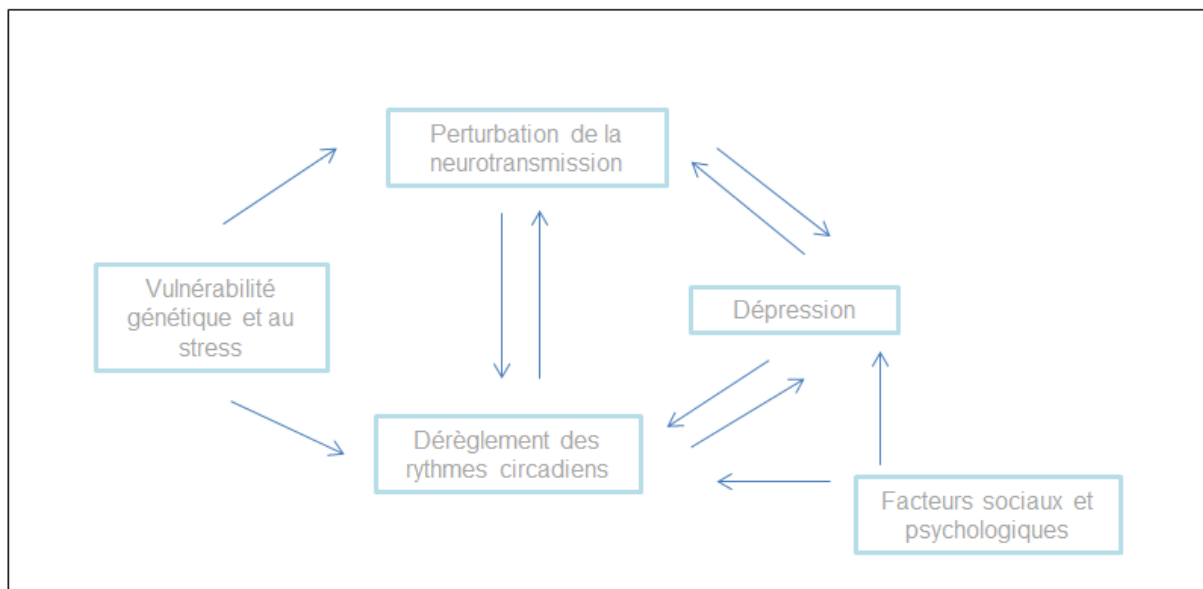


Figure 20 : Modèle potentiel de la dépression ⁸⁰

De récents progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la chronobiologie ouvrent d'intéressantes voies de recherches qui contribueront à l'élucidation de la relation entre dépression et rythmes circadiens. Les clarifications de cette relation entre les fonctions de l'horloge biologique et la régulation de l'humeur fourniront également de nouvelles perspectives dans le développement de stratégie de traitement efficaces.

E. Illustrations complémentaires :

1) Décalage horaire du voyageur et travail posté :

Les symptômes cliniques induits lors d'un long voyage avec décalage horaire ou par le travail de nuit sont parfois proches de ceux d'un épisode dépressif. Lorsque le sommeil est déplacé de façon brutale, la relation temporelle entre le cycle veille-sommeil et l'horloge interne est perturbée. Cela se manifeste par une fatigue, des troubles de la concentration et de la mémoire, une perturbation du sommeil, ou encore une irritabilité. Lorsque ces symptômes persistent, ceci peut précipiter un trouble thymique chez les individus prédisposés et le risque de dépression est alors augmenté. La prévalence élevée des troubles de l'humeur chez les travailleurs postés confirme cette hypothèse.¹⁰⁸

2) La dépression saisonnière :

Les changements saisonniers de l'humeur, de l'appétit, du sommeil ou des activités quotidiennes sont fréquents chez de nombreuses personnes. Lorsque ces variations sont suffisamment sévères, remplissent les critères d'un EDM et apparaissent régulièrement durant la période automnale et hivernale, elles peuvent être caractérisées de dépression saisonnière ou SAD (abréviation de l'anglais « *Seasonal Affective Disorder* »). Il existerait ainsi une relation entre les troubles de l'humeur et les saisons. En effet, plusieurs études ont démontré que les admissions à l'hôpital pour dépression et tentatives de suicide sont concentrées à certains moments de l'année. L'incidence maximale des épisodes dépressifs serait observée à l'automne. Dans le cas de SAD, une dépression au cours de la période automnale et hivernale est suivie d'une rémission en période printanière et estivale. 2 à 4% de la population générale souffrirait de SAD sous les climats tempérés mais cette proportion a tendance à augmenter sous les latitudes nordiques.¹⁰⁹ Les anomalies circadiennes observées chez les patients souffrant de SAD incluent notamment une perturbation du sommeil, des rythmes de sécrétion du cortisol et de la mélatonine ou encore du rythme de la température corporelle.¹¹⁰

C'est la baisse de luminosité durant l'automne et l'hiver qui conduirait à une SAD chez les patients prédisposés. Le traitement par luminothérapie se révèle donc comme traitement de choix de cette pathologie. Afin d'expliquer la SAD, l'hypothèse de décalage de phase des rythmes circadiens a été proposée. La plupart des SAD seraient dues à un retard de phase chez les sujets atteints. Ainsi la luminothérapie matinale permettrait une avance de phase et aurait un effet antidépresseur en resynchronisant les rythmes circadiens. Un plus faible sous-groupe de patients souffrirait de SAD à cause d'une avance de phase et répondrait donc mieux à un traitement par luminothérapie au cours de la soirée.¹¹¹

F. Confirmation par les traitements :

La possibilité d'agir sur la dimension circadienne dans le cadre d'une démarche de soin donne l'espoir d'une prise en charge plus complète de l'EDM. L'effet recherché étant de resynchroniser les systèmes physiologiques sous dépendance circadienne et leurs liens avec l'environnement extérieur. Les applications thérapeutiques proposées font appel à la luminothérapie, aux manipulations du cycle veille-sommeil, à l'aménagement des rythmes sociaux ainsi qu'à la mélatonine et ses dérivés.

1) Les chronothérapies :

Les chronothérapies (la définition est présente en première partie de cette thèse) apportent une dimension temporelle à notre compréhension des mécanismes de régulation de la dépression en y intégrant les facteurs environnementaux et ouvrent ainsi des perspectives thérapeutiques différentes.

Ces méthodes non médicamenteuses ont l'avantage d'agir rapidement contrairement aux traitements médicamenteux conventionnels. Elles sont aussi peu coûteuses et très bien tolérées. Néanmoins, elles présentent certains désavantages. En effet, elles sont très chronophages et ainsi plus difficilement utilisables chez le sujet en rémission en raison de la contrainte exercée sur son environnement et sur ses rythmes sociaux. De plus, leurs effets sont transitoires. Les chronothérapies remplissent cependant les exigences pour s'intégrer dans un traitement antidépresseur standard, soit seules soit associées à des antidépresseurs classiques.^{112 113}

a) La luminothérapie :

Le principe de la luminothérapie est d'exposer le patient dépressif à une source lumineuse qui se rapproche de la lumière solaire et ainsi inhiber la sécrétion de mélatonine et réguler les rythmes circadiens. Un autre effet de la lumière pourrait porter sur le renouvellement de la sérotonine au niveau du cerveau.

La luminothérapie a initialement été développée pour le traitement de la SAD mais son efficacité est également suggérée dans le traitement de la boulimie, un trouble du comportement alimentaire qui se caractérise par un besoin répétitif et excessif d'ingérer de la nourriture. La boulimie est une autre pathologie psychiatrique accompagnée de troubles du rythme, notamment celui de la mélatonine.¹¹⁴

Des études récentes ont démontré qu'un traitement par luminothérapie peut être efficace pour traiter la dépression non saisonnière en adjuvant d'un traitement médicamenteux.¹¹⁵ Les effets de la luminothérapie comme thérapie adjuvante ont

notamment été observés lors de deux études au cours desquelles les patients ayant bénéficié de la luminothérapie en plus du traitement par un ISRS (citalopram¹¹⁶ (figure 21) ou sertraline¹¹⁷ (figure 22)) présentaient une amélioration supérieure et plus rapide de leurs scores de dépression respectifs comparativement aux patients sous antidépresseurs seuls.¹⁰⁸

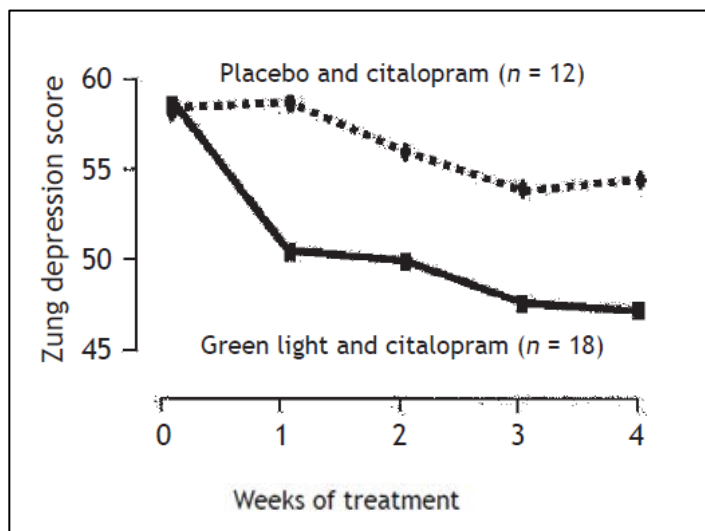


Figure 21 : Effet adjuvant de la photothérapie chez les patients dépressifs traités par citalopram.¹¹⁶

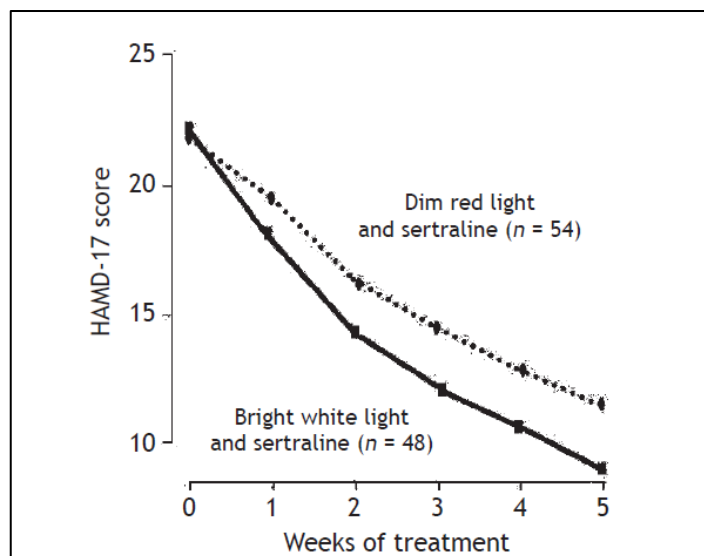


Figure 22 : Effet adjuvant de la photothérapie chez les patients dépressifs traités par sertraline.¹¹⁷

Il est également important de souligner que le traitement par luminothérapie ne présente pas d'effets indésirables, est très simple à mettre en œuvre et que les effets bénéfiques s'observent rapidement. De plus une exposition matinale régulière à la lumière du jour produirait un effet similaire à la luminothérapie, et pourrait ainsi se révéler comme une option thérapeutique naturelle.¹¹⁸

b) La thérapie par l'obscurité :

Le principe de la thérapie par l'obscurité (en opposition à la lumbinothérapie) est de faire faire des nuits plus longues aux patients. Cette thérapie peut notamment être utilisée pour interrompre la cyclicité rapide dans le cas de troubles bipolaires. Bien que cette thérapie semble intéressante d'un point de vue théorique, elle est compliquée à mettre en place en pratique. Une alternative proposée à la thérapie par l'obscurité serait l'utilisation de lunettes spécifiques qui filtreraient la lumière.¹¹²

c) L'avancement de phase de sommeil :

Le principe du traitement par avancement de phase du sommeil ou SPA (abréviation de l'anglais « *Sleep Phase Advance* ») est d'avancer le sommeil du patient de 5–6 heures, jusqu'à l'apparition de l'effet antidépresseur au bout de quelques jours. Avec cette méthode, le facteur essentiel n'est pas la privation de sommeil, mais l'éveil en seconde partie de nuit. La SPA peut être combinée à la privation de sommeil et à la lumbinothérapie.¹¹⁹

d) La privation de sommeil (ou la thérapie d'éveil) :

Le principe de la privation de sommeil ou SD (abréviation de l'anglais « *Sleep Deprivation* ») consiste, comme son nom l'indique, à ne pas dormir durant 36 heures d'affilée. Une alternative à cette première possibilité est la privation partielle de sommeil durant une partie de la nuit, ceci évite de priver le patient dépressif du sommeil tant recherché. Cette méthode a montré un effet antidépresseur rapide mais cet effet a tendance à disparaître dès la reprise d'une durée de sommeil normale. La SD est une méthode qui peut être utilisée combinée à la lumbinothérapie, à l'avancement de phase de sommeil ou à un traitement médicamenteux.¹²⁰

e) La thérapie interpersonnelle avec aménagement des rythmes sociaux :

Les synchroniseurs sociaux tels que les relations sociales, les activités physiques ou le travail rythment les différents moments d'une journée comme les heures de repas, de lever et de coucher. Ils peuvent ainsi avoir un impact sur les rythmes circadiens. L'arrêt des activités pourrait générer un épisode dépressif, et la sévérité d'un épisode dépressif pourrait même être proportionnelle à la perte des activités sociales.¹²¹

Lors de la TIPARS le médecin et son patient définissent l'heure de lever, du premier contact avec autrui, de démarrage de l'activité, du dîner ou encore du coucher. La régularisation des rythmes sociaux, qui aide à contrôler les dérèglements chronobiologiques, pourrait ainsi diminuer les symptômes et prévenir de nouveaux épisodes. La

TIPARS est particulièrement utilisée dans le traitement des troubles bipolaires.¹²²

2) Les traitements médicamenteux :

Concernant les traitements pharmaceutiques, plusieurs preuves indiquent que les antidépresseurs influencent les rythmes circadiens. La sérotonine modulerait la sensibilité à la lumière des NSC.¹²³ Comme nous l'avons mentionné précédemment, les antidépresseurs ont des effets notables sur le sommeil. On observe également que la fluoxétine, un ISRS agit sur notre horloge circadienne et entraîne une avance de phase des rythmes circadiens.¹²⁴ De plus, chez la souris le traitement par fluoxétine entraîne une augmentation de l'expression des gènes *Clock* et *Bmal1* au niveau de l'hippocampe.¹²⁵ Bien qu'il n'y ait pas de démonstration probante que les propriétés antidépresseurs de ces médicaments soient issues de leurs actions sur notre horloge interne, il est clair que ces antidépresseurs affectent les rythmes circadiens.¹¹⁰

Un autre aspect concerne la chronopharmacothérapie. En effet, on observe une variation de l'effet des médicaments antidépresseurs en fonction de leur heure d'administration. Ainsi il a été démontré que :

- la loféramine aurait un effet antidépresseur supérieur lors d'une administration à minuit (comparé à une administration à 8 heures ou 16 heures),¹²⁶
- la clomipramine aurait un effet thérapeutique maximum lors d'une prise en début d'après-midi (comparativement à une le matin ou le soir),¹²⁷
- la liaison du citalopram à son site d'action augmente significativement pendant les premières heures du jour.¹²⁸

Cet aspect est intéressant à souligner car, sur un plan pratique, ces connaissances permettraient de diminuer les posologies journalières grâce à une meilleure optimisation de l'heure d'administration et de réduire ainsi les effets indésirables de ces médicaments.⁹⁹

La mélatonine exogène est un autre moyen thérapeutique. Elle est définie comme chonobiotique de par son action d'indicateur temporel. Grâce à cette fonction, la mélatonine peut être utilisée afin de remédier au décalage horaire du voyageur ou aux troubles du sommeil liés à un travail de nuit. Elle peut également être utilisée chez les personnes malvoyantes ou non voyantes lorsque la lumière ne peut pas remplir sa fonction d'indicateur temporel. La mélatonine exogène peut influencer différents rythmes circadiens tels que le rythme veille-sommeil, mais également le rythme de la température corporelle, de la mélatonine endogène ou encore du cortisol. L'administration de mélatonine exogène

influence différemment les rythmes circadiens en fonction de son heure d'administration. Si la mélatonine est administrée en fin d'après-midi, une avance de phase va être observée. Alors que si celle-ci est administrée le matin, un retard de phase sera observé. L'effet antidépresseur de la mélatonine a d'abord été supposé. Les études ayant cherché à l'évaluer ont généralement démontré une amélioration du sommeil, mais pas d'effet antidépresseur. L'action bénéfique de la mélatonine sur la dépression serait donc très probablement due à l'amélioration et à la stabilisation du sommeil. Les effets indésirables rapportés sont rares et principalement liés à la somnolence.¹²⁹

Même si les traitements agissant purement sur les récepteurs mélatoninergiques ne semblent pas présenter d'effet antidépresseur, ils ont néanmoins une action bénéfique chez les patients dépressifs. Une molécule combinant une action sur les récepteurs mélatoninergiques et sur d'autres récepteurs connus pour être impliqués dans les dépressions pourrait donc se révéler comme traitement antidépresseur efficace avec des effets bénéfiques sur les troubles du rythme circadien.

L'agomélatine se différencie des autres antidépresseurs de par son double profil d'agoniste mélatoninergique et d'antagoniste sérotoninergique. Dans la dernière partie de cette thèse nous allons nous concentrer sur l'agomélatine et discuter les études cliniques menées avec cet antidépresseur sur la dépression et les rythmes circadiens.

III. EXEMPLE D'ETUDE CLINIQUE DE PHASE III SUR LA DEPRESSION ET SES LIENS AVEC LES RYTHMES CIRCADIENS

A. Le médicament testé : l'agomélatine

1) Historique du développement:

Etant donné que tous les antidépresseurs classiques agissaient *via* des mécanismes d'action monoaminergiques, il y avait un intérêt considérable à se tourner vers de nouvelles approches non monoaminergiques pour potentiellement améliorer les traitements de la dépression. Une de ces approches implique de cibler les récepteurs mélatoninergiques, la mélatonine ayant un rôle clef dans la synchronisation des rythmes circadiens connus pour être perturbés dans les états dépressifs. Le lancement du programme de recherche et développement dédié aux agonistes mélatoninergiques au sein des laboratoires Servier remonte à la fin des années quatre-vingt.

Les études précliniques, notamment chez le hamster syrien, une espèce classiquement utilisée pour étudier les rythmes circadiens, ont montré que les dérivés naphtaléniques de la mélatonine se comportaient comme agonistes de haute affinité aux récepteurs de la mélatonine. Le composé S-20098, N-[2-(7-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl]acetamide nommé plus tard agomélatine (*figure 11*) a été identifié comme le plus prometteur.¹³⁰

Suite aux études précliniques, les études de phase I ont démontré que l'agomélatine était bien tolérée chez l'Homme. Puis l'évaluation clinique de l'agomélatine dans la dépression a été menée selon les requis de l'EMA : (a) démontrer l'efficacité *versus* placebo, puis (b) le maintien de l'efficacité à long terme (prévention des rechutes), ensuite (c) comparer le traitement à d'autres antidépresseurs. L'ensemble des données collectées ont permis de démontrer un ratio bénéfice/risque favorable dans l'indication trouble dépressif majeur chez l'adulte.¹³⁰

Il est important de souligner que, dans les études cliniques évaluant la dépression, la réponse au placebo varie de manière importante et peut être élevée. De ce fait, l'effet placebo peut empêcher la mise en évidence de l'effet thérapeutique d'un médicament, particulièrement quand l'écoute et la prise en charge par un professionnel de santé ont un poids important dans l'amélioration des symptômes. De plus, dans le cadre d'un essai clinique, les visites médicales peuvent être plus fréquentes et sont bien plus longues qu'en pratique courante. Durant ses visites de nombreux outils tels que des questionnaires et

échelles d'évaluation sont à compléter, le patient se sent par conséquent plus écouté par un médecin qui « prend soin de lui », ce qui peut induire un effet prise en charge qui fait répondre les patients au traitement mais aussi au placebo. Un comparateur actif est un traitement déjà sur le marché qui a fait preuve de son efficacité. Une comparaison à un comparateur actif permet de positionner le traitement dans l'arsenal thérapeutique déjà disponible tant au niveau de l'efficacité que de la sécurité d'emploi. Mais l'ajout d'un groupe contrôle traité par un comparateur actif est aussi utile afin d'évaluer la sensibilité de l'essai.

(a) Durant son développement clinique, l'efficacité de l'agomélatine *versus* placebo dans le traitement du trouble dépressif majeur a été confirmée au cours de cinq études parmi les neuf études réalisées (dont deux études chez des sujets âgés). Dans deux essais au cours desquels les comparateurs actifs (fluoxétine et paroxétine) ont validé la sensibilité de l'essai, l'agomélatine ne s'est pas différenciée du placebo. Dans deux autres essais avec les mêmes comparateurs actifs il n'a pas été possible de conclure car aucune supériorité par rapport au placebo n'avait été observée dans les bras contrôle.^{131 132}

(b) L'efficacité à long terme de l'agomélatine a également été démontrée dans une étude de prévention des rechutes. Dans ce type d'étude les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs sont traités par agomélatine pendant 8 à 10 semaines et ceux qui ont répondu au traitement sont ensuite randomisés soit sous placebo, soit sous agomélatine pour une période de 6 mois. La réapparition des symptômes dépressifs et donc les cas de rechute sont détectés pendant ces 6 mois de suivi. Dans une première étude aucune différence entre l'agomélatine et le placebo n'a été démontrée. Il a cependant été constaté que le taux de rechute sous placebo était particulièrement faible. Une seconde étude a permis de montrer que les symptômes réapparaissaient moins fréquemment chez les patients traités par agomélatine comparativement aux patients ayant reçu un placebo.¹³¹

(c) Neuf études avec traitement comparateur actif (sertraline, escitalopram, fluoxétine, venlafaxine ou duloxétine) ont été réalisées. Globalement l'agomélatine a démontré une efficacité similaire aux autres antidépresseurs.¹³²

(d) Les études ont également démontré une bonne tolérance du produit et l'absence de syndrome de sevrage qui sont des facteurs clefs pour l'initiation du traitement et l'adhésion à long terme. En complément des données nécessaires à la confirmation de l'effet antidépresseur de l'agomélatine et d'études de phase IV évaluant sa sécurité d'emploi en condition réelle, des études cliniques ont été mise en place pour préciser certaines des propriétés du produit et notamment l'exploration de l'effet de l'agomélatine sur les rythmes circadiens comme nous le verrons plus loin dans cette thèse.¹³⁰

Après évaluation par l'EMA, l'agomélatine a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en 2009 sous les noms de VALDOXAN®, MELITOR® ou THYMANAX® selon les pays. L'agomélatine est aujourd'hui commercialisée sous forme d'un comprimé enrobé pour administration orale dans plus de 90 pays (*figure 23*).

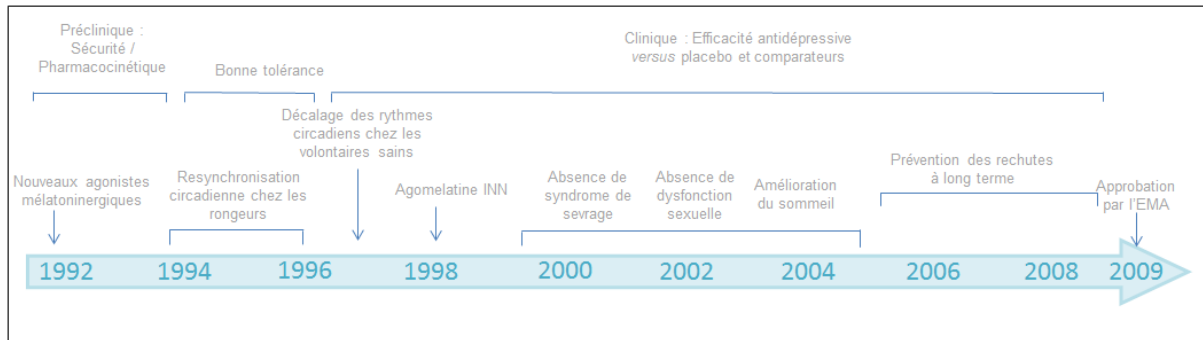


Figure 23 : Chronologie de la découverte, du développement et de l'autorisation de mise sur le marché de l'agomélatine. ¹³⁰

2) Mécanisme d'action :

L'agomélatine est ainsi devenu le premier antidépresseur présentant une action non monoaminergique et qui a montré des propriétés resynchronisatrices des rythmes circadiens liés à l'état dépressif. Il se différencie des autres antidépresseurs sur le marché par un profil pharmacologique innovant, avec un effet combiné, agoniste mélatoninergique (stimulant les récepteurs à la mélatonine de type 1 et 2 : MT1 et MT2) et antagoniste des récepteurs de type 2C de la sérotonine (bloquant les récepteurs 5HT2C).

Cet effet combiné au niveau des récepteurs mélatoninergiques et sérotoninergiques est nécessaire pour observer l'effet antidépresseur de l'agomélatine (à la différence de la mélatonine), l'effet sur les récepteurs mélatonergiques influençant plus particulièrement les rythmes circadiens perturbés chez les patients dépressifs. De plus, ces effets combinés influencent favorablement les symptômes anxieux, normalisent les schémas du sommeil et préservent la fonction sexuelle (*figure 24*).¹³⁰

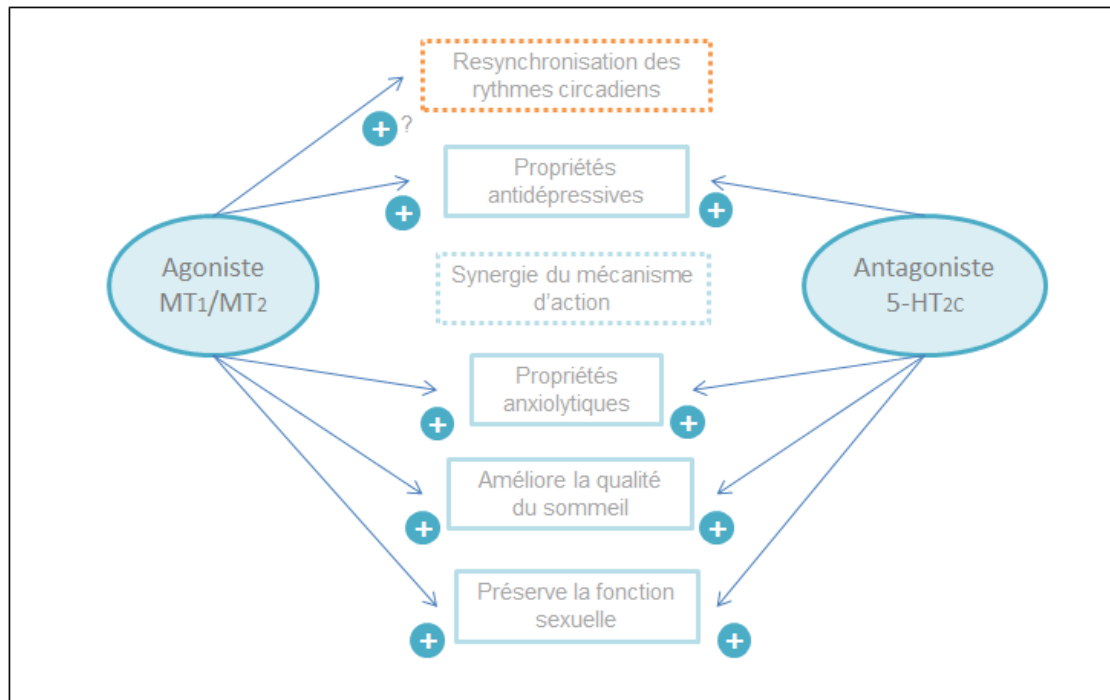


Figure 24 : Mécanisme d'action de l'agomélatine : agoniste mélatoninergique MT1 et MT2 et antagoniste sérotoninergique 5HT2C.

3) Indication, posologie et précautions particulières :

Comme décrit dans le RCP de l'agomélatine (**annexe 8**), l'agomélatine n'est délivrée que sur ordonnance et est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale. Du fait de son mécanisme d'action, il est important de respecter le schéma d'administration proposé, une administration le soir au coucher est ainsi conseillée car cela correspond au début de la sécrétion de mélatonine dans les conditions physiologiques. En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour (deux comprimés de 25 mg à prendre simultanément au moment du coucher). Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes et de la stabilisation de la rémission.

La pharmacocinétique de l'agomélatine forme orale est caractérisée par une bonne absorption mais une biodisponibilité faible (inférieure à 5% à la dose thérapeutique) et une très forte variabilité interindividuelle expliquée par un important effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie est d'environ deux heures. L'élimination de l'agomélatine est rapide et l'excrétion se fait principalement par voie urinaire (80 %) sous forme de métabolites.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'agomélatine dans les épisodes dépressifs majeurs ont été étudiées dans un programme clinique incluant plus de 8000 patients dont plus de 4000 traités par agomélatine au cours des phases II et III du développement. Les événements indésirables ont été en général faibles ou modérés le plus souvent sans entraîner d'arrêt de traitement et sont apparus durant les deux premières semaines de traitement. Ils correspondaient le plus fréquemment à des maux de tête, nausées et vertiges transitoires. Des augmentations des transaminases, aspartate aminotransférases (ASAT) et alanine aminotransférases (ALAT) supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales ont également été observées.

Ce risque hépatique identifié impose une surveillance particulière de certains paramètres biologiques. Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement puis périodiquement : après environ 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aiguë), 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé à nouveau à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et le contrôle devra être répété régulièrement jusqu'au retour aux valeurs normales. Si le patient présente des symptômes ou des signes suggérant une atteinte hépatique (tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée inexpliquée), le traitement par agomélatine doit être immédiatement arrêté.

De façon à garantir son efficacité dans des conditions de sécurité adaptées pour le patient, ce traitement est contre-indiqué chez les patients présentant des problèmes hépatiques ou des valeurs des transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales. Il ne doit pas non plus être associé à des inhibiteurs puissants du CYP1A2 tels que la fluvoxamine et la ciprofloxacine qui ralentissent la dégradation de l'agomélatine dans l'organisme.

Depuis sa commercialisation, le risque hépatique s'est confirmé avec quelques cas d'insuffisance hépatique, d'augmentations des enzymes hépatiques supérieures à 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, d'hépatites et d'ictères qui ont été rapportés chez des patients traités par agomélatine.

En octobre 2013 le comité des médicaments à usage humain ou CHMP (abréviation de l'anglais « *Committee for Medicinal Products for Human Use* ») de l'EMA a réévalué

l'agomélatine et renouvelé son AMM. Afin de veiller au bon suivi de la fonction hépatique lors du traitement par agomélatine, du matériel éducatif est fourni aux médecins et aux patients qui utilisent ce traitement. Le CHMP a ainsi conclu que les bénéfices de Valdoxan® étaient supérieurs aux risques et a ainsi recommandé le renouvellement de l'AMM pour l'agomélatine.¹³¹

B. L'agomélatine et les rythmes circadiens - études préliminaires :

L'agomélatine a tout d'abord montré un effet de resynchronisation des rythmes circadiens (notamment du rythme veille-sommeil) dans différents modèles précliniques expérimentalement désynchronisés. Cette action sur les rythmes circadiens a été confirmée lors d'études au cours desquelles l'agomélatine a montré un effet d'avance de phase. Ces études ont été menées chez des volontaires sains (jeunes et âgés) puis également chez des patients, elles ont permis d'observer les effets de l'agomélatine *versus* placebo et *versus* d'autres antidépresseurs.

Les effets de l'agomélatine ont notamment été étudiés lors d'une étude en double aveugle menée durant 4 semaines avec 8 volontaires sains. Au cours de cette étude, les sujets recevaient par voie orale à 18h soit de la mélatonine (5 mg), soit de l'agomélatine (5 mg ou 100 mg) soit un placebo. Contrairement au placebo, l'administration des substances actives a induit une avance du début de sécrétion de la mélatonine en condition de lumière faible ou DLMO (abréviation de l'anglais « *Dim Light Melatonin Onset* »), une avance dans le temps de la baisse de la température corporelle interne et de la diminution du rythme cardiaque.¹³³

Lors d'une autre étude, également en double aveugle, menée durant 15 jours chez 8 volontaires sains âgés, les effets de l'administration d'agomélatine (50 mg) *versus* placebo à 18h30 ont été étudiés. Les résultats de cette étude ont montré l'apparition d'une avance de phase d'environ deux heures du profil de la température chez les participants ayant reçu l'agomélatine. Le pic de sécrétion du cortisol a également été avancé chez les volontaires traités par agomélatine.^{134 135}

Les effets de l'agomélatine (25 mg/jour) sur l'architecture du sommeil ont été observés après 42 jours de traitement au cours d'une étude monocentrique chez 15 patients présentant un épisode dépressif majeur. Une amélioration de la continuité et de la qualité du sommeil a été observée. Dans cette étude une avance significative du début du sommeil, du sommeil REM et du minimum de la fréquence cardiaque a également été observée après 42 jours de traitement.¹³⁶

Les effets de l'agomélatine (25 ou 50 mg/jour) ont également été comparés à ceux de l'escitalopram (10 ou 20 mg/jour) sur les paramètres de l'électroencéphalogramme du sommeil de 138 patients présentant un épisode dépressif majeur. Au cours de cette étude internationale, randomisée en double aveugle, d'une durée de 6 semaines, une avance significative de l'heure de début de sommeil a été observée chez les patients traités par agomélatine comparés à ceux traités par escitalopram.¹³⁷

Les effets de l'agomélatine (25 ou 50 mg/jour) comparés à ceux de la sertraline (50 ou 100 mg/jour) sur le rythme circadien repos/activité de 313 patients présentant un EDM ont été évalués durant 6 semaines au cours d'une étude internationale, randomisée en double aveugle. En plus d'une différence significative de l'amélioration de la dépression en faveur de l'agomélatine par rapport à la sertraline, une amélioration de l'amplitude relative du cycle repos-activité, de la latence du sommeil et de l'efficacité du sommeil a été observée. Durant cette étude il a également été observé que la réponse au traitement par agomélatine était associée à une avance de phase du rythme sommeil-activité.¹³⁸

Ces données montrent donc un effet d'avance de phase des rythmes circadiens chez les volontaires et les patients dépressifs traités par agomélatine et ainsi, ses propriétés chronobiotiques. En se fondant sur l'hypothèse selon laquelle la perturbation des rythmes circadiens chez les patients dépressifs serait due à un retard de phase, les possibles effets d'avance de phase induits par l'agomélatine semblent très intéressants.

C. Etude CL3-20098-080 : effets de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) sur les rythmes circadiens chez les patients présentant un épisode dépressif majeur :

Dans le cadre de ma 6^{ème} année d'étude en pharmacie et de mon master II « Essais Cliniques et Développement du Médicament » j'ai réalisé un stage de six mois (de janvier à juin 2014) au sein du département de recherche et développement de neuropsychiatrie des laboratoires Servier.

A mon arrivée, j'ai intégré l'équipe en charge de l'étude des effets de l'agomélatine sur les rythmes circadiens chez les patients dépressifs. Ma mission principale a été de participer au suivi d'une étude chez les patients et à la mise en place puis au suivi de l'étude complémentaire chez les volontaires sains.

Cette étude clinique exploratoire menée avec l'agomélatine est présentée dans la dernière partie de cette thèse afin d'illustrer le lien entre la dépression et les rythmes circadiens qui a été discuté dans la deuxième partie. Seuls les résultats qui ont fait l'objet d'une publication seront mentionnés dans cette thèse.

1) Présentation de l'étude :

a) Les objectifs :

➤ **Objectifs principaux :**

Cette étude étant une étude exploratoire, il n'y a pas un unique critère de jugement principal défini.

L'objectif de cette étude exploratoire est d'évaluer plus en détail l'effet du traitement par agomélatine sur les rythmes circadiens chez les patients dépressifs, en comparant le profil circadien de ces derniers avant et après traitement par agomélatine.

L'effet antidépresseur du traitement par agomélatine sur l'échelle HAM-D17 et la sécurité d'emploi du traitement seront également évalués.

De plus, un groupe de volontaires sains appariés par classes d'âge et par sexe à la population dépressive est inclus dans une cohorte spécifique afin de définir les paramètres circadiens d'un groupe « contrôle » sans traitement. Le profil circadien des patients dépressifs avant le traitement par agomélatine sera comparé avec le profil circadien des

volontaires sains.

➤ **Objectifs exploratoires :**

Un marqueur sérique, le BDNF (décrit en partie I.3.d de cette thèse), est également étudié afin de savoir s'il est prédictif de la réponse au traitement chez les patients dépressifs et si sa concentration suit un rythme circadien chez les volontaires sains. Ces résultats n'ayant pas fait l'objet d'une publication, ils ne seront pas détaillés dans cette thèse.

Une sous étude de pharmacogénétique dans la population dépressive est également réalisée afin d'étudier la relation entre le polymorphisme des gènes candidats (incluant des gènes de l'horloge notamment), la réponse au traitement et les paramètres d'actimétrie. Les patients inclus dans cette sous étude ont dû signer un consentement spécifique autorisant l'exploitation de leurs échantillons sanguins pour des analyses de pharmacogénomie. Il est prévu d'analyser les données de cette sous étude ultérieurement en *poolant* les données de pharmacogénomie de différentes études cliniques menées avec l'agomélatine.

b) Plan de l'étude :

➤ **Méthodologie :**

La directive relative à la recherche clinique sur les médicaments dans le traitement de la dépression (EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2 datant de 2013) établie par l'EMA fournit de nombreuses recommandations méthodologiques afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un antidépresseur. En effet, il est notamment préconisé que l'étude respecte les critères suivants⁴² :

- étude randomisée et conduite en double aveugle,
- contrôlée *versus* placebo : il est souligné qu'éthiquement l'utilisation du placebo peut être controversée mais que d'un autre côté elle est importante afin de montrer une preuve de l'efficacité,
- incluant un traitement standard comme comparateur actif : le but étant de démontrer une balance bénéfice/risque au moins similaire au traitement standard,
- conduite en groupes parallèles,
- ayant pour objectif de comparer les changements sur le critère principal,
- une durée de 6 semaines est considérée suffisante : si l'étude est plus longue il est important de prévoir une sortie d'étude pour les patients dont la condition s'est détériorée (et de les traiter par une thérapie standard),
- incluant des patients en utilisant les critères diagnostics du DSM IV,

- utilisant l'échelle HAM-D et l'échelle MADRS comme critère principal afin de déterminer l'amélioration des symptômes,
- utilisant l'échelle CGI comme critère secondaire afin de déterminer l'amélioration des symptômes,
- obtenir la plupart des données chez le patient en ambulatoire.

Ces critères recommandés par l'EMA ont été respectés pour la réalisation des études constitutives du dossier d'AMM de l'agomélatine, c'est ainsi que l'antidépresseur a obtenu son AMM en 2009. L'étude CL3-20098-080 étant une étude *post*-AMM et exploratoire, toutes ces recommandations n'ont pas été suivies. Néanmoins, comme décrit ci-dessous certaines recommandations telles que les critères diagnostics, les échelles d'évaluation, la durée de l'étude ou encore l'inclusion de patients en ambulatoire ont été suivies.

L'étude clinique comprend deux cohortes : une cohorte de volontaires sains et une cohorte de patients souffrant d'un épisode dépressif majeur.

La méthodologie utilisée pour la cohorte de patients dépressifs correspond à une étude exploratoire, en ouvert, internationale, multicentrique, non comparative avec prise d'agomélatine.

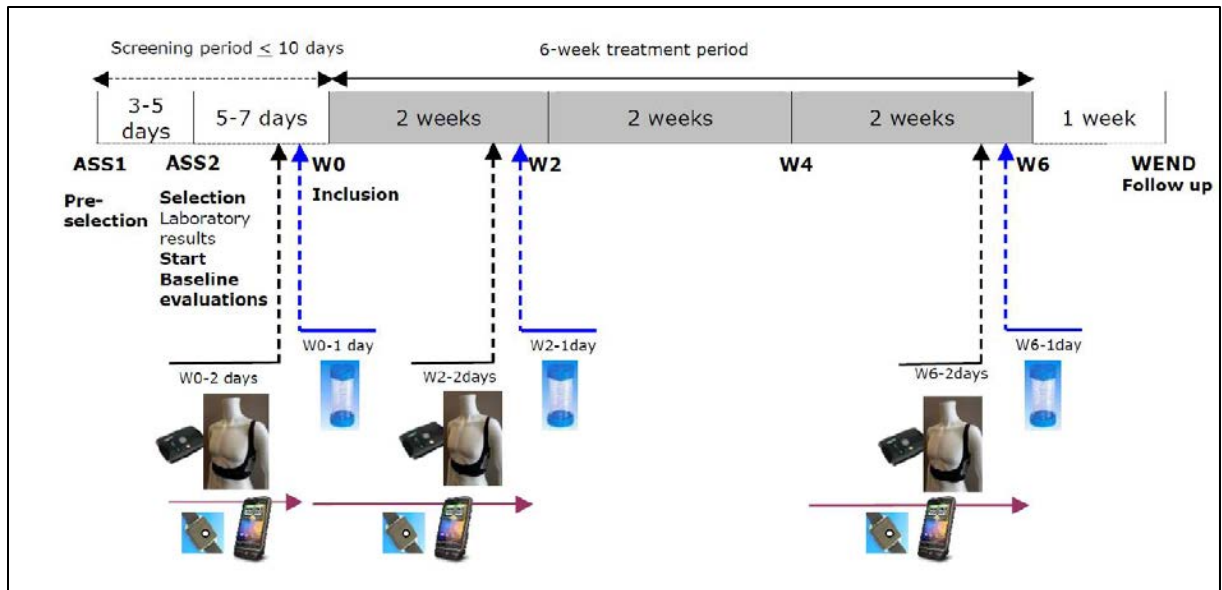
La méthodologie utilisée pour la cohorte de volontaires sains correspond à une étude exploratoire, monocentrique et sans prise de traitement.

➤ **Nombre de sujets :**

Cette étude étant exploratoire il n'y a pas eu de calcul statistique formel du nombre de sujet nécessaire. Le nombre total de sujets inclus prévus par le protocole est de 150 : 120 patients dépressifs et 30 volontaires sains. Les volontaires sains de l'étude sont appariés par classes d'âge et par sexe aux patients dépressifs inclus. Le recrutement des patients dépressifs s'est fait dans des centres psychiatriques (ville ou hôpital) dans 3 pays européens (Allemagne, Autriche, Pologne). Le recrutement des volontaires sains s'est fait dans un centre spécialisé pour les études de phases I en Allemagne.

➤ **Schéma de l'étude :**

Pour les patients dépressifs, suivis au maximum durant 9 semaines, l'étude est divisée en 3 périodes (*figure 25*) :



25 : Schéma de l'étude pour les patients dépressifs

- **La période de sélection** sans traitement, de maximum 10 jours, comprenant la visite de pré-sélection (ASS1), de sélection (ASS2) et d'inclusion (W0 - Semaine 0).
- **La période de traitement** (en ouvert) de 6 semaines, comprenant 3 visites : W2 (à la fin de la semaine 2), W4 (à la fin de la semaine 4) et W6 (à la fin de la semaine 6).
- Enfin, **une période de suivi** d'une semaine, après l'arrêt du traitement, clôturée par une visite de fin d'étude (Wend). Cette période de suivi doit être effectuée également si le traitement est arrêté prématurément.

Pour les volontaires sains, suivis au maximum durant 18 jours, l'étude est divisée en 2 périodes (*figure 26*).

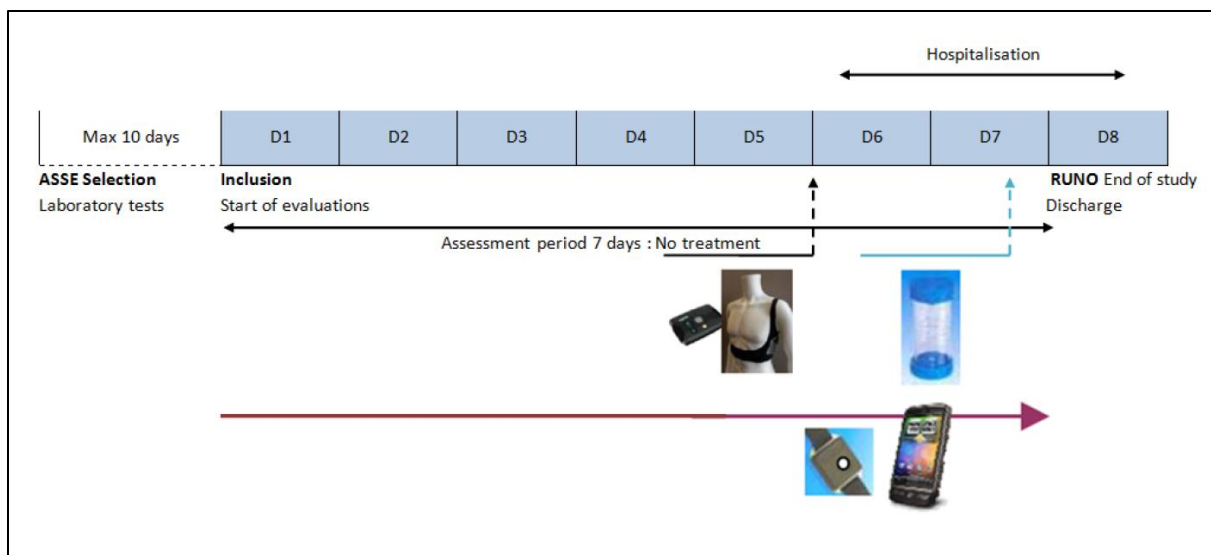


Figure 26 : Schéma de l'étude pour les volontaires sains

- **La période de sélection** de maximum 10 jours, entre la visite de sélection (ASSE) et la visite d'inclusion (D1 – Jour 1).
- **La période d'évaluation** d'une semaine, comprenant une période en dehors du centre (de D1 à D6) et une période d'hospitalisation de 48h (de D6 à D8). A D8 (au jour 8) les volontaires effectuent leur visite de fin d'étude.

c) Les principaux critères de sélection :

➤ **Cohorte de patients :**

Un sujet pouvait être sélectionné dans la cohorte de patients s'il respectait les principaux critères de sélection suivants :

- Patients ambulatoires âgés de 18 à 60 ans. Le patient doit être majeur pour signer lui-même son consentement et la limite supérieure a été fixée à 60 ans afin d'éviter l'inclusion de patients présentant des troubles du sommeil liés à l'âge.
- Ne présentant aucune contre-indication au matériel de l'étude (décrit dans la partie III-2 de la thèse) ou au traitement par agomélatine, dans le but de limiter les risques pour les patients.

- Remplissant les critères correspondant à un épisode dépressif majeur du DSM-IV-TR, afin d'inclure des patients avec un diagnostic de dépression majeure établi.
- Présentant un épisode dépressif d'une intensité modérée à sévère avec un score HAM-D-17 (**Annexe 2**) total ≥ 22 , afin d'inclure des patients dont la sévérité de la pathologie nécessite la prise en charge par un traitement antidépresseur médicamenteux.
- Enfin, ne présentant aucun autre trouble psychiatrique que la dépression et aucun trouble physique empêchant la participation à l'étude.

➤ **Procédure interne de revue des cas patients :**

Le recrutement de patients dépressifs bien caractérisés et répondant parfaitement aux critères d'inclusion/ exclusion du protocole est crucial afin d'assurer la qualité de l'étude, de limiter les biais et d'obtenir des résultats valides. Pour cela, une procédure interne de revue clinique de chaque patient avant son inclusion est mise en place afin de vérifier le respect des critères imposés par le protocole. Les données collectées lors des sélections de chaque patient sont revues et si nécessaire, des rappels des critères et/ou des précisions peuvent être demandées aux investigateurs afin de confirmer ou non l'éligibilité du patient pour l'étude. Le clinicien reste responsable de l'inclusion ou non du patient dans l'étude.

En psychiatrie, l'évaluation des patients ne peut être basée sur des données objectives, mais sur l'évaluation du clinicien, ce qui induit une certaine subjectivité. Dans le cadre d'une étude clinique, l'évaluation des patients est réalisée grâce à des outils spécifiques (échelles d'évaluation, interview semi structurées ou structurées) qui ne sont pas toujours utilisés en pratique courante. Afin d'assurer une utilisation adaptée et homogène de ces outils la formation des investigateurs aux règles de cotation des outils utilisés est cruciale.

Lors de la revue des données collectées lors de la visite de sélection des patients, différents points sont vérifiés. Les commentaires de l'investigateur sur l'échelle HAM-D (**Annexe 2**) sont revus systématiquement pour s'assurer du respect des règles de cotations. D'autres part, les échelles et questionnaires utilisés dans l'étude ne sont pas comparables entre eux, mais peuvent révéler des points de vue différents dans l'évaluation de la dépression (vision du patient *versus* vision de l'investigateur vis-à-vis de la pathologie). L'histoire de la dépression, les traitements antérieurs ou encore les dates des épisodes précédents sont également examinés. De plus, il est important de s'assurer que les

comorbidités potentielles de la dépression, qui sont des critères d'exclusion, ont bien été vérifiées et rejetées : absence de schizophrénie chez les patients âgés de moins de 25 ans, absence de démence chez les patients âgés de plus de 55 ans...

La cohérence clinique globale (autre que psychiatrique) du cas est également évaluée d'après les données recueillies: les antécédents, les traitements concomitants, les résultats des analyses biologiques et les facteurs de risque (obésité, problème cardiaque, consommation d'alcool, profil hépatique...) sont vérifiés pour des raisons de sécurité. Comme pour chaque étude, il est important que le patient ne présente pas de contre-indication au traitement et au matériel utilisé. Dans le cas de cette étude, les contre-indications relatives à l'utilisation de la pilule téléométrique (absence de problèmes gastriques ou intestinaux) sont particulièrement vérifiées. Les éléments qui peuvent avoir un impact sur le sommeil, également importants pour l'étude, sont aussi vérifiés (stress chronique, douleurs chroniques).

Il s'agit de s'assurer que les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien respectés et si nécessaire d'interroger l'investigateur. Bien que nous donnions un avis, la décision finale d'inclusion revient toujours à l'investigateur.

➤ **Pour les volontaires sains :**

Un sujet pouvait être sélectionné dans la cohorte de volontaires sains s'il respectait les principaux critères de sélection suivants :

- Appariés par classes d'âge et par sexe à la population dépressive, afin de pouvoir comparer les résultats entre les patients et les volontaires sains en prenant en compte la variabilité du sommeil selon l'âge et le sexe.
- Ne présentant aucun trouble dépressif, aucune perturbation du sommeil ou des rythmes circadiens, dans le but d'obtenir des résultats représentatifs d'une population témoin saine.
- Ne présentant aucune contre-indication au matériel de l'étude, dans le but de limiter les risques pour les volontaires sains.
- L'index de qualité du sommeil de Pittsburgh ou PSQI (abréviation de l'anglais « *Pittsburgh Sleep Quality Index* ») (**Annexe 9**) et l'échelle de somnolence d'Epworth ou ESS (abréviation de l'anglais « *Epworth Sleepiness Scale* »)

(Annexe 10) sont utilisées pour dépister les sujets présentant des troubles du sommeil. Un score PSQI < 5 et un score ESS ≤ 7 sont requis.

- L'échelle MMSE (abréviation de l'anglais « *Mini Mental State Examination* ») (Annexe 11) est utilisée pour dépister les volontaires sains présentant des troubles de la cognition. Un score MMSE ≥ 28 est requis.

2) L'évaluation des paramètres circadiens :

Le point clef de cette étude est l'évaluation des paramètres circadiens, ce qui nécessite l'utilisation d'un matériel particulier et une organisation logistique importante afin d'obtenir des données fiables et de qualité. Les paramètres circadiens suivants ont été évalués chez les patients et les volontaires sains :

- **La DLMO ou début de sécrétion de la mélatonine en condition de lumière faible** : évaluée par la concentration salivaire de mélatonine dans des échantillons prélevés toutes les demi-heures entre 19h et le coucher, la veille au soir des visites W0 (avant la première prise de traitement), W2 et W6 pour les patients et le soir de D7 pour les volontaires sains.
- **La température corporelle interne et le rythme cardiaque en continu** : la température corporelle interne est évaluée par une pilule télémétrique avalée par le sujet et connectée à un enregistreur placé dans une ceinture thoracique portée par celui-ci. Le rythme cardiaque est quant à lui évalué par des électrodes qui sont placées sur la ceinture thoracique et également connectée à l'enregistreur. La température corporelle interne et le rythme cardiaque en continu sont évalués durant environ 24 heures, deux jours avant les visites W0 (avant la première prise de traitement), W2 et W6 chez les patients et à D6 chez les volontaires sains.
- **L'activité motrice et le rythme veille-sommeil**: ces deux paramètres sont évalués *via* un actimètre, il s'agit d'un dispositif enregistrant chaque mouvement du bras du sujet, placé au poignet de celui-ci. Ces mouvements sont un bon moyen d'évaluer l'activité physique du sujet et donc sa période d'éveil ainsi que sa période de sommeil. L'actimétrie est évaluée chez les patients durant 5 à 7 jours entre les visites ASS2 et W0 (avant la première prise de traitement) puis durant deux semaines entre les visites W0 et W2 et

entre les visites W4 et W6. Chez les volontaires sains l'actimétrie est évaluée durant 8 jours à partir de la visite d'inclusion D0.

- **Les auto-questionnaires et quelques questions quotidiennes pour le sujet** : toutes ces données sont collectées dans un programme appelé e-PRO (abréviation de l'anglais « *electronic Patient Reported Outcome* »). Cet e-PRO se présente sous la forme d'une application disponible *via* un smartphone fourni au sujet pour la durée de l'étude. Le sujet peut ainsi renseigner seul certaines données le concernant :
 - quotidiennement au domicile du sujet : un agenda du sommeil comprenant l'heure d'endormissement, l'heure de réveil et la réalisation de siestes mais également des questions relatives au port de son actimètre et à la prise correcte de son traitement (pour les patients).
 - lors des visites de suivi au centre investigateur (avant de rencontrer le médecin investigateur) : les auto-questionnaires prévus au protocole.
 - si applicable : l'heure réelle de la prise du traitement par agomélatine.
 - la veille au soir des visites W0, W2 et W6 pour les patients (au domicile) et le soir de D7 pour les volontaires sains (lors de son hospitalisation) : les heures réelles de collection de chaque échantillon salivaire (toutes les demi-heures de 19h au coucher du sujet) et des questions relatives à l'exposition à la lumière ou à la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (qui pourrait interférer lors de l'analyse de l'échantillon de salive).

a) Moyens de mesure utilisés :

➤ **Sécrétion de mélatonine** :

Le rythme circadien de la mélatonine est une caractéristique de la fonction des noyaux supra chiasmatisques. Le début de sécrétion de la mélatonine en condition de lumière faible est le marqueur le plus précis permettant d'évaluer le *pacemaker* circadien.¹³⁹ La mélatonine est dosée dans les échantillons salivaires. Ces échantillons de salive sont collectés par le patient lui-même à son domicile la veille au soir des visites W0, W2 et W6 et par le volontaire sain le soir de D7. Le sujet renseigne l'heure réelle de prise de son traitement (si applicable) et l'heure réelle de ses prélèvements salivaires (toutes les demi-heures de 19h au coucher) dans son e-PRO. Il renseigne également des données relatives à l'exposition à la lumière ou à la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien car ces paramètres peuvent influencer la sécrétion de mélatonine.¹⁴⁰ Il apporte ensuite ses échantillons au centre investigateur. Puis l'investigateur assure la conservation des

échantillons salivaires au réfrigérateur et à l'abri de la lumière avant de les transférer au laboratoire d'analyse centralisé. Le dosage de la mélatonine est réalisé sur tous les échantillons. L'agomélatine est également dosée dans ces échantillons de salive mais le dosage est réalisé uniquement sur certains des échantillons prélevés après la prise du traitement (selon la pharmacocinétique du produit).

➤ **Température corporelle interne et rythme cardiaque :**

Comme décrit dans la seconde partie de cette thèse, les rythmes circadiens de la température et le rythme cardiaque semblent être perturbés lors d'un EDM. Afin d'évaluer ces paramètres, l'investigateur fournit au sujet une pilule téléométrique à avaler et une ceinture comportant des électrodes et un enregistreur qui devront être portés tout au long de la période d'évaluation de la température corporelle interne et du rythme cardiaque y compris durant son sommeil (*figure 27*).



Figure 27 : Ceinture, enregistreur et pilule téléométrique utilisés pour les mesures de la température corporelle interne et du rythme cardiaque

L'extraction des données de l'enregistreur permet l'obtention d'un fichier comportant les données de température corporelle interne et rythme cardiaque des sujets (*figure 28*).

RESULDAT;	TEMP;	HR;	HR	Confidence;	ECG	Signal	Quality;	POSITION;	MOTION;	SEMNB;	PILLNB;	HR	SD
31.05.2014	20:19;	34.3;	41;	48.0;	22.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	66			
31.05.2014	20:24;	34.9;	115;	46.0;	33.0;	UPRIGHT;	LOW;	4911198;	1321;	28			
31.05.2014	20:29;	35.7;	118;	62.0;	29.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	31			
31.05.2014	20:34;	36.4;	81;	2.0;	0.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	1			
31.05.2014	20:39;	36.7;	82;	56.0;	12.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	33			
31.05.2014	20:44;	36.8;	80;	44.0;	20.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	21			
31.05.2014	20:49;	36.9;	81;	24.0;	15.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	10			
31.05.2014	20:54;	36.9;	78;	46.0;	25.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	22			
31.05.2014	20:59;	37.0;	84;	46.0;	17.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	22			
31.05.2014	21:04;	37.0;	203;	64.0;	20.0;	UPRIGHT;	LOW;	4911198;	1321;	38			
31.05.2014	21:09;	37.0;	81;	67.0;	25.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	19			
31.05.2014	21:14;	37.0;	94;	39.0;	20.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	39			
31.05.2014	21:19;	37.0;	74;	64.0;	5.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	73			
31.05.2014	21:24;	37.0;	74;	2.0;	0.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	2			
31.05.2014	21:29;	37.0;	75;	4.0;	5.0;	UPRIGHT;	STATIONARY;	4911198;	1321;	2			

Figure 28 : Exemple de données de température corporelle interne et de rythme cardiaque obtenues à partir de l'enregistreur

Avant d'exploiter ces données il est important de vérifier certains points. Notamment que la date de l'enregistrement corresponde à la date présumée de l'enregistrement du sujet, que les valeurs de température corporelle interne et de rythme cardiaque soient cohérentes, que la durée de l'enregistrement permette l'interprétation des données (des valeurs doivent être disponibles toutes les 5 minutes de 20h le soir à 7h le lendemain matin) et que le numéro de pilule téléométrique soit le même pour tous les enregistrements du fichier.

➤ **Activité motrice et rythme veille-sommeil :**

L'alternance veille-sommeil est le rythme le plus simple à observer mais afin de le mesurer avec précision l'investigateur fournit au sujet un actimètre qui devra être porté au poignet tout au long de la période d'évaluation de l'actimétrie (*figure 29*).



Figure 29 : Actimètre utilisé pour la mesure de l'activité sur le dispositif permettant l'extraction des données

L'extraction des données se fait sous la forme d'un actogramme. L'actogramme est un tracé brut permettant l'analyse de l'activité du sujet enregistré par l'actimètre (*figure 30*).

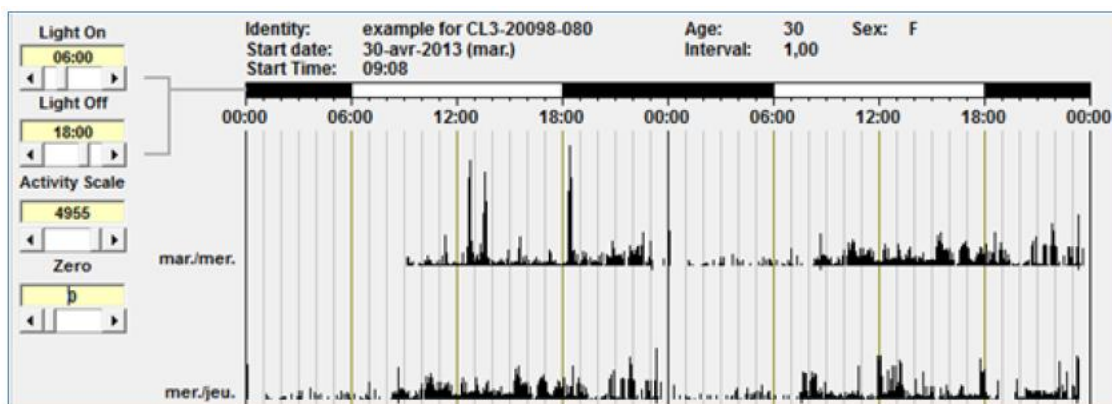


Figure 30 : Exemple d'actogramme

Avant d'exploiter les données de l'actogramme il est important de s'assurer que l'actogramme est daté au bon jour et que la durée de l'enregistrement permette l'interprétation des données (il doit y avoir un minimum de 5 jours consécutifs enregistrés).

➤ **Agenda du sommeil :**

Les perturbations du sommeil sont fortement corrélées à la dépression majeure. Afin de les évaluer chaque jour les patients complètent des données telles que l'heure d'endormissement, l'heure de réveil ou encore des questions relatives à la réalisation d'une sieste sur leur e-PRO. Ces données sont transférées quotidiennement (par le réseau téléphonique) sur une base de donnée et sont disponibles en 24h sur l'interface web que l'on peut consulter à tout moment (*figure 31*).

#	Question	Answer
1	RelatedDate	01-May-2013
2	RelatedVisitName	W2
3	RelatedVisit	4
4	Morning_TurnOffLightTime	30-Apr-2013 20:38+02:00
5	Morning_WakeUpTime	01-May-2013 07:29+02:00
6	EveningSpecial_SickLeave	none
7	EveningSpecial_OnHolidays	none
8	Evening_NapToday	No
9	Evening_SwitchActimeterOff	Yes
10	Evening_ActimeterOffTime1	01-May-2013 08:47+02:00
11	Evening_ActimeterOffTime2	none
12	Evening_ActimeterOffTime3	none
13	Evening_ActimeterOffTime4	none
14	Evening_ActimeterOffTime5	none
15	Evening_TreatmentIntakeTime	01-May-2013 20:00+02:00

Figure 31 : Exemple de données disponibles sur l'interface web de l'e-PRO

Il est important de s'assurer régulièrement que les sujets complètent correctement leur e-PRO. Différentes données telles que l'agenda du sommeil, les auto-questionnaires, l'heure réelle de prise du traitement par agomélatine (si applicable) ou encore l'heure réelle de collecte de leurs échantillons de salive doivent être renseignées.

Pour obtenir des données de qualité qui pourront par la suite être interprétées, il est important que les équipes des centres investigateurs sachent préparer et utiliser le matériel destiné aux sujets de l'étude. Pour cela, en plus de la formation des équipes, des manuels d'utilisation leur sont fournis. Dans ces manuels sont expliqués étape par étape le mode d'utilisation de chaque matériel fourni mais également le mode d'assignation au sujet et de préparation du matériel (qui se fait *via* des logiciels informatiques adapté au matériel ou directement sur le smartphone selon le matériel). Enfin, les interfaces internet (lorsqu'il y en a) sont également détaillées dans ces manuels.

b) L'analyse des données :

Pour minimiser les biais, les données de l'étude (actimétrie, température, rythme cardiaque, analyse de la DLMO) sont interprétées de façon centralisée par un sous-traitant spécialisé, dans le but d'harmoniser l'analyse des données. De plus, un laboratoire centralisé spécialisé est chargé de doser la mélatonine et l'agomélatine (si applicable) des échantillons salivaires pour tous les sujets de l'étude.

Une sous-traitance est donc mise en œuvre pour des tâches spécifiques qui requièrent du personnel, un équipement ou encore un savoir-faire spécialisé. Une sous-traitance permet également d'obtenir une plus grande fiabilité et homogénéité pour l'ensemble des résultats de l'étude.

Cette étude étant une étude exploratoire, les analyses prévues sont essentiellement descriptives. Il n'est par conséquent pas planifié d'utiliser des tests statistiques dans le but d'évaluer les résultats.

Différents ensembles de sujets ont été définis avant le gel de la base de données afin d'analyser les résultats :

- **Ensemble des sujets inclus :** Tous les patients (analyse en intention de traiter) et les volontaires sains inclus dans l'étude.
- **Ensemble des sujets inclus dans l'analyse des rythmes circadiens :** Patients inclus ayant pris au moins une fois le médicament testé et ayant au moins une valeur interprétable concernant les critères reliés aux rythmes circadiens avant prise de traitement et après prise de traitement et volontaires sains inclus ayant au moins une valeur interprétable pour les critères reliés aux rythmes circadiens.
- **Ensemble des sujets inclus dans l'analyse de l'efficacité du traitement :** Patients inclus ayant pris au moins une fois le médicament testé et ayant au moins une valeur interprétable avant prise de traitement et après prise de traitement pour n'importe quel critère autre que ceux reliés aux rythmes circadiens.
- **Ensemble de patients inclus dans l'analyse de la sécurité d'emploi du médicament :** Patients inclus ayant pris au moins une fois le médicament testé.

3) Résultats de l'étude :

a) Résultats observés :

Les données de 117 patients présentant un EDM et de 30 volontaires sains étaient disponibles à la fin de cette étude exploratoire afin d'évaluer les rythmes circadiens.

Les patients dépressifs étaient âgés en moyenne de $44,5 \pm 10,8$ ans, 49,6% étaient des hommes et 50,4% des femmes. Les volontaires sains, quant à eux, étaient âgés en moyenne de $41,5 \pm 12,7$ ans, la moitié des sujets étaient des hommes et l'autre moitié des femmes. Concernant ces données démographiques, les volontaires sains étaient donc bien appariés par classes d'âge et par sexe à la population dépressive.

L'étude ne semble pas montrer de différences significatives :

- Au sein de la cohorte de patients dépressifs sur l'effet du traitement par agomélatine sur les rythmes circadiens (comparaison du profil circadien avant et après traitement par agomélatine).
- Entre les cohortes de patients dépressifs et de volontaires sains (comparaison du profil circadien des patients avant traitement par agomélatine à celui des volontaires sains).

Par contre l'efficacité du traitement par agomélatine sur la dépression semble cliniquement pertinente.

➤ **Comparaison des paramètres circadiens des patients dépressifs avant traitement et des volontaires sains :**

La latence moyenne du sommeil, qui correspond au délai entre le moment où le sujet réalise l'action d'éteindre la lumière pour s'endormir et le moment où il s'endort réellement, a tendance à être plus faible chez les volontaires sains que chez les patients dépressifs. L'heure de début du sommeil tendait également à être plus tardive chez les patients dépressifs et la durée moyenne du sommeil tendait à être plus courte chez les patients dépressifs comparés aux volontaires sains. Contrairement à ce qui aurait été attendu la DLMO avait tendance à être plus précoce chez les patients dépressifs comparé aux volontaires sains. Le minimum de température tendait à être observé en moyenne plus tardivement chez les patients dépressifs par rapport aux volontaires sains (*Tableau VI*).¹⁴¹

Tableau VI : Comparaison des paramètres circadiens des patients dépressifs avant traitement et des volontaires sains ¹⁴¹

Comparaison des moyennes des paramètres circadiens des patients dépressifs avant traitement et des volontaires sains		
Paramètres circadien	Patients dépressifs N=117	Volontaires sains N=30
Latence du sommeil	19,95 ± 22,93 min	10,10 ± 6,31 min
Heure de début du sommeil	23h51 ± 1h13	23h42 ± 0h28
Durée du sommeil	373,40 ± 62,35 min soit 6.27 ± 1,04h	396,09 ± 34,29 min Soit 6.60 ± 0,57h
Heure de DLMO	20h58 ± 1h03	21h29 ± 0h37
Heure du minimum de température	4h49 ± 1h50	4h31 ± 1h29

➤ **Evolution des paramètres circadiens chez les patients dépressifs après 6 semaines de traitement par agomélatine :**

Après six semaines de traitement par agomélatine si on se base sur les valeurs moyennes observées, on observe une tendance à une avance de l'heure de DLMO, du minimum et du maximum de température corporelle mais aussi du minimum de la fréquence cardiaque chez les patients dépressifs (*Tableau VII*).

On observe également une tendance à l'amélioration des paramètres du sommeil avec les moyennes de latence du sommeil, de l'heure de début de sommeil, et de la durée du sommeil qui sont améliorées après traitement (*Tableau VII*). Cliniquement ceci est associé à une amélioration du fonctionnement global et journalier et des conditions matinales (tels que la concentration matinale ou encore la performance au travail le matin) chez les patients dépressifs.¹⁴¹

Tableau VII : Evolution des paramètres circadiens chez les patients dépressifs après 6 semaines de traitement par agomélatine ¹⁴¹

Evolution des moyennes des paramètres circadiens chez les patients dépressifs après 6 semaines de traitement par agomélatine (N=117)	
Latence du sommeil	-2,4 ± 24,9 min
Heure de début du sommeil	-0h10 ± 1h00
Durée du sommeil	7.7 +/- 53.6 min
Heure de DLMO	-0h16min ± 0h58min
Heure du minimum de température	-0h38 ± 1h27

➤ **Autres observations :**

Avant prise de traitement, le score moyen de HAM-D17 des patients dépressifs était de 25,2 ± 2,7. Après six semaines de traitement par agomélatine on observe également une amélioration des symptômes dépressifs avec une diminution du score moyen de HAM-D17 de 11,3 +/- 6,9 points soit de 55% par rapport aux scores relevés avant la prise de traitement.

Au cours de l'étude, l'agomélatine a été bien tolérée et les événements indésirables les plus fréquemment reportés sous traitement ont été des maux de tête (10,7%), des rhinopharyngites (5,7%, toutes non reliées au traitement) des diarrhées (2,5%) et des paresthésies (2,5%). Concernant les événements indésirables hépatiques, particulièrement suivi dans le cadre du traitement par agomélatine, un patient a présenté une élévation des transaminases, cet événement a été résolu 49 jours après arrêt du traitement. Aucun événement inattendu n'a été reporté, les événements sont cohérents avec les données déjà présentes dans le RCP de l'agomélatine et ne signalent pas de nouveaux risques.

b) Discussion des résultats :

Les tendances observées dans les résultats sont cohérentes avec les connaissances cliniques actuelles sur l'agomélatine. En effet l'observation d'une tendance à l'avance de phase des rythmes circadiens chez les patients dépressifs traités par agomélatine était attendue. Afin de démontrer des résultats statistiquement significatifs, les tendances

observées au cours de cette étude exploratoire nécessiteraient d'être confirmées par une nouvelle étude incluant un calcul statistique précis du nombre de sujets nécessaire. Sachant que l'agomélatine présente une forte variabilité interindividuelle en terme de pharmacocinétique, un nombre de sujet plus important sera nécessaire afin de démontrer un effet significatif.

Par contre, la valeur moyenne de DLMO plus précoce chez les patients dépressifs avant la prise de traitement par rapport aux volontaires sains est plutôt surprenante. En effet, on se serait attendu à observer une DLMO plus tardive chez les patients dépressifs comparativement aux sujets sains. Ceci semble indiquer que les volontaires sains pourraient avoir une sécrétion de la mélatonine retardée.

Pour confirmer cet élément, il aurait également été intéressant d'observer l'évolution d'un autre rythme circadien : celui du cortisol. Cependant, réaliser une analyse urinaire ou sanguine du cortisol durant la nuit aurait perturbé le sommeil des patients et des volontaires sains et donc ajouté un biais à l'étude.

Avant cette étude, il n'y avait pas de données issues d'étude clinique disponible concernant les rythmes circadiens chez les volontaires sains. Cette étude a par conséquent été réalisée sur 30 volontaires afin d'explorer les rythmes circadiens des volontaires sains et d'obtenir les résultats d'un groupe « contrôle ».

Par définition les volontaires sains sont des individus qui ne souffrent d'aucune pathologie pouvant interférer avec les résultats de l'étude. Dans le cas de cette étude il a été vérifié que les volontaires sains ne présentent pas de troubles dépressifs ou anxieux. Concernant les paramètres du sommeil, il peut être plus difficile d'évaluer et de définir un volontaire sain, néanmoins, pour être recrutés dans l'étude les volontaires sains ne devaient pas présenter de troubles du sommeil (évaluation *via* les échelles PSQI et ESS). Les volontaires sont recrutés dans des centres spécialisés appelés centres de phase I, ils doivent être disponibles le temps de l'étude, ce qui laisse supposer que ce sont des personnes qui ne travaillent pas à ce moment-là et sont donc moins contraintes à des rythmes réguliers de lever et coucher.

Afin de limiter les biais potentiels, plusieurs mesures de minimisation des biais ont été mises en place pour la réalisation de l'étude :

- une lecture centralisé des données des rythmes circadiens (d'actimétrie, de temperature / rythme cardiaque, et de l'analyse de la DLMO) était prévue afin d'harmoniser les données,

- les dosages de la mélatonine et de l'agomélatine (pour les patients traités) des échantillons salivaires étaient réalisés au sein d'un laboratoire d'analyse centralisé toujours afin d'harmoniser les données,
- les analyses des paramètres biologiques (notamment afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'agomélatine) étaient elles aussi conduites au sein d'un autre laboratoire d'analyse centralisé,
- de nombreuses données telles que l'heure réelle de collecte des échantillons salivaires ou l'agenda du sommeil étaient renseignées par les sujets directement sur un e-PRO (par l'application disponible *via* le smartphone fourni aux sujets pour la durée de l'étude), dans le but de limiter les données manquantes,
- les patients dépressifs complétaient seuls et avant de voir leur médecin certains auto-questionnaires d'évaluation directement sur l'e-PRO, on peut imaginer que ceci peut limiter le biais qui peut être causé par l'effet « prise en charge du médecin »,
- une procédure interne de revue des cas patients était effectuée, le recrutement de patients dépressifs bien caractérisés étant crucial afin de limiter les biais et d'obtenir des résultats valides,
- les évaluateurs qui sont en charge de compléter les échelles d'évaluation étaient obligés de participer à des sessions de formation durant lesquelles les règles de cotation sont rappelées. Les échelles doivent ensuite être renseignées par le même évaluateur tout au long de l'étude encore afin de s'assurer de l'harmonisation des données.

Néanmoins, cette étude des rythmes circadiens s'est heurtée à des problèmes méthodologiques en raison de la difficulté à établir des groupes homogènes de patients ou de volontaires qui présenteraient des habitudes de vie comparables en ce qui concerne le sommeil, les horaires de travail et d'activités, voire ceux des repas, sachant que ces facteurs influencent l'expression des rythmes circadiens. Afin de minimiser ce biais, les patients ont été recrutés dans 3 pays (Allemagne, Autriche et Pologne) supposé avoir des habitudes de vie relativement similaires. Les volontaires sains ont quant à eux été recrutés en Allemagne

car un plus grand nombre de patients avaient été recrutés en Allemagne. On peut supposer que les groupes auraient été plus hétérogènes en terme de rythme de vie si un pays comme l'Espagne ou la Suède avait participé à l'étude.

Dans cette étude exploratoire, toutes les conditions n'étaient pas suffisamment fixées pour éviter certains biais. En effet, l'étude étant conduite en ambulatoire pour les patients et les volontaires sains (excepté une courte période d'hospitalisation pour les volontaires sains) il est difficile de fixer tous les paramètres. Comme détaillé dans cette thèse, les rythmes circadiens peuvent être influencé par de nombreux facteurs externes tels que par exemple les rythmes sociaux (comme l'heure des repas par exemple), l'activité physique ou encore l'exposition à la lumière. Il semble également difficile d'homogénéiser ces facteurs externes qui sont donc très différents d'un volontaire sain ou d'un patient à l'autre. Afin d'étudier avec précision les rythmes internes, il serait nécessaire de mettre en place des mesures pour limiter l'impact des facteurs externes. Cependant, ces mesures (par exemple une hospitalisation durant toute la durée de l'étude) peuvent avoir un impact sur un autre facteur crucial mesuré durant cette étude, à savoir la dépression.

Cette expérience m'a permis de me rendre compte de la complexité du suivi d'une étude clinique (particulièrement dans le domaine de la dépression et de l'évaluation des rythmes circadiens), processus nécessitant la participation d'un grand nombre de collaborateurs, une excellente organisation, une logistique adéquate et une anticipation constante des tâches à venir. J'ai également constaté que l'exercice de ces métiers impose un grand sens relationnel, une grande rigueur, ainsi qu'une bonne maîtrise des sujets scientifiques et du langage médical associé.

CONCLUSION

Comme décrit dans cette thèse, on observe une dérégulation de nombreux rythmes circadiens tels que ceux du sommeil, de l'humeur, de la sécrétion de mélatonine et du cortisol, de la température corporelle ou encore des monoamines lors d'un EDM. Fondée sur l'observation des perturbations de ces rythmes, différentes théories ont été proposées : la théorie des décalages de phase, la diminution de l'amplitude des rythmes, l'hypothèse des défauts de couplage avec les synchroniseurs sociaux, ou encore la théorie génétique.

La sévérité de la dépression serait corrélée au niveau de la désynchronisation de l'horloge circadienne et lors de l'amélioration de la dépression, une normalisation des rythmes est décrite. Les perturbations des rythmes circadiens pourraient donc témoigner de la présence de l'EDM, en prédire l'apparition ou les rechutes.

Les données présentées dans cette thèse soulignent la complexité de la relation entre la dépression et le système qui régule et orchestre les processus circadiens. La désynchronisation circadienne fait partie intégrante des mécanismes de la dépression mais nous ne savons pas (encore) si cette désynchronisation est cause ou conséquence de la dépression. Quoi qu'il en soit, la dépression n'est pas que la conséquence d'un simple polymorphisme génétique, d'une anomalie au niveau des neurotransmetteurs ou d'une exposition environnementale. Mais il s'agit d'une interaction complexe et multifactorielle qui conduit au développement des symptômes dépressifs chez les individus les plus vulnérables.

La relation complexe entre les perturbations de l'horloge biologique et l'incidence des symptômes dépressifs est loin d'être comprise. Mais comme souligné dans cette thèse, le système circadien est une cible essentielle dans le traitement de la dépression. L'agomélatine est un antidépresseur qui se différencie des autres antidépresseurs sur le marché de par ses propriétés chronobiologiques issues de son profil pharmacologique innovant : agoniste mélatoninergique et antagoniste sérotoninergique.

Au cours de l'étude exploratoire CL3-20098-080 menée par les Laboratoires Servier dans le cadre de l'évaluation des effets de l'agomélatine sur les rythmes circadiens chez les patients présentant un EDM nous avons observé une tendance à l'avance de phase des rythmes circadiens chez les patients dépressifs traités par agomélatine. Après six semaines de traitement, nous avons également observé une amélioration des symptômes dépressifs des patients.

Un groupe de volontaires sains appariés par classes d'âge et par sexe à la population dépressive était inclus dans une cohorte spécifique afin de définir les paramètres circadiens d'un groupe « contrôle » sans traitement. Il est surprenant d'observer une valeur moyenne de DLMO plus précoce chez les patients dépressifs avant la prise de traitement comparativement à ces volontaires sains. Ceci semble indiquer que les volontaires sains inclus dans cette étude pourraient avoir une sécrétion de la mélatonine retardée.

Cette étude exploratoire permet de constater la complexité de la mise en place d'une étude évaluant les rythmes circadiens mais aussi la difficulté de constituer un groupe de témoin. Afin d'étudier avec précision les rythmes internes, il est nécessaire de mettre en place des mesures pour limiter l'impact des facteurs externes. Cependant, ces mesures elles-mêmes peuvent avoir un impact sur la dépression.

Malgré ces difficultés, la conduite de nouvelles études cliniques sera indispensable afin d'élucider l'étiologie et la pathogenèse de la dépression dans le contexte des théories chronobiologiques.

La biologie circadienne est un domaine de recherche vaste et très dynamique pour l'amélioration de la santé et du bien-être. Ci-dessous sont présentés deux exemples :

- La chronopharmacologie : les différents tissus du corps humains ayant chacun leur propre horloge circadienne, un médicament administré aux mêmes doses à différents moments de la journée peut induire des effets différents. Il serait ainsi possible d'identifier des horaires d'administration optimaux afin d'aboutir à une tolérance maximale et un minimum d'effets indésirables. Ce concept est notamment utilisé en cancérologie, le fluorouracile utilisé dans le traitement de cancers digestifs étant 5 fois moins toxique lorsqu'il est administré vers quatre heures du matin comparativement à une administration à quatre heures de l'après-midi.¹⁴²
- La longévité : une étude préclinique sur les microcèbes au cours de laquelle a été créée artificiellement une année de huit mois simplement en modifiant l'éclairage a permis d'évaluer l'effet de l'augmentation du tempo qui rythme l'organisme sur les animaux. Durant cette étude des signes précoces de vieillissement (poils blanchis, reproduction arrêtée, performances motrices altérées) et un décès précoce ont été observés.¹⁴³ En se basant sur cette étude il est ainsi possible d'imaginer qu'en dérégulant nos horloges biologiques dans l'autre sens (plus précisément en ralentissant le tempo qui

rythme l'organisme), nous pourrions potentiellement allonger la durée de nos vies...

Bibliographie

1. Kronfeld-Schor, N. & Einat, H. Circadian rhythms and depression: human psychopathology and animal models. *Neuropharmacology* **62**, 101–114 (2012).
2. Souète, E., Salvati, E. & Darcourt, G. Chronoendocrinologie de la dépression. (1987).
3. Kassebaum, N. J. *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* **388**, 1603–1658 (2016).
4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond. Engl.* **388**, 1545–1602 (2016).
5. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders - Global Health Estimates.* (2017).
6. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. *Anadep, la plus vaste enquête grand public sur la dépression en France.* (2009).
7. INSERM - Dépression. Available at: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/depression>. (Accessed: 1st January 2018)
8. Barnay, T. & Defebvre, E. Troubles mentaux: quelles conséquences sur le maintien dans l'emploi? (2014).
9. INPES - Observatoire national du suicide. Available at: http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/sante_mentale/observatoire_national_suicide.e.asp. (Accessed: 1st January 2018)
10. Dhar, A. K. & Barton, D. A. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Mol. Psychiatry* **33** (2016).
11. Belmaker, R. H. & Agam, G. Major Depressive Disorder. *N. Engl. J. Med.* **358**,

55–68 (2008).

12. Hasler, G. Pathophysiology of Depression: Do We Have Any Solid Evidence of Interest to Clinicians? *World Psychiatry* **9**, 155–161 (2010).
13. Coppen, A. The Biochemistry of Affective Disorders. *Br. J. Psychiatry* **113**, 1237–1264 (1967).
14. Van Praag HM & Korf J. Cerebral monoamines and depression: An investigation with the probenecid technique. *Arch. Gen. Psychiatry* **28**, 827–831 (1973).
15. Freis, E. D. Mental Depression in Hypertensive Patients Treated for Long Periods with Large Doses of Reserpine. *N. Engl. J. Med.* **251**, 1006–1008 (1954).
16. Ruhé, H. G., Mason, N. S. & Schene, A. H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol. Psychiatry* **12**, 331–359 (2007).
17. Landry, Y. & Gies, . P., Pharmacologie, Des cibles vers l'indication thérapeutique, 2ème édition, Dunod Ed. Paris France, 2009, 529 p.
18. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T & et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch. Gen. Psychiatry* **61**, 765–773 (2004).
19. Drevets, W. C. *et al.* Pet imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol. Psychiatry* **46**, 1375–1387 (1999).
20. Berman, R. M. *et al.* Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 395–403 (1999).
21. Pandey, G. N. & Dwivedi, Y. Noradrenergic Function in Suicide. *Arch. Suicide Res.* **11**, 235–246 (2007).
22. Charney, D. S. & Manji, H. K. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci Stke* **225**, 1–11 (2004).

23. Nutt, D. J. *et al.* Consensus Statement and Research Needs: The Role of Dopamine and Norepinephrine in Depression and Antidepressant Treatment. *J. Clin. Psychiatry* **67**, 46–49 (2006).
24. Goldberg, J. F., Burdick, K. E. & Endick, C. J. Preliminary Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pramipexole Added to Mood Stabilizers for Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Am. J. Psychiatry* **161**, 564–566 (2004).
25. Lambert, G., Johansson, M., Agren, H. & Friberg, P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* **57**, 787–793 (2000).
26. Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **157**, 1552–1562 (2000).
27. Levinson, D. F. The Genetics of Depression: A Review. *Biol. Psychiatry* **60**, 84–92 (2006).
28. Caspi, A. *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* **301**, 386–389 (2003).
29. Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. & Sen, S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch. Gen. Psychiatry* **68**, 444–454 (2011).
30. Dowlati, Y. *et al.* A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol. Psychiatry* **67**, 446–457 (2010).
31. Lindqvist, D. *et al.* Interleukin-6 Is Elevated in the Cerebrospinal Fluid of Suicide Attempters and Related to Symptom Severity. *Biol. Psychiatry* **66**, 287–292 (2009).
32. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. & Kelley, K. W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 46–56 (2008).
33. Katon, W., Lin, E. H. B. & Kroenke, K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen.*

Hosp. Psychiatry **29**, 147–155 (2007).

34. Loftis, J. M. *et al.* Vulnerability to somatic symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: A 16-week prospective study. *J. Psychosom. Res.* **74**, 57–63 (2013).

35. Pariante, C. M. & Lightman, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* **31**, 464–468 (2008).

36. Maheu, F. S. & Lupien, S. J. La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable? *médecine/sciences* **19**, 118–124 (2003).

37. Yuluğ, B., Ozan, E., Gönül, A. S. & Kilic, E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Res. Bull.* **78**, 267–269 (2009).

38. WHO - International Classification of Diseases (ICD). *World Health Organization* Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. (Accessed: 1st January 2018)

39. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, Elsevier Masson Ed. Issy-les-Moulineaux France. 2015, 1176 p.

40. Addington, D., Addington, J. & Maticka-Tyndale, E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *Br. J. Psychiatry* **163**, 39–44 (1993).

41. Bourque, P., Blanchard, L. & Vézina, . Étude psychométrique de l'Échelle de dépression gériatrique. *Can. J. Aging Rev. Can. Vieil.* **9**, 348–355 (1990).

42. European Medicines Agency. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression.* (2013).

43. Montgomery, S. A. & Asberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* **134**, 382–389 (1979).

44. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **23**, 56–62 (1960).

45. Padhi, A. & Fineberg, N., Clinical Global Impression Scales in Encyclopedia of

Psychopharmacology, Springer Ed. Berlin Heidelberg Germany 2010, 303 p.

46. Beck, A. T., Steer, R. A. & Carbin, M. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* **8**, 77–100 (1988).
47. Sheehan, K. H. & Sheehan, D. V. Assessing treatment effects in clinical trials with the Discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **23**, 70–83 (2008).
48. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **67**, 361–370 (1983).
49. OMS - Antidépresseurs dans le traitement des adultes souffrant de dépression. WHO Available at: http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/depression/q1/fr/. (Accessed: 1st January 2018)
50. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte.* (2006).
51. Haute Autorité de Santé. *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours.* (2017).
52. Corruble, E., Les antidépresseurs, Lavoisier Ed. Cachan France, 2013, 432 p.
53. Collectif, Dictionnaire VIDAL 2018, Vidal Ed. Issy-les-Moulineaux France, 2018, 3648 p.
54. Amitriptyline. Available at: <http://dictionnaire.acadpharm.org>. (Accessed: 18th February 2018)
55. Iproniazide. Available at: <http://dictionnaire.acadpharm.org>. (Accessed: 18th February 2018)
56. Escitalopram. Available at: <http://dictionnaire.acadpharm.org>. (Accessed: 18th February 2018)
57. Agomelatine. Available at: <http://dictionnaire.acadpharm.org>. (Accessed: 18th

February 2018)

58. Baubet, T. & Peronne, E. Le syndrome sérotoninergique: Revue critique de la littérature. *Rev. Médecine Interne* **18**, 380–387 (1997).
59. Kennedy, S. H. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* **61**, 540–560 (2016).
60. Cleare, A. *et al.* Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **29**, 459–525 (2015).
61. National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in adults: recognition and management - Guidance and guidelines.* (2009).
62. Haute Autorité de Santé. *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours Prise en charge thérapeutique et suivi. Méthode Recommandation pour la pratique clinique.* (2017).
63. OMS - Traitement psychologique bref et structuré pour les adultes dépressifs. *WHO* Available at: http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/depression/q3/fr/. (Accessed: 1st January 2018)
64. Benadhira, R., Bouaziz, N., Sidhoumi, D., Derouiche, S. & Januel, D. Stimulation cérébrale en psychiatrie : situation actuelle et perspectives. *Inf. Psychiatr.* **me 87**, 705–713 (2011).
65. Fosse, R. & Read, J. Electroconvulsive Treatment: Hypotheses about Mechanisms of Action. *Front. Psychiatry* **4**, 94 (2013).
66. Kleitman, N., *Sleep and Wakefulness*, Midway Reprint Ed., 1987, 560 p.
67. Aschoff, J. Circadian rhythms in man. *Science* **148**, 1427–1432 (1965).
68. Dardente, H. & Cermakian, N. Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge

circadienne composée. *médecine/sciences* **21**, 66–72 (2005).

69. Bellivier, F. Biologie et génétique des rythmes circadiens. *L'Encéphale* **35**, S53–S57 (2009).

70. Bunney, J. N. & Potkin, S. G. Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *Br. Med. Bull.* **86**, 23–32 (2008).

71. McClung, C. A. Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders. *Pharmacol. Ther.* **114**, 222–232 (2007).

72. Challamel, M.-J. *et al.* Rythmes de l'enfant: de l'horloge biologique aux rythmes scolaires. (Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 2001).

73. Claustrat, B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil* **6**, 12–24 (2009).

74. Arendt, J. & Skene, D. J. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* **9**, 25–39 (2005).

75. Louiset, E. Perturbation du rythme circadien du cortisol. *Corresp. En Métabolisme Horm. Diabète Nutr.* **13**, 115–119 (2009).

76. Haffen, E. Mesure des rythmes circadiens. *L'Encéphale* **35**, S63–S67 (2009).

77. Refinetti, R. & Menaker, M. The circadian rhythm of body temperature. *Physiol. Behav.* **51**, 613–637 (1992).

78. I. Birden. Le petit matin, une période à risque: implications dans le traitement de l'HTA. *Realites Cardiol.* 63–64 (2010).

79. Monteleone, P., Martiadis, V. & Maj, M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 1569–1574 (2011).

80. Salgado-Delgado, R., Tapia Osorio, A., Saderi, N. & Escobar, C. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depress. Res. Treat.* **2011**, 1–9 (2011).

81. Courtet, P. & Olié, E. Circadian dimension and severity of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **22 Suppl 3**, S476-481 (2012).
82. Lam, R. W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **21**, 25–29 (2006).
83. le sommeil - L'Université Paris Descartes. (2012).
84. Trémine, T. Dépression et rythmes circadiens: Symposium Euthérapie, XXVI Journées de l'Information Psychiatrique Marseille, 13 octobre 2006. *Inf. Psychiatr.* **83**, 63 (2007).
85. Kupfer, D. J. *et al.* Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiatry* **138**, 429–434 (1981).
86. Wehr, T. A., F. K. Goodwin, *Circadian Rhythms in Psychiatry*, The Boxwood Press Ed. Pacific Grove California, 1983, 270 p.
87. Bryden, G. & Holdstock, T. L. Effects of Night Duty on Sleep Patterns of Nurses. *Psychophysiology* **10**, 36–42 (1973).
88. Evans, J. I., Christie, G. A., Lewis, S. A., Daly, J. & Moore-Robinson, M. Sleep and time zone changes. A study in acute sleep reversal. *Arch. Neurol.* **26**, 36–48 (1972).
89. Golder, S. A. & Macy, M. W. Diurnal and seasonal mood vary with work, sleep, and daylength across diverse cultures. *Science* **333**, 1878–1881 (2011).
90. Murray, G. Diurnal mood variation in depression: A signal of disturbed circadian function? *J. Affect. Disord.* **102**, 47–53 (2007).
91. Lucas, C. Troubles dépressifs et rythmes circadiens dans les pathologies neurologiques. **14**, 544–559 (2011).
92. Horne, J. A. & Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* **4**, 97–110 (1976).
93. Hasler, B. P., Allen, J. J. B., Sbarra, D. A., Bootzin, R. R. & Bernert, R. A.

Morningness–eveningness and depression: Preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry Res.* **176**, 166–173 (2010).

94. Corruble, E. *et al.* Morningness–eveningness and treatment response in major depressive disorder. *Chronobiol. Int.* **31**, 283–289 (2014).

95. Drennan, M. D., Klauber, M. R., Kripke, D. F. & Goyette, L. M. The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. *J. Affect. Disord.* **23**, 93–98 (1991).

96. Chelminski, I., Ferraro, F. R., Petros, T. V. & Plaud, J. J. An analysis of the ‘eveningness-morningness’ dimension in ‘depressive’ college students. *J. Affect. Disord.* **52**, 19–29 (1999).

97. Souète, E. *et al.* 24-hour profile of plasma norepinephrine in affective disorders. *Neuropsychobiology* **16**, 1–8 (1986).

98. Kennedy, J. S. *et al.* Serial cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxy indoleacetic acid concentrations in healthy human subjects. *Life Sci.* **71**, 1703–1715 (2002).

99. Haffen, E. & Sechter, D. Perturbations des rythmes biologiques et troubles de l’humeur. *L’Encéphale* **32**, 795–801 (2006).

100. Touitou, Y., Bogdan, A., Lévi, F., Benavides, M. & Auzéby, A. Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients: relationships with tumour marker antigens. *Br. J. Cancer* **74**, 1248–1252 (1996).

101. Emens, J., Lewy, A., Kinzie, J. M., Arntz, D. & Rough, J. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* **168**, 259–261 (2009).

102. Lewy, A. J. Depressive disorders may more commonly be related to circadian phase delays rather than advances: time will tell. *Sleep Med.* **11**, 117–118 (2010).

103. Souète, E. *et al.* Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res.* **28**, 263–278 (1989).

104. Olié, E. & Courtet, P. Major depressive disorder: factors of risk, vulnerability and protection. *L'Encephale* **36 Suppl 5**, 117–122 (2010).
105. Bunney, B. G. *et al.* Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* **20**, 48–55 (2015).
106. Karatsoreos, I. N. Links between Circadian Rhythms and Psychiatric Disease. *Front. Behav. Neurosci.* **8**, 162 (2014).
107. Wirz-Justice, A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* **5**, 315–325 (2003).
108. Azorin, J. M. & Kaladjian, A. Dépression et rythmes circadiens. *L'Encéphale* **35**, 68–71 (2009).
109. Rosen, L. N. *et al.* Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res.* **31**, 131–144 (1990).
110. Monteleone, P. & Maj, M. The circadian basis of mood disorders: Recent developments and treatment implications. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **18**, 701–711 (2008).
111. Lewy, A. J., Lefler, B. J., Emens, J. S. & Bauer, V. K. The circadian basis of winter depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 7414–7419 (2006).
112. Wirz-Justice, A. Biological Rhythms and Depression: Treatment Opportunities. (2008).
113. Dallaspezia, S., Suzuki, M. & Benedetti, F. Chronobiological Therapy for Mood Disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* **17**, 1–11 (2015).
114. Lam, R. W., Goldner, E. M., Solyom, L. & Remick, R. A. A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry* **151**, 744–750 (1994).
115. Even, C., Schröder, C. M., Friedman, S. & Rouillon, F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: A systematic review. *J. Affect. Disord.* **108**, 11–23 (2008).
116. Benedetti, F. *et al.* Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **64**, 648–653 (2003).

117. Martiny, K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr. Scand.* **110**, 7–28 (2004).
118. Wirz-Justice, A. *et al.* 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J. Affect. Disord.* **37**, 109–120 (1996).
119. 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.* **144**, 28–33 (2013).
120. Dopierała, E. & Rybakowski, . Sleep deprivation as a method of chronotherapy in the treatment of depression. *Psychiatr. Pol.* **49**, 423–433 (2015).
121. Frank, E., *Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy.* Guilford Press Ed. New York NY, 2007, 212 p.
122. Bottai, T. *et al.* Thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux (TIPARS): du concept anglo-saxon à l'expérience française. *L'Encéphale* **36**, 206–217 (2011).
123. Pickard, G. E. & Rea, M. A. Serotonergic innervation of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and photic regulation of circadian rhythms. *Biol. Cell* **89**, 513–523 (1997).
124. Sprouse, J., Braselton, J. & Reynolds, L. Fluoxetine Modulates the Circadian Biological Clock via Phase Advances of Suprachiasmatic Nucleus Neuronal Firing. *Biol. Psychiatry* **60**, 896–899 (2006).
125. R. Ahmed, M. Akhisaroglu & M. Kutuncu. Effect of fluoxetine and cocaine on the expression of clock genes in the mouse hippocampus and striatum. *Neuroscience* **134**, 1309–1316 (2005).
126. Philipp, M. & Marneros, A. Chronobiology and its implications for pharmacotherapy of endogenous depression. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* **11**, 235–240 (1978).
127. Nagayama, H., Nagano, K., Ikezaki, A. & Tashiro, T. Double-blind study of the chronopharmacotherapy of depression. *Chronobiol. Int.* **8**, 203–209 (1991).

128. Kulikov, A., Mormède, P. & Chaouloff, F. Effects of adrenalectomy and corticosterone replacement on diurnal [3H]citalopram binding in rat midbrain. *Neurosci. Lett.* **222**, 127–131 (1997).
129. Quera-Salva, S. H. and M.-A. Implication of Circadian Rhythms and Melatonin in Major Depressive Disorder: The Evidence Base for New Antidepressant Treatment. *Curr. Psychiatry Rev.* **10**, 223–234 (2014).
130. de Bodinat, C. *et al.* Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **9**, 628–642 (2010).
131. European Medicines Agency. *EPAR summary for the public: Agomelatine.* (2017).
132. Taylor, D., Sparshatt, A., Varma, S. & Olofinjana, O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* **348**, 1–19 (2014).
133. Kräuchi, K., Cajochen, C., Möri, D., Graw, P. & Wirz-Justice, A. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am. J. Physiol.* **272**, 1178–1188 (1997).
134. Pandi-Perumal, S. R. *et al.* Bidirectional communication between sleep and circadian rhythms and its implications for depression: lessons from agomelatine. *Prog. Neurobiol.* **88**, 264–271 (2009).
135. Leproult, R., Van Onderbergen, A., L'hermite-Balériaux, M., Van Cauter, E. & Copinschi, G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **63**, 298–304 (2005).
136. Quera Salva, M.-A. *et al.* Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **10**, 691–696 (2007).
137. Quera-Salva, M.-A. *et al.* Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder

patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **26**, 252–262 (2011).

138. Kasper, S. *et al.* Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J. Clin. Psychiatry* **71**, 109–120 (2010).

139. Pandi-Perumal, S. R. *et al.* Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **31**, 1–11 (2007).

140. Surrall, K. *et al.* Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin. *J. Pharm. Pharmacol.* **39**, 840–843 (1987).

141. Hajak G, Landowski J., Marx U. & Olivier V. Effect of agomelatine on circadian rhythms in outpatients suffering from Major Depressive Disorder over 6 weeks. *30th Congr. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. Suppl 4*, 849 (2017).

142. Chronobiologie. *Inserm* Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie>. (Accessed: 25th February 2018)

143. Perret, M. Change in photoperiodic cycle affects life span in a prosimian primate (*Microcebus murinus*). *J. Biol. Rhythms* **12**, 136–145 (1997).

Glossaire

Acrophase	Sommet, pic ou zénith, correspond à l'emplacement de la valeur maximale de la variable dans l'échelle de temps.
Actimètre	Appareil qui se porte au poignet, mesure et enregistre tous les mouvements du sujet qui le porte.
Actogramme	Tracé obtenu par l'actimètre, présente les mouvements du sujet.
Batyphase	Creux ou nadir, correspond à l'emplacement de la valeur minimale de la variable dans l'échelle de temps.
Chronobiologie	Etude des rythmes biologiques et des conséquences de leur perturbation.
Chronothérapies	Méthodes non médicamenteuses basées sur la chronobiologie.
Chronotype	Tendance d'un individu à être du matin ou du soir.
Cohorte	Groupe de personnes suivies dans le temps.
Comorbidité	Pathologie qui s'ajoute à la pathologie initiale.
Cytokine	Substance élaborée par le système immunitaire régulant l'activité des cellules.
Electroencéphalogramme	Tracé obtenu par mesure de l'activité électrique du cerveau.

Hypnogramme	Tracé obtenu par électro-encéphalographie, représente les différentes phases de sommeil et de veille d'un individu.
Marqueur sérique	Substance présente dans le sang dont la concentration reflète une situation physiologique ou pathologiques.
Neuroticisme	Trait de la personnalité, décrit les personnes qui ont tendance à éprouver de manière durable des états émotionnels négatifs, tels que la colère, l'anxiété ou la dépression.
Placebo	Substance sans principe actif mais qui peut agir par un mécanisme psychologique sur un sujet croyant prendre une substance thérapeutique.
Polymorphisme génétique	Présence d'au moins deux variantes alléliques d'un gène.
Zeitgebers	Nom d'origine allemande. Synchroniseurs ou donneur de temps, se dit des facteurs environnementaux qui aident à réguler l'horloge circadienne.
Zeitstörers	Nom d'origine allemande. Désynchroniseurs, se dit des facteurs environnementaux qui dérégulent l'horloge circadienne.

Annexes

Annexe 1 : Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression	113
Annexe 2 : Echelle de dépression de Hamilton.....	116
Annexe 3 : Echelle d'impression globale clinique	119
Annexe 4 : Inventaire de dépression de Beck	120
Annexe 5 : Echelle d'incapacité de Sheehan	121
Annexe 6 : Echelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression.....	122
Annexe 7 : Questionnaire de matinalité-vespéralité de Horne et Östberg	123
Annexe 8 : RCP de l'agomélatine	128
Annexe 9 : Index de qualité du sommeil de Pittsburgh	144
Annexe 10 : Echelle de somnolence d'Epworth	147
Annexe 11 : Echelle Mini Mental State Examination	148

Annexe 1 : Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression

ECHELLE DE DEPRESSION DE MONTGOMERY ET ASBERG (MADRS)

I. TRISTESSE APPARENTE

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.

Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

II. TRISTESSE EXPRIMEE

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle, en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures.
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

III. TENSION INTERIEURE

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée le degré de réassurance nécessaire.

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

ECHELLE DE DEPRESSION DE MONTGOMERY ET ÅSBERG (M.A.D.R.S)

(suite)

IV. REDUCTION DE SOMMEIL

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

V. REDUCTION DE L'APPETIT

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.

Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

VI. DIFFICULTE DE CONCENTRATION

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer.

Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- 0 Pas de difficultés de concentration.
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 5
- 6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

VII. LASSITUDE

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

ECHELLE DE DEPRESSION DE MONTGOMERY ET ÅSBERG (M.A.D.R.S)

(suite)

VIII. INCAPACITE A RESENTIR

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir.

La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiments pour les amis et les connaissances.
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

IX. PENSEES PESSIMISTES

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords et de ruine.

- 0 Pas de pensée pessimiste.
- 1
- 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
- 3
- 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- 5
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

X. IDEES DE SUICIDE

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide.

Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- 1
- 2 Fatigué de la vie. Idées de suicide seulement passagères.
- 3
- 4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.
- 5
- 6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

SCORE TOTAL :|_|_|

Annexe 2 : Echelle de dépression de Hamilton

ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON (HAM-D-17)

Pour chacun des 17 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante.

1. Humeur dépressive :

(tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation).

- 0 Absent.
- 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement; par ex par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.
- 4 Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2. Sentiments de culpabilité :

- 0 Absent
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirante de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3. Suicide :

- 0 Absent.
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou geste de suicide.
- 4 Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

4. Insomnie de début de la nuit :

- 0 Pas de difficulté à s'endormir.
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5. Insomnie du milieu de la nuit :

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit - sauf si c'est pour uriner).

6. Insomnie du matin :

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

HAMD – 17

7. Travail et activités :

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital: coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aide aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.
A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

8. Ralentissement :

(lenteur de la pensée et du langage; baisse de la faculté de concentration; baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensée normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9. Agitation :

- 0 Aucune.
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10. Anxiété psychique :

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.

11. Anxiété somatique :

Concomitants physiques de l'anxiété tels que :

Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations),

Cardiovasculaires (palpitations, céphalées),

Respiratoires (hyperventilation, soupirs),

Pollakiurie

Transpiration

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

HAMD - 17

12. Symptômes somatiques gastro-intestinaux :

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

13. Symptômes somatiques généraux :

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

14. Symptômes génitaux :

Symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels.

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15. Hypochondrie :

- 0 Absente.
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.

16. Perte de poids (Coter soit A, soit B) :

A. (D'après les dires du malade)

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées).

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17. Prise de conscience :

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

Score total :

Annexe 3 : Echelle d'impression globale clinique

ECHELLE D'IMPRESSIION GLOBALE CLINIQUE (CGI)

Lors de la première passation, on cote 0 aux questions 2 et 3.

Cocher la case correspondante

1. Gravité de la maladie

Compte-tenu de votre expérience clinique de ce type de malade, comment estimez-vous la gravité de l'affection ces derniers jours ?

- 0 Inappréciable.
- 1 Pas / plus malade.
- 2 A la limite.
- 3 Légèrement malade.
- 4 Modérément malade.
- 5 Manifestement malade.
- 6 Gravement malade.
- 7 Extrêmement malade.

2. Evolution globale

Cotez le changement par rapport au début de l'étude qu'il soit totalement dû ou non, selon vous, au traitement.

- 0 Inappréciable.
- 1 Considérablement amélioré.
- 2 Manifestement amélioré.
- 3 Peu amélioré.
- 4 Inchangé.
- 5 Légèrement aggravé.
- 6 Manifestement aggravé.
- 7 Considérablement aggravé.

3. Index thérapeutique

Ici, limitez exclusivement votre évaluation aux effets que vous imputez au traitement étudié.

3.1 Effet thérapeutique ces derniers jours

- 0 Inappréciable.
- 1 Excellent : disparition totale ou presque de tous les symptômes.
- 2 Bon : nette amélioration ; disparition incomplète des symptômes.
- 3 Médiocre : amélioration insuffisante, nécessitant la poursuite du traitement.
- 4 Effet thérapeutique nul ou aggravation.

3.2 Effets indésirables ces derniers jours

- 0 Inappréciable.
- 1 Nuls.
- 2 Peu marqués.
- 3 Importants.
- 4 Annulant le bénéfice thérapeutique.

Annexe 4 : Inventaire de dépression de Beck

INVENTAIRE DE DEPRESSION DE BECK (BDI)

Instructions

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état **actuel**.

Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.

A. Je ne me sens pas triste.	0	F. Je ne suis pas déçu par moi-même.	0
Je me sens cafardeux ou triste.	1	Je suis déçu par moi-même.	1
Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir.	2	Je me dégoûte moi-même.	2
Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter.	3	Je me hais.	3
B. Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir.	0	G. Je ne pense pas à me faire du mal.	0
J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.	1	Je pense que la mort me libérerait.	1
Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.	2	J'ai des plans précis pour me suicider.	2
Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.	3	Si je le pouvais, je me tuerais.	3
C. Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie.	0	H. Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.	0
J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.	1	Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	1
Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs.	2	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux.	2
J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants).	3	J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.	3
D. Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.	0	I. Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.	0
Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.	1	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	1
Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.	2	J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.	2
Je suis mécontent de tout.	3	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.	3
E. Je ne me sens pas coupable.	0	J. Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.	0
Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.	1	J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.	1
Je me sens coupable.	2	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux.	2
Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien.	3	J'ai l'impression d'être laid et repoussant.	3
		K. Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	0
		Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	1
		Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.	2
		Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
		L. Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.	0
		Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.	1
		Faire quoi que ce soit me fatigue.	2
		Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
		M. Mon appétit est toujours aussi bon.	0
		Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.	1
		Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.	2
		Je n'ai plus du tout d'appétit.	3

Annexe 5 : Echelle d'incapacité de Sheehan

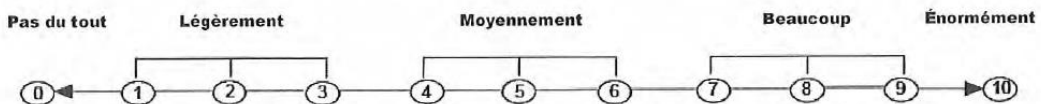
QUESTIONNAIRE DE DAVID SHEEHAN COURTE EVALUATION PAR LE PATIENT DE SON INCAPACITE (SDS)

Instructions:

les questions suivantes font référence à la semaine qui vient de s'écouler.
Veuillez entourer UNE SEULE réponse pour chaque question.

TRAVAIL* / ÉTUDES

Vos symptômes ont perturbé votre travail / vos études :

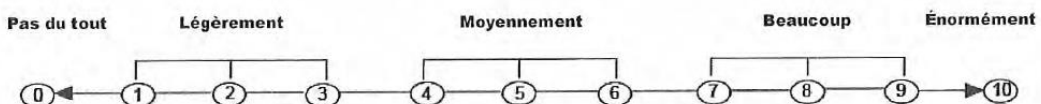


Je n'ai pas travaillé ou étudié du tout au cours de la semaine passée **pour des raisons non liées à mon problème.**

*«Travail » comprend le travail rémunéré, le bénévolat et la formation. Si vos symptômes ont interféré avec votre capacité à trouver ou à garder un emploi ou s'ils ont contribué d'une quelconque façon au fait que vous ne travaillez pas actuellement, vous devez encercler un chiffre en réponse à cette déclaration.

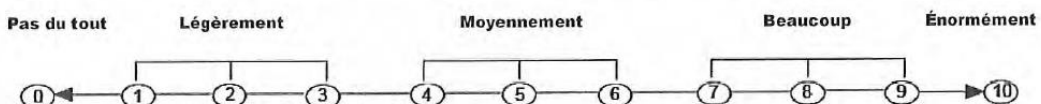
VIE SOCIALE

Vos symptômes ont perturbé votre vie sociale / vos loisirs :



VIE FAMILIALE / TÂCHES DOMESTIQUES

Vos symptômes ont perturbé votre vie familiale / vos tâches domestiques :



Annexe 6 : Echelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression

ECHELLE D'ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ET DE LA DÉPRESSION (HADS)

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il ou elle pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres. Lisez chaque série de questions et cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire ; votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

A	D			A	D
		Je me sens tendu ou énervé		J'ai l'impression de fonctionner au ralenti	
③		La plupart du temps		Presque toujours	③
②		Souvent		Très souvent	②
①		De temps en temps		Parfois	①
①		Jamais		Jamais	①
①					①
①		Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois		J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué	
①		Oui, tout autant		Jamais	①
①		Pas autant		Parfois	①
②		Un peu seulement		Assez souvent	②
②		Presque plus		Très souvent	③
③					③
		J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait		Je ne m'intéresse plus à mon apparence	
③		Oui, très nettement		Plus du tout	③
②		Oui, mais ce n'est pas trop grave		Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais	②
①		Un peu, mais cela ne m'inquiète pas		Il se peut que je n'y fasse plus autant attention	①
①				J'y prête autant d'attention que par le passé	①
①					①
①		Je ris facilement et vois le bon côté des choses		J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place	
①		Autant que par le passé		Oui, c'est tout-à-fait le cas	③
①		Plus autant qu'avant		Un peu	②
②		Vraiment moins qu'avant		Pas tellement	①
②		Plus du tout		Pas du tout	①
③					①
		Je me fais du souci		Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses	
③		Très souvent		Autant qu'avant	①
②		Assez souvent		Un peu moins qu'avant	②
①		Occasionnellement		Bien moins qu'avant	②
①		Très occasionnellement		Presque jamais	③
①					③
①		Je suis de bonne humeur		J'éprouve des sensations soudaines de panique	
③		Jamais		Vraiment très souvent	③
②		Rarement		Assez souvent	②
①		Assez souvent		Pas très souvent	①
①		La plupart du temps		Jamais	①
①					①
①		Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté		Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision	
①		Oui, quoi qu'il arrive		Souvent	①
①		Oui, en général		Parfois	①
②		Rarement		Rarement	②
②		Jamais		Très rarement	③
③					③

Maintenant vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions

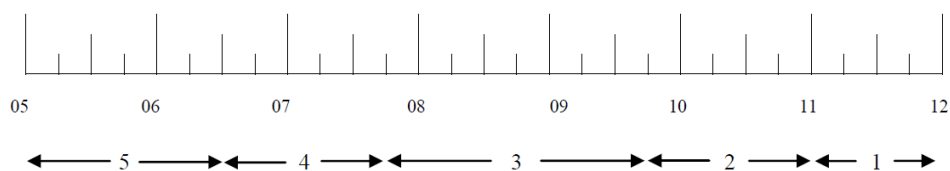
Total	A	D	
-------	---	---	--

Annexe 7 : Questionnaire de matinalité-vespéralité de Horne et Östberg

• Instructions :

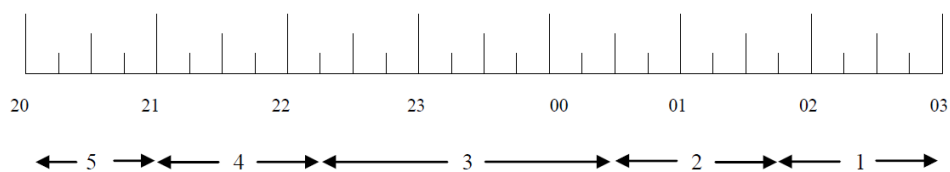
1. Lisez attentivement chaque question avant d'y répondre.
2. Répondez à toutes les questions.
3. Répondez aux questions dans l'ordre.
4. Vous pouvez répondre aux questions les unes indépendamment des autres. Ne revenez pas en arrière pour vérifier votre réponse.
5. Pour les questions à choix multiples, mettez une croix devant une seule réponse. Pour les échelles, placez une croix au point approprié.
6. Répondez à chaque question aussi sincèrement que possible. Vos réponses et les résultats de ce questionnaire resteront confidentiels.
7. Faites les commentaires que vous jugerez nécessaires dans la partie prévue sous chaque question.

- 1. Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous lèveriez-vous étant entièrement libre d'organiser votre journée ?**



Commentaire :

- 2. Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous mettriez-vous au lit étant entièrement libre d'organiser votre journée ?**



Commentaire :

- -

1

3. Si vous deviez vous lever à une heure précise, le réveil vous est-il indispensable ?

- pas du tout 4
- peu 3
- assez 2
- beaucoup 1

Commentaire :

4. Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc...) comment éprouvez-vous le lever du matin ?

- pas facile du tout 1
- pas très facile 2
- assez facile 3
- très facile 4

Commentaire :

5. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- pas du tout éveillé 1
- peu éveillé 2
- relativement éveillé 3
- très éveillé 4

Commentaire :

6. Quel est votre appétit durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- pas bon du tout 1
- pas bon 2
- assez bon 3
- très bon 4

Commentaire :

7. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- très fatigué 1
- relativement fatigué 2
- relativement en forme 3
- très en forme 4

Commentaire :

8. Quand vous n'avez pas d'obligations le lendemain, à quelle heure vous couchez-vous par rapport à votre heure habituelle de coucher ?

- rarement ou jamais plus tard 4
- moins d'1 heure plus tard 3
- 1 à 2 heures plus tard 2
- plus de 2 heures plus tard 1

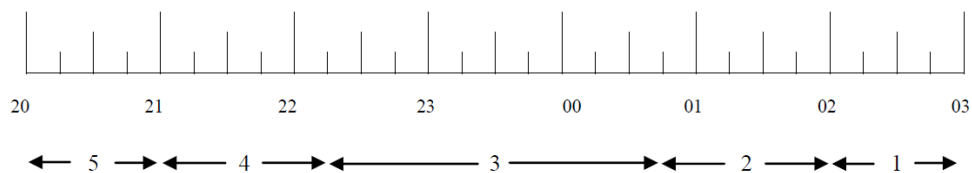
Commentaire :

9. Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 7 à 8 heures du matin. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?

- bonne forme 4
- forme raisonnable 3
- vous trouvez cela difficile 2
- vous trouvez cela très difficile 1

Commentaire :

10. A quel moment de la soirée vous sentez-vous fatigué au point de vous endormir ?



Commentaire :

11. Vous souhaitez être au meilleur de votre forme pour un examen qui vous demande un effort intellectuel considérable durant deux heures. Vous êtes entièrement libre de le passer quand vous le souhaitez, quelle est l'heure que vous choisirez ?

- de 8 à 10 heures 6
- de 11 à 13 heures 4
- de 15 à 17 heures 2
- de 19 à 21 heures 0

Commentaire :

12. Si vous alliez au lit à 23 heures, à quel niveau de fatigue en êtes-vous ?

- pas du tout fatigué 0
- un peu fatigué 2
- relativement fatigué 3
- très fatigué 5

Commentaire :

13. Pour une raison quelconque, vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude, mais vous n'êtes pas obligé de vous lever à une heure précise le lendemain. Laquelle des propositions suivantes choisirez-vous ?

- vous vous réveillez comme d'habitude et vous ne vous rendormez plus 4
- vous vous levez comme d'habitude mais vous vous recouchez par la suite 3
- vous vous réveillez comme d'habitude mais vous vous rendormez 2
- vous vous réveillez plus tard que d'habitude 1

Commentaire :

14. Pour effectuer une garde de nuit, vous êtes obligé d'être éveillé entre 4 et 6 heures du matin. Vous n'avez pas d'obligations le lendemain. Laquelle des propositions suivantes vous convient le mieux ?

- vous n'irez au lit qu'une fois la garde terminée 1
- vous faites une sieste avant et vous couchez après la garde 2
- vous vous couchez avant et faites une sieste après la garde 3
- vous dormez ce qu'il vous faut avant d'effectuer la garde et ne vous recouchez pas après 4

Commentaire :

15. Vous devez faire deux heures de travail physique intense, mais vous êtes entièrement libre d'organiser votre journée. Laquelle des périodes suivantes choisirez-vous ?

- de 8 à 10 heures 4
- de 11 à 13 heures 3
- de 15 à 17 heures 2
- de 19 à 21 heures 1

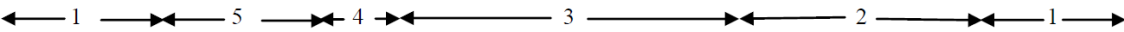
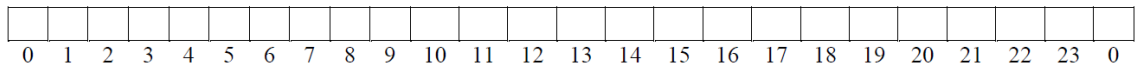
Commentaire :

16. Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 22 à 23 heures. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?

- bonne forme 1
- forme raisonnable 2
- vous trouvez cela difficile 3
- vous trouvez cela très difficile 4

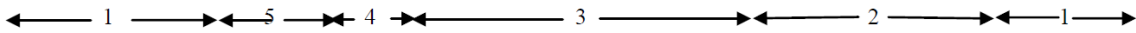
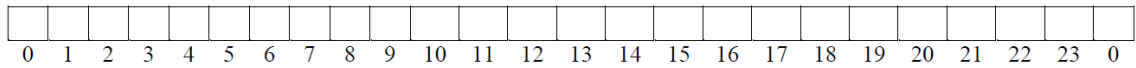
Commentaire :

17. Supposez que vous pouvez choisir les horaires de votre travail. Admettons que vous travaillez 5 heures par jour et que votre travail est intéressant et bien payé. Quelle séquence de 5 heures consécutives choisirez-vous ?



Commentaire :

18. A quelle heure de la journée vous sentez-vous dans votre meilleure forme ?



Commentaire :

19. On dit parfois que quelqu'un est un "sujet du matin" ou un "sujet du soir". Vous considérez-vous comme celui du matin ou du soir ?

- tout à fait un sujet du matin 6
- plutôt un sujet du matin 4
- plutôt un sujet du soir 2
- tout à fait un sujet du soir 0

Commentaire :

• **Score :**

Le score est la somme des chiffres portés à côté ou au-dessus des cases.

<i>Score</i>	<i>Typologie</i>
70-86	nettement du matin
59-69	modérément du matin
42-58	ni du matin, ni du soir
31-41	modérément du soir
16-30	nettement du soir

Annexe 8 : RCP de l'agomélatine

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'agomélatine.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 61,84 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune-orangé, de 9,5 mm de long, de 5,1 mm de largeur, avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
Valdoxan est indiqué chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher.

En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher.

La décision d'augmenter la dose doit être appréciée en tenant compte d'un risque plus élevé d'augmentation des transaminases. L'augmentation de la dose à 50 mg doit être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque de chaque patient dans le strict respect du contrôle de la fonction hépatique.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pendant le traitement, les transaminases doivent être contrôlées régulièrement, après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase d'entretien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire (voir également rubrique 4.4). Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

Durée du traitement

Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.

Relais d'un traitement antidépresseur de type ISRS/IRSN par agomélatine

Les patients peuvent ressentir des symptômes de sevrage à l'arrêt d'un traitement antidépresseur par ISRS ou IRSN.

Afin d'éviter ces symptômes, le RCP de l'ISRS/IRSN en cours doit être consulté pour connaître les modalités d'arrêt de traitement. Le traitement par agomélatine peut être instauré immédiatement, tout en diminuant progressivement la posologie de l'ISRS/IRSN (voir rubrique 5.1).

Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie.

Populations particulières

Sujets âgés

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Il n'y a pas d'effet documenté chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Par conséquent, Valdoxan ne doit pas être utilisé chez les patients de cette tranche d'âge (voir rubriques 4.4 et 5.1). Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune modification notable des paramètres pharmacocinétiques de l'agomélatine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population.

Insuffisance hépatique

Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de 2 ans et plus dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de Valdoxan n'est pas pertinente chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés pelliculés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive) ou transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales: voir rubriques 4.2 et 4.4.
Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) : voir rubrique 4.5.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suivi de la fonction hépatique

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques (peu de cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique), des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). La plupart des cas sont survenus au cours des premiers mois de traitement. La nature des lésions hépatiques est principalement hépatocellulaire avec des transaminases sériques qui reviennent généralement à des valeurs normales à l'arrêt du traitement.

Des précautions doivent être prises avant l'instauration du traitement. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de leur traitement, et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique ou recevant un traitement concomitant exposant à un risque d'atteinte hépatique.

- *Avant de commencer le traitement*

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique :

- obésité/surpoids/stéatose hépatique non alcoolique, diabète,
- troubles liés à l'usage d'alcool et/ou consommation excessive d'alcool,

et en cas de prise de médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique, Valdoxan ne doit être prescrit qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques.

Un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients ; le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les ALAT et/ou les ASAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubrique 4.3).

Valdoxan doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des transaminases élevées avant traitement (> à la limite supérieure des valeurs normales et \leq 3 fois la limite supérieure des valeurs normales).

- *Calendrier de dosages hépatiques*
- Avant de commencer le traitement
- Puis
 - Après environ 3 semaines,
 - Après environ 6 semaines (fin de la phase aiguë),
 - Après environ 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien),
 - Et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire.
- En cas d'augmentation de la posologie, le contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

En cas d'élévation des transaminases, le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48h.

- *Pendant le traitement*

Valdoxan doit être arrêté immédiatement si :

- Le patient présente des signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique (tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée inexplicquée) ;
- L'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.

Après l'arrêt du traitement, le contrôle de la fonction hépatique devra être répété jusqu'à un retour aux valeurs normales des transaminases.

Population pédiatrique

Valdoxan n'est pas recommandé dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies dans cette tranche d'âge. Dans des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs, des comportements suicidaires (tentative de suicide et idées suicidaires) et hostiles (en particulier agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés qu'avec un placebo (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

L'effet de l'agomélatine chez les sujets âgés de 75 ans et plus n'est pas documenté, par conséquent l'agomélatine ne doit pas être utilisée chez les patients de cette tranche d'âge (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Chez le sujet âgé atteint de démence

Valdoxan ne doit pas être utilisé dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs du sujet âgé atteint de démence, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies chez ces patients.

Trouble bipolaire / manie / hypomanie

Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de trouble bipolaire, de manie ou d'hypomanie et doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes maniaques (voir rubrique 4.8).

Suicide / idées suicidaires

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne pas survenir au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients devront être étroitement surveillés jusqu'à l'obtention de cette amélioration. De façon générale, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque devra accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportement ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Association aux inhibiteurs du CYP1A2 (voir rubriques 4.3 et 4.5)

Valdoxan doit être prescrit avec précaution en cas d'association aux inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, énoxacine) ; il peut en résulter une augmentation de l'exposition plasmatique à l'agomélatine.

Intolérance au lactose

Valdoxan contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions potentielles avec l'agomélatine

L'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) et CYP2C9/19 (10 %). Les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'agomélatine.

La fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 et inhibiteur modéré du CYP2C9, entraîne une inhibition importante du métabolisme de l'agomélatine, augmentant l'exposition plasmatique à l'agomélatine de 60 fois (entre 12 et 412).

Par conséquent, l'utilisation concomitante de Valdoxan et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) est contre-indiquée.

L'association de l'agomélatine avec les oestrogènes (inhibiteurs modérés du CYP1A2) augmente l'exposition plasmatique à l'agomélatine de plusieurs fois. Bien qu'aucun problème spécifique de sécurité n'ait été signalé chez les 800 patientes traitées en association avec des oestrogènes, l'agomélatine doit être prescrite avec précaution en cas d'association à d'autres

inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, énoxacine) dans l'attente de données complémentaires (voir rubrique 4.4).

La rifampicine, un inducteur des trois cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'agomélatine, peut diminuer la biodisponibilité de l'agomélatine.

Le tabac induit le CYP1A2 et diminue la biodisponibilité de l'agomélatine, particulièrement chez les gros fumeurs (≥ 15 cigarettes / jour) (voir rubrique 5.2).

Effet potentiel de l'agomélatine sur d'autres médicaments

In vivo, l'agomélatine n'a pas d'effet inducteur sur les isoenzymes du CYP450. L'agomélatine n'inhibe ni le CYP1A2 *in vivo* ni les autres CYP450 *in vitro*. Par conséquent, l'agomélatine ne modifiera pas l'exposition aux médicaments métabolisés par les CYP450.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

L'agomélatine ne modifie pas les concentrations de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ou *vice versa*.

Autres médicaments

Aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec des médicaments pouvant être prescrits avec Valdoxan dans la population cible n'a été constaté dans les essais cliniques de phase I : benzodiazépines, lithium, paroxétine, fluconazole et théophylline.

Alcool

La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement par Valdoxan.

Électroconvulsivothérapie (ECT)

Aucune donnée sur l'utilisation concomitante de l'agomélatine avec une électroconvulsivothérapie n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de propriétés proconvulsivantes (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'association d'un traitement par Valdoxan et électroconvulsivothérapie ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'agomélatine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Valdoxan pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel humain est inconnue. Des données de pharmacodynamie et de toxicologie chez l'animal ont montré l'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou

d'interrompre le traitement par Valdoxan doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par Valdoxan pour la mère.

Fécondité

Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, les sensations vertigineuses et la somnolence étant des effets indésirables fréquents, les patients devront être mis en garde en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, plus de 8 000 patients déprimés ont été traités par Valdoxan.

Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée et sont apparus au cours des 2 premières semaines de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, des nausées et des sensations vertigineuses.

Ces effets indésirables ont été habituellement transitoires et n'ont généralement pas nécessité d'arrêt du traitement.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus comparateurs actifs.

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences n'ont pas été corrigées pour tenir compte d'un effet placebo.

Système organe-classe (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété
		Rêves anormaux*
	Peu fréquent	Idées ou comportement suicidaires (voir rubrique 4.4)
		Agitation et symptômes apparentés* (tels que irritabilité et nervosité)
		Agressivité*
		Cauchemars*
	Manie/hypomanie*	

		Ces symptômes peuvent également résulter de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4)
		Etat confusionnel*
	Rare	Hallucinations*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
		Somnolence
		Insomnie
	Peu fréquent	Migraine
		Paresthésie
Syndrome des jambes sans repos*		
Rare	Akathisie*	
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée
		Diarrhée
		Constipation
		Douleur abdominale
		Vomissement*
Affections hépatobiliaires	Fréquent	ALAT et/ou ASAT augmentées (dans les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales pour les ALAT et/ou les ASAT ont été observées chez 1,2 % des patients sous agomélatine à 25 mg par jour et 2,6 % des patients sous agomélatine à 50 mg par jour <i>versus</i> 0,5 % avec placebo)
	Peu fréquent	Gamma-glutamyltransférases (GGT) augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales)
	Rare	Hépatite
		Phosphatases alcalines augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales)
		Insuffisance hépatique* ⁽¹⁾
		Ictère*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhidrose
		Eczéma
		Prurit*
		Urticaire*
	Rare	Rash érythémateux
		Œdème de la face et angio-œdème*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Rétention urinaire*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Prise de poids*
	Peu Fréquent	Perte de poids*

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

(1) Peu de cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque hépatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté *via* le système national de déclaration – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Site internet: www.anism.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

L'expérience de surdosage avec l'agomélatine est réduite. L'expérience acquise montre la survenue d'épigastralgie, de somnolence, de fatigue, d'agitation, d'anxiété, de tension, de sensations vertigineuses, de cyanose ou de malaise. Un individu, qui avait ingéré 2 450 mg d'agomélatine, s'est rétabli spontanément sans anomalies cardiovasculaire ni biologique.

Conduite à tenir

L'agomélatine n'a aucun antidote spécifique connu. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et une surveillance de routine doivent être mis en place. Un suivi médical en milieu spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, autres antidépresseurs, code ATC : N06AX22

Mécanisme d'action

L'agomélatine est un agoniste mélatoninergique (récepteurs MT₁ et MT₂) et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2c}. Les études de fixation aux récepteurs montrent que l'agomélatine n'a aucun effet sur la capture des monoamines ni aucune affinité pour les récepteurs α , β adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines.

L'agomélatine resynchronise les rythmes circadiens dans des modèles animaux de désynchronisation de ces rythmes.

L'agomélatine augmente la libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal et n'a aucun effet sur les concentrations extracellulaires de sérotonine.

Effets pharmacodynamiques

L'agomélatine a démontré un effet de type antidépresseur dans des modèles animaux de dépression (test de résignation acquise, test de la nage forcée, test du stress chronique modéré) ainsi que dans des modèles avec désynchronisation des rythmes circadiens et dans des modèles de stress et d'anxiété.

Chez l'homme, Valdoxan a une action positive de synchronisation des rythmes circadiens par avance de phase : il induit une avance de la phase du sommeil, de la phase de baisse de la température corporelle et de la sécrétion de mélatonine.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Valdoxan dans les épisodes dépressifs majeurs ont été étudiées dans un programme clinique incluant 7 900 patients traités par Valdoxan.

Dix essais contrôlés *versus* placebo ont évalué l'efficacité de Valdoxan à court terme chez des adultes souffrant de troubles dépressifs majeurs, à dose fixe et/ou avec augmentation de dose. À la fin du traitement (d'une durée de 6 ou 8 semaines), l'efficacité de l'agomélatine 25-50 mg a été démontrée de façon significative dans six des dix essais court-terme, réalisés à double insu et contrôlés *versus* placebo. L'objectif primaire était l'évolution du score HAM-D initial à 17 items (HAM-D₁₇). L'agomélatine ne s'est pas différenciée du placebo dans deux essais où les comparateurs actifs, la paroxétine ou la fluoxétine, ont validé la sensibilité de l'essai. L'agomélatine n'a pas été comparée directement avec la paroxétine et la fluoxétine dans la mesure où ces comparateurs étaient utilisés afin de s'assurer de la sensibilité de l'essai. Dans deux autres essais, il n'a pas été possible de conclure car les comparateurs actifs, la paroxétine ou la fluoxétine, ne se sont pas différenciés du placebo. Cependant, dans ces études, le protocole ne permettait pas d'augmenter la dose initiale de l'agomélatine, de la paroxétine ou de la fluoxétine, même si la réponse était insuffisante.

L'efficacité a également été observée chez des patients présentant une dépression plus sévère (score HAM-D initial ≥ 25) dans tous les essais positifs contrôlés *versus* placebo.

Les taux de réponse avec Valdoxan ont montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo.

La supériorité (2 essais) ou la non-infériorité (4 essais) a été démontrée dans six des sept essais d'efficacité dans des populations hétérogènes de patients adultes déprimés *versus* ISRS/IRSN (sertraline, escitalopram, fluoxétine, venlafaxine ou duloxétine). L'efficacité antidépressive a été évaluée avec le score d'HAM-D₁₇ comme critère principal ou secondaire.

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans un essai de prévention des rechutes. Les patients répondant à 8/10 semaines de traitement « en ouvert » par Valdoxan à la posologie de 25-50 mg une fois par jour ont été randomisés dans un groupe Valdoxan 25-50 mg une fois par jour, et dans un groupe placebo, pour une durée supplémentaire de 6 mois. Le traitement par Valdoxan (25-50 mg une fois par jour) a démontré une supériorité statistiquement significative ($p = 0,0001$) par rapport au placebo sur le critère primaire : prévention des rechutes mesurée par le délai d'apparition d'une rechute. L'incidence des rechutes pendant la période de suivi de 6 mois, réalisée en double insu, a été de 22 % sous Valdoxan et 47 % sous placebo.

Chez des volontaires sains, Valdoxan n'altère ni la vigilance diurne, ni la mémoire. Chez les patients déprimés, le traitement par Valdoxan 25 mg a augmenté le sommeil lent profond sans modifier ni la quantité ni le délai d'apparition du sommeil paradoxal (*REM* : *Rapid Eye Movement*). Valdoxan 25 mg a également induit un raccourcissement du délai d'endormissement et du temps de survenue de la fréquence cardiaque minimale. Les patients ont attesté que l'endormissement et la qualité du sommeil étaient significativement améliorés dès la 1^{ère} semaine de traitement, sans altération des capacités diurnes.

Chez des patients déprimés en rémission, un essai comparatif évaluant spécifiquement l'émergence de dysfonctions sexuelles a montré que leur nombre sous Valdoxan tendait (non statistiquement significatif) à être inférieur à celui observé sous venlafaxine, d'après les scores SEXFX (*Sex Effects Scale*) relatifs au désir ou à l'orgasme. L'analyse combinée des essais utilisant l'échelle ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*) a montré que Valdoxan n'était pas associé à des troubles de la fonction sexuelle. Chez les volontaires sains, Valdoxan a préservé la fonction sexuelle contrairement à la paroxétine.

Valdoxan n'a modifié ni la fréquence cardiaque ni la pression artérielle dans les essais cliniques.

Dans un essai visant à évaluer les symptômes de sevrage à l'aide de l'échelle DESS (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*) chez des patients déprimés en rémission, Valdoxan n'a pas induit de syndrome de sevrage après l'arrêt brutal du traitement.

Valdoxan n'a pas de potentiel addictif, comme cela a été mesuré sur une échelle visuelle analogique spécifique ou à l'aide du questionnaire ARCI 49 (*Addiction Research Center Inventory*) chez des volontaires sains.

Un essai contrôlé *versus* placebo d'une durée de 8 semaines avec l'agomélatine à la posologie de 25-50 mg/jour chez des patients âgés déprimés (≥ 65 ans, $n = 222$, dont 151 sous agomélatine) a démontré une différence statistiquement significative de 2,67 points du score total de HAM-D, critère principal de l'étude. L'analyse du taux de répondants a été en faveur de l'agomélatine. Il n'a pas été observé d'amélioration chez les patients très âgés (≥ 75 ans, n

= 69, dont 48 sous agomélatine). La tolérance de l'agomélatine chez les patients âgés a été comparable à celle observée chez les adultes plus jeunes.

Une étude spécifique contrôlée, d'une durée de 3 semaines, a été menée chez des patients présentant un épisode dépressif majeur et insuffisamment améliorés par la paroxétine (ISRS) ou la venlafaxine (IRSN). En cas de relais d'un de ces antidépresseurs par l'agomélatine, des symptômes de sevrage sont survenus à l'arrêt du traitement par ISRS ou IRSN, que l'arrêt soit brutal ou après diminution progressive de la posologie. Ces symptômes de sevrage peuvent être confondus avec un manque d'effet précoce de l'agomélatine.

Le pourcentage de patients présentant au moins un symptôme de sevrage une semaine après l'arrêt du traitement par ISRS ou IRSN, était plus faible chez les patients dont la posologie avait été diminuée sur une période longue (diminution progressive sur deux semaines du précédent traitement par ISRS ou IRSN), par rapport aux patients dont la posologie avait été diminuée sur une période plus courte (diminution progressive sur une semaine du précédent traitement par ISRS ou IRSN) ou arrêtée de façon brutale, soit respectivement : 56,1%, 62,6% et 79,8%.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des essais réalisés avec Valdoxan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

L'agomélatine est rapidement et bien ($\geq 80\%$) absorbée après administration orale. La biodisponibilité absolue est faible ($< 5\%$ à la dose thérapeutique orale) et la variabilité interindividuelle est importante. La biodisponibilité est augmentée chez la femme par rapport à l'homme. La biodisponibilité est augmentée par la prise de contraceptifs oraux et réduite par la consommation de tabac. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures.

Aux doses thérapeutiques, l'exposition systémique à l'agomélatine augmente proportionnellement à la dose. Aux doses plus élevées, une saturation de l'effet de premier passage hépatique est observée.

La prise alimentaire (repas standard ou riche en graisses) ne modifie pas la biodisponibilité ni le taux d'absorption. La variabilité de l'exposition est augmentée avec une alimentation riche en graisses.

Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 35 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95 % quelle que soit la concentration et n'est pas modifiée avec l'âge et en cas d'insuffisance rénale, mais la fraction libre est doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Biotransformation

Après administration orale, l'agomélatine est rapidement métabolisée principalement par le CYP1A2 hépatique et pour une faible part par les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19. Les principaux métabolites (agomélatine hydroxylée et déméthylée) ne sont pas actifs et sont rapidement conjugués et éliminés dans les urines.

Élimination

L'élimination est rapide. La demi-vie plasmatique moyenne est comprise entre 1 et 2 heures. La clairance est élevée (environ 1 100 ml/min) et essentiellement métabolique. L'excrétion se fait principalement par voie urinaire (80 %) et sous forme de métabolites. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable. La cinétique n'est pas modifiée après administration répétée.

Insuffisance rénale

Aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, administration unique de 25 mg), mais l'utilisation doit se faire avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère en raison du peu de données cliniques disponibles chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Dans une étude spécifique chez des patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique chronique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), l'exposition plasmatique à l'agomélatine 25 mg a été fortement augmentée (70 fois et 140 fois, respectivement), par rapport à celle de volontaires appariés (âge, poids et tabagisme) ne présentant pas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Sujets âgés

Dans une étude de pharmacocinétique chez des patients âgés (≥ 65 ans), les ASC et C_{max} moyens avec une dose de 25 mg ont été augmentés respectivement de 4 et 13 fois chez les patients de 75 ans et plus, par rapport aux patients de moins de 75 ans. Le nombre total de patients ayant reçu une dose de 50 mg a été insuffisant pour tirer des conclusions. L'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients âgés.

Groupes ethniques

Il n'y a pas de données disponibles évaluant l'influence de la race sur la pharmacocinétique de l'agomélatine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez la souris, le rat et le singe, des effets sédatifs ont été observés après administration unique et répétée à doses élevées.

Chez les rongeurs, une induction marquée du CYP2B et modérée des CYP1A et CYP3A a été observée à partir de 125 mg/kg/jour alors que, chez le singe, l'induction des cytochromes CYP2B et CYP3A a été faible à 375 mg/kg/jour. Aucune hépatotoxicité n'a été observée chez les rongeurs ou le singe dans les études de toxicité à doses répétées.

L'agomélatine passe le placenta et se retrouve dans les fœtus de rates gravides.

Les études de reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur la fertilité, le développement embryofœtal et le développement pré et post-natal.

Les tests standard de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène ni clastogène de l'agomélatine.

Dans les études de cancérogenèse, l'agomélatine a induit une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris à des doses au moins 110 fois supérieures à la dose thérapeutique. Les tumeurs hépatiques sont très probablement liées à une induction enzymatique spécifique aux rongeurs. La fréquence des fibroadénomes mammaires bénins observés chez le rat a été augmentée aux expositions élevées (60 fois la dose thérapeutique) mais est restée dans l'ordre de grandeur de celle des témoins.

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur le courant hERG (human Ether à-go-go Related Gene) ni sur le potentiel d'action des cellules de Purkinje de chien. L'agomélatine n'a pas présenté de propriétés proconvulsivantes lors d'administrations intrapéritonéales de doses allant jusqu'à 128 mg/kg chez la souris et le rat.

Aucun effet de l'agomélatine n'a été observé sur les performances comportementales, sur la fonction reproductive, et sur la fonction visuelle de l'animal jeune. De légères baisses du poids corporel indépendantes de la dose, liées aux propriétés pharmacologiques de l'agomélatine, et des effets mineurs sur l'appareil reproducteur mâle sans aucune altération des fonctions de la reproduction ont été observés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

- Lactose monohydraté
- Amidon de maïs
- Povidone K 30
- Glycolate d'amidon sodique de type A
- Acide stéarique
- Stéarate de magnésium
- Silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

- Hypromellose
- Oxyde de fer jaune (E172)
- Glycérol
- Macrogol 6000
- Stéarate de magnésium
- Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression contenant de la gomme laque, du propylène glycol et de la laque aluminique indigo (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC conditionnées en boîtes cartonnées (calendrier).

Boîtes de 28 comprimés pelliculés.

Boîtes de 100 comprimés pelliculés pour l'usage hospitalier.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination

7. TITULAIRE/EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMM 34009 394 330 5 9, EU/1/08/499/003 (28 comprimés) ;

AMM 34009 575 145 5 6, EU/1/08/499/008 (100 comprimés).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 février 2009

Date de dernier renouvellement : 13 novembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2017

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Prix (hors honoraire de dispensation) : 39,70 €.

CTJ : de 1,42 € à 2,84 €.

Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité sociale à 15 %.

Au travers des engagements écrits de sa Direction, Servier s'inscrit dans une démarche Qualité d'amélioration continue de ses pratiques d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments conformément à la Charte signée par le LEEM et le CEPS et à son référentiel de certification émis par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le collaborateur qui vous a remis le présent document exerce ces missions dans le respect des règles de déontologie d'organisation des rencontres avec les professionnels de santé qu'il est à même de vous présenter. Ces règles sont également à votre disposition sur notre site internet <http://servier.fr> rubrique « médicaments ».

Information Médicale et Pharmacovigilance : Servier Affaires Médicales – 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex- Tel. 01 55 72 60 00

Appréciation de la qualité des pratiques d'information promotionnelle de nos délégués médicaux : qualiteVM@servier.com

Dans le cadre des activités d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments LES LABORATOIRES SERVIER, situés au 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, sont amenés à recueillir des données à caractère personnel vous concernant. En application des articles 38 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez demander à accéder, rectifier ou vous opposer au traitement de ces données en nous contactant à l'adresse mail suivante : protectiondesdonnees@servier.com.

17 AG 1090 FF V2

Annexe 9 : Index de qualité du sommeil de Pittsburgh

Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou				

ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre
--	--------------	-------------	-------------	-----------------

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

Annexe 10 : Echelle de somnolence d'Epworth

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| - Pendant que vous êtes occupé à lire un document | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Devant la télévision ou au cinéma | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage | 0 | 1 | 2 | 3 |

Total (de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**
- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**
- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

Annexe 11 : Echelle Mini Mental State Examination

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

⇨ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !0ou1! | 4. Quel jour du mois ? | !0ou1! |
| 2. en quelle saison ? | !___! | 5. Quel jour de la semaine ? | !___! |
| 3. en quel mois ? | !___! | | |
- ⇨ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | !___! |

APPRENTISSAGE

⇨ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | | [citron | | [fauteuil | !___! |
| 12. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | !___! |
- Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

⇨ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|-------|
| 14. 93 | !___! |
| 15. 86 | !___! |
| 16. 79 | !___! |
| 17. 72 | !___! |
| 18. 65 | !___! |

⇨ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

⇨ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | | [citron | | [fauteuil | !___! |
| 20. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | !___! |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | !___! |
- ⇨ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux. | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ». | !___! |
- ⇨ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | !___! |
|---------------------------------|-------|
- ⇨ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

⇨ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|



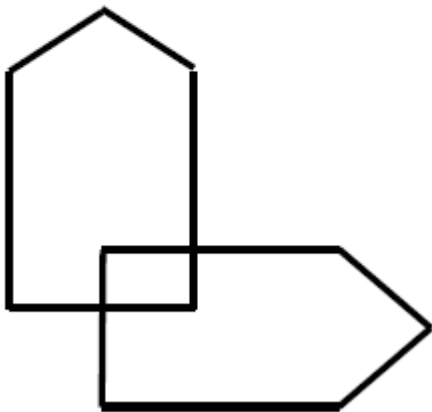
SCORE TOTAL (0 à 30) **!___!**

FERMEZ LES YEUX

Phrase :

.....
.....
.....

Recopier le dessin :



N° d'identification :

TITRE

Liens entre la Dépression et les Rythmes Circadiens – Exemple d'une Etude Clinique de phase III

Thèse soutenue le 6 avril 2018

Par Mlle FOEGLE Marie

RESUME :

La dépression est une maladie fréquente et commune de nos jours. Ses conséquences médicales, sociales et économiques sont considérables et en font un problème de santé publique non négligeable. Même si l'arsenal thérapeutique s'est étendu, un patient sur cinq reste non-répondeur aux traitements antidépresseurs.

Des perturbations des rythmes circadiens sont fréquemment observées chez le patient dépressif. Mais la question de savoir si ces altérations sont cause ou conséquence des comportements dépressifs n'est pas tranchée. Comprendre les mécanismes en jeux dans l'étiologie de la dépression pourrait jouer un rôle important dans son traitement et éventuellement le développement de nouveaux antidépresseurs.

L'objectif de cette thèse est de discuter du lien entre la dépression et les rythmes circadiens et d'illustrer ce lien en présentant une étude clinique exploratoire menée avec l'agomélatine.

MOTS CLES :

ETUDE CLINIQUE, RYTHMES CIRCADIENS, SOMMEIL, DEPRESSION, AGOMÉLATINE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
E. DESSEIN Co-directeur : NC. NDIAYE	Laboratoires Servier Faculté de Pharmacie, UL	Expérimentale	X
		Bibliographique	X
		Thème	<input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle