

## Chronoendocrinologie de la dépression

Il existe au cours de la dépression une désynchronisation des rythmes biologiques, peut-être liée à une diminution du contrôle des oscillateurs internes par le rythme cosmique circadien de 24 heures. Une approche chronothérapeutique de la dépression a, expérimentalement, démontré son efficacité.

**Eric Souêtre**

*Interne des hôpitaux*

**Edouard Salvati**

*Praticien hospitalier*

**Guy Darcourt**

*Professeur de psychiatrie*

On reconnaît désormais dans de nombreuses affections psychiatriques des composantes biologiques, qu'elles soient génétiques, neurophysiologiques, neurochimiques ou neuroendocriniennes. Les troubles de l'humeur, et notamment la dépression, ont été l'objet d'un intérêt particulier, cela pour plusieurs raisons : il s'agit en effet d'une affection fréquente, invalidante, voire fatale par les risques de suicide. Elle répond dans un grand nombre de cas favorablement aux thérapeutiques biologiques. De récents travaux tendent enfin à décrire un certain nombre d'anomalies biologiques contemporaines de la dépression, anomalies dont certaines pourraient constituer de réels marqueurs de la maladie dépressive.

### Le temps et la dépression

Il suffit de détailler la célèbre gravure de Dürer sur la mélancolie pour percevoir que le facteur

temps était déjà, dans l'esprit des anciens, associé à la maladie dépressive. Mais il fallut les études cliniques et épidémiologiques du XIX<sup>e</sup> siècle pour préciser ces rapports : la dépression est tout d'abord une maladie qui peut être périodique, la récurrence des rechutes étant la plus systématisée dans le cas de la psychose maniaco-dépressive. Cette notion de périodicité n'a cessé depuis d'être précisée, notamment par la description récente du syndrome dépressif saisonnier (S.A.D. des Anglo-saxons) [1] dont la particularité est, entre autres, d'être constitué de rechutes dépressives coïncidant avec les périodes hivernales alors que les rémissions correspondent aux périodes estivales. L'étude de ce syndrome est actuellement d'un intérêt tout particulier puisque la lumière du jour pourrait jouer un rôle important, aussi bien dans sa genèse que dans son traitement. Les taux de suicide constituent un autre reflet de la périodicité de la maladie dépressive. Des études épidémiologiques récentes montrent, en

### ADRESSE

E. Souêtre, E. Salvati, G. Darcourt : clinique de psychiatrie et de psychologie médicale, hôpital Pasteur, B.P. 69, 06002 Nice Cedex.

m/s n° 6 vol. 3, juin 87

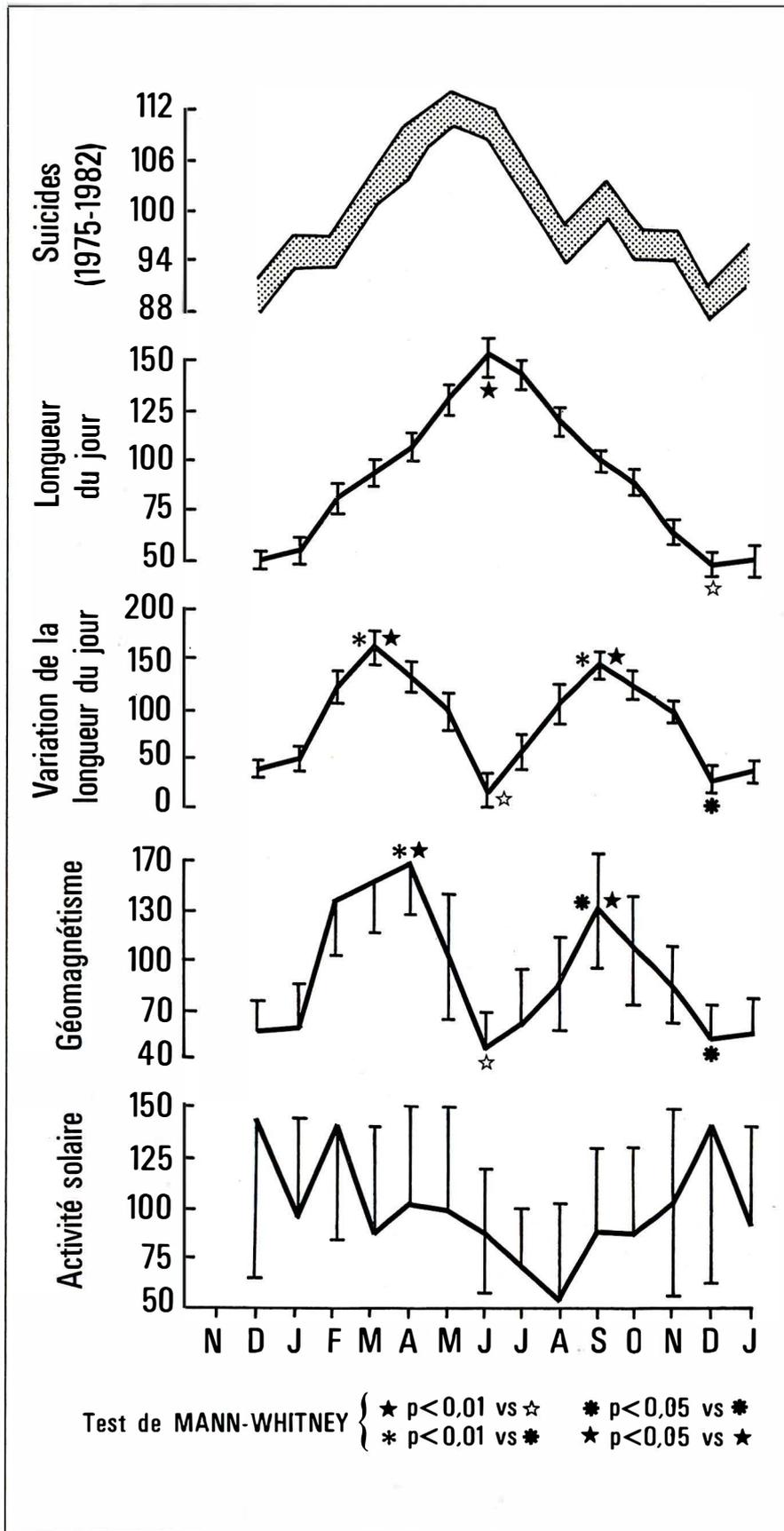


Figure 1. **Suicides, saisons et facteurs de l'environnement.** Les taux de suicides fluctuent au cours de l'année avec deux pics significatifs, l'un au printemps, l'autre en automne. Lorsque l'on considère la composante principale, unimodale, de la courbe des taux mensuels de suicides, on remarque qu'il existe une covariation avec la longueur du jour. Quand on considère la composante secondaire, bimodale, de la même courbe, on note cette fois une covariation avec la variation mensuelle de la longueur du jour et avec le géomagnétisme terrestre. Ces covariations, si elles n'expliquent pas à elles seules les rapports entre suicides et saisons, permettent cependant de concevoir un lien étroit entre un phénomène psychopathologique et certains facteurs de l'environnement. (D'après Souëtre et al, *J Affective Disord* 1986, soumis pour publication).

effet, que ces taux sont maximaux au printemps et en automne, époques de variations maximales de la longueur du jour (figure 1) [2].

A l'échelle du jour, la clinique de la dépression offre également des indices de dysfonctionnement dans le temps. Certains considèrent ainsi l'insomnie du dépressif, et notamment le réveil matinal précoce, comme un reflet de l'avance horaire des processus de régulation du sommeil ; ce que confirmeront d'ailleurs les analyses chronobiologiques plus fines. L'intensité de la dépression semble elle-même soumise à l'influence du temps puisque l'aggravation matinale et l'atténuation vespérale des symptômes seraient des critères d'endogénéité de la dépression.

Les études électrophysiologiques récentes sont encore venues préciser les anomalies de l'organisation temporelle, du sommeil notamment. Si l'architecture et la continuité du sommeil sont particulièrement bouleversées dans la

dépression, son organisation temporelle montre un effondrement de la tendance à dormir en sommeil lent qui, normalement, se situe en début de nuit ; alors qu'à taux égaux, le sommeil paradoxal apparaît plus tôt chez le déprimé que chez le sujet sain (figure 2). Ce résultat, qui confirme l'hypothèse d'un décalage en avance des processus de déclenchement du sommeil dans la dépression, constitue un outil diagnostique précieux puisque l'étude de la latence du sommeil paradoxal (temps qui sépare le début du sommeil de la première période de sommeil paradoxal) permet, lorsqu'elle est raccourcie (inférieure à 70 minutes), de différencier dépressions primaires, dépressions secondaires et état normal [3]. L'étude de la température corporelle vient encore préciser la nature des désordres chronobiologiques propres à la dépression puisque son rythme circadien de 24 heures est profondément perturbé par une réduction de son amplitude (figure 2) et une avance sensible de la position du minimum thermique qui se situe chez le dépressif en milieu de nuit, c'est-à-dire au moment de l'éveil précoce [4,5]. Il semble donc que tant l'abord clinique que l'abord électrophysiologique de la dépression mettent en lumière la désorganisation du système chronobiologique circadien.

**Une désorganisation des rythmes neuroendocriniens**

C'est l'axe hypothalamo-hypophysaire et cortico-surrénalien qui fut l'objet des premières études chronobiologiques de la dépression. Le rythme de la sécrétion circadienne du cortisol paraît être ainsi profondément perturbé en période dépressive [6, 7] : à une cortisolemie moyenne élevée, s'associe une légère réduction de l'amplitude circadienne ainsi qu'une instabilité sécrétoire (figure 3). En effet, si le nombre de pics sécrétoires reste dans la normale, leur amplitude s'accroît sensiblement, comme l'ont montré de récentes

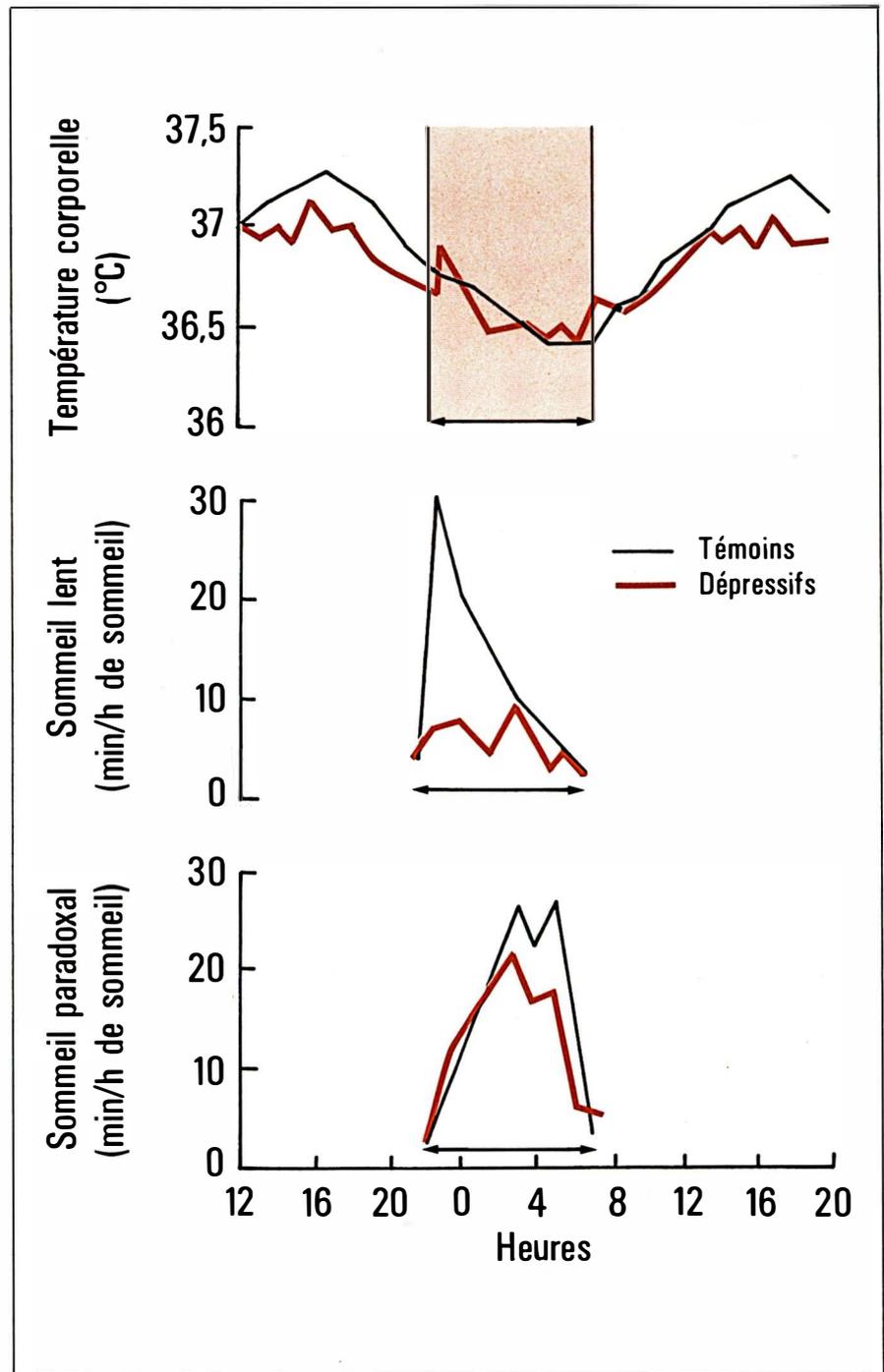


Figure 2. **Rythmes circadiens électrophysiologiques dans la dépression.** Les rythmes circadiens de la température corporelle, du sommeil lent et du sommeil paradoxal (il s'agit plus précisément de tendances dans ces deux derniers cas) sont représentés sur une période de 32 heures. On remarque que le rythme circadien de la température est altéré chez les sujets dépressifs, notamment par une réduction de son amplitude. Quant au sommeil, sa composante lente tend à disparaître en période dépressive tandis que la tendance au sommeil paradoxal semble avancée par rapport à la normale (les barres horizontales représentent les périodes moyennes de sommeil). Ces courbes sont établies à partir de la moyenne des résultats obtenus chez 15 déprimés et 16 témoins. (D'après Souétre et al, 1986).

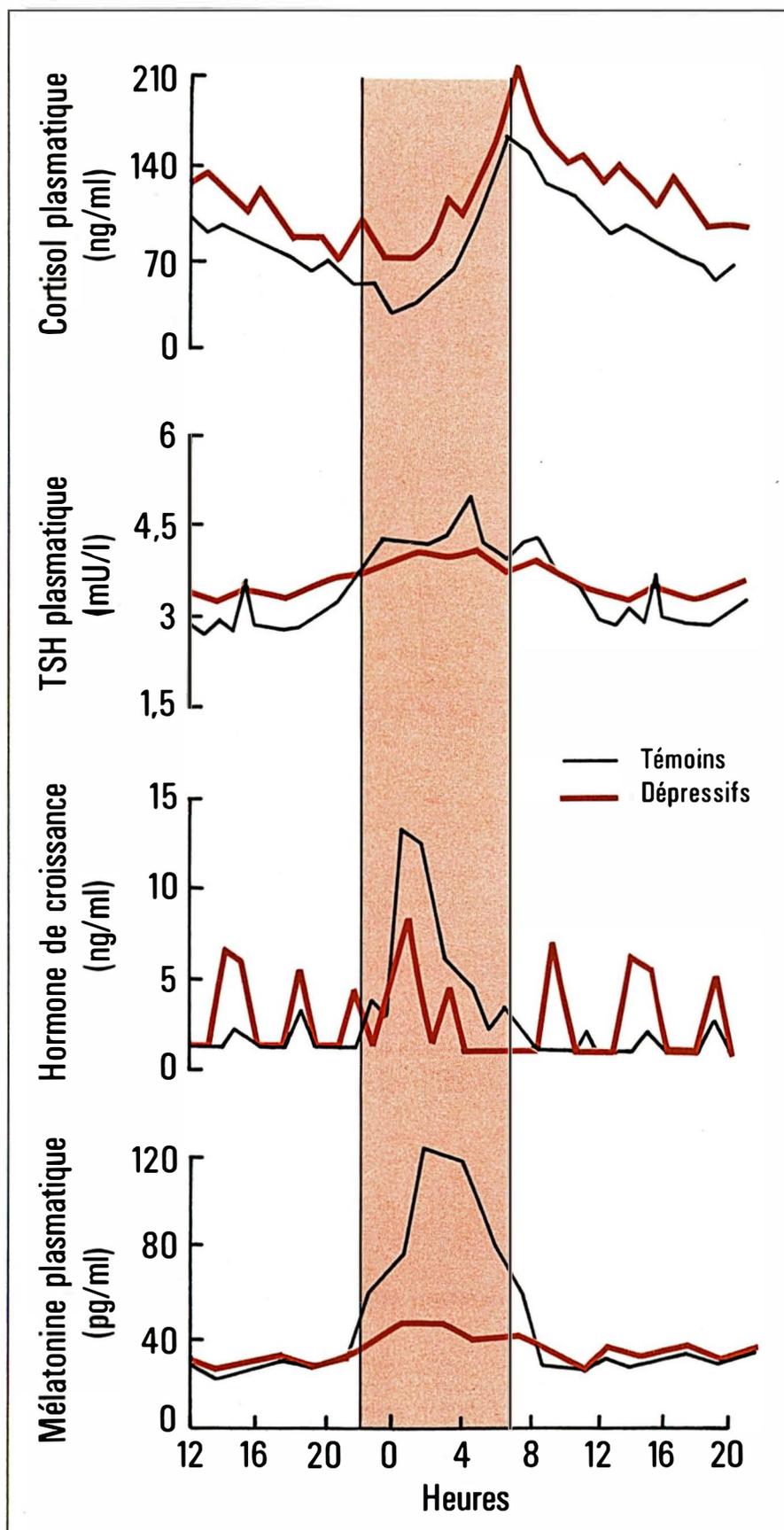


Figure 3. **Rythmes circadiens endocriniens dans la dépression.** Ces rythmes, représentés sur une période de 32 heures, sont particulièrement perturbés chez les sujets dépressifs endogènes. La cortisolémie est élevée, l'amplitude du rythme de TSH est réduite alors que les taux restent similaires. La sécrétion d'hormone de croissance, normalement nocturne, est anarchique en période dépressive, avec l'apparition de pics sécrétoires diurnes. Quant à la mélatonine, sa sécrétion nocturne disparaît dans la dépression. Ces courbes sont établies à partir de la moyenne des résultats obtenus chez 15 déprimés et 16 témoins. (D'après Mendlewicz et al, 1980 ; Souétre et al, 1986).

études des rythmes ultradiens (c'est-à-dire d'une périodicité inférieure à 24 heures). Cette instabilité sécrétoire semble d'ailleurs s'accroître dans la période qui suit l'endormissement, ce qui incite certains auteurs à considérer la position du minimum (ou nadir) comme étant avancée dans le temps par rapport à celle des sujets témoins, avance qui ne semble pas affecter la position du maximum matinal. Cette dissociation temporelle entre l'avance probable du minimum et la relative stabilité temporelle du maximum de sécrétion est également évoquée pour le rythme de la température et semble comparable au phénomène de dissociation (*split*) de certains rythmes chez des sujets sains placés en situation de décalage horaire forcé.

En revanche, le rythme de sécrétion hypophysaire de l'ACTH semble sensiblement moins perturbé que celui du cortisol dans la dépression. Si on peut noter une élévation de l'amplitude des pics sécrétoires d'ACTH, on ne retrouve pas d'élévation du niveau moyen. Ce résultat, ajouté au fait que les pics de sécrétion d'ACTH

et de cortisol ne coïncident pas nécessairement, semble indiquer une relative dissociation entre rythme d'ACTH et rythme de cortisol. Cependant, l'hypersécrétion de cortisol pourrait être liée à une hypersensibilité de la surrénale à une sécrétion d'ACTH, elle-même instable. Cette hypersensibilité serait d'ailleurs un argument en faveur de l'échappement de la sécrétion cortisolique des sujets dépressifs lors du test à la dexaméthasone. Néanmoins, nous verrons que ces altérations rythmiques du cortisol s'inscrivent dans une désorganisation plus globale du fonctionnement des horloges biologiques. Le second axe ayant été l'objet d'études approfondies est l'axe thyroïdien, d'une part en raison des liens qui unissent la pathologie de la thyroïde et certains troubles mentaux, mais aussi en raison des anomalies de réponse de la TSH (*thyreo stimuline hormone*) hypophysaire à l'administration de TRH (*thyreo releasing hormone*) exogène chez des sujets dépressifs. Bien que les hormones thyroïdiennes soient elles-mêmes douées de rythmicités circadiennes, c'est le profil circadien de la TSH qui semble le plus intéressant [8]. Si le niveau moyen de la TSH chez les dépressifs reste identique à celui des sujets sains, — éliminant du même coup un dysfonctionnement quantitatif de l'axe thyroïdien dans la dépression — le rythme circadien de la TSH tend à disparaître en période dépressive avec une réduction importante de son amplitude due à l'absence de sécrétion nocturne (*figure 3*). Cette réduction de la sécrétion nocturne semble d'ailleurs proportionnelle à l'intensité de la dépression et serait d'autant plus sensible que les patients sont dépressifs bipolaires (les dépressifs bipolaires présentent en alternance des périodes de dépression et des périodes d'excitation, alors que les monopolaires ne présentent que des périodes de dépression). Cette rythmicité de TSH tend, comme celle de cortisol, à se normaliser lorsque les sujets

sont sous traitement antidépresseur ou en rémission.

Un autre groupe d'hormones étudié dans la dépression est celui des hormones directement dépendantes du sommeil telles que l'hormone de croissance ou la prolactine (*figure 3*). L'hormone de croissance, dont la réactivité à divers stimuli (L dopa, amphétamine, etc.) semble réduite dans la dépression, voit sa sécrétion nocturne réduite en période dépressive, notamment en début de nuit alors que des pics sécrétoires apparaissent dans la partie diurne. La même remarque s'applique pour la prolactine dont l'abaissement des taux nocturnes, et donc moyens, semble plus le fait de la dépression bipolaire qu'unipolaire. On retrouve également des pics sécrétoires anormaux avant l'endormissement [9]. Si le défaut de sécrétion nocturne d'hormone de croissance et, à un moindre degré de prolactine, est probablement lié au bouleversement de l'architecture du sommeil du sujet dépressif — à l'effondrement des taux de sommeil lent notamment —, la présence d'une sécrétion vespérale orientée quant à elle vers une dérégulation chronobiologique plus globale de la dépression, anomalie qui tendrait à avancer les phases (dont le maximum de sécrétion) des rythmes hormonaux.

Concernant les hormones gonadotropes, il y a une désorganisation moins systématisée dans la dépression, avec une réduction des taux moyens de testostérone, de LH et plus modérément de FSH.

La glande pinéale pourrait également jouer un rôle dans la pathogénie des troubles de l'humeur. Cette petite glande, appendue au troisième ventricule, est essentiellement responsable de la sécrétion de mélatonine. L'activité de la glande pinéale, et donc la sécrétion de mélatonine, a la particularité d'être étroitement dépendante de l'environnement, notamment de l'intensité de la lumière ambiante. La sécrétion de mélatonine est en effet inhibée par la lumière intense, tant chez l'animal que chez l'homme (intensité >

1 500 lux) [10]. Cette sécrétion, physiologiquement nocturne, varie donc au gré de l'illumination, et donc des saisons. La mélatonine pourrait dès lors servir de transfert de l'information visant à adapter le comportement aux conditions de l'environnement tel le comportement d'hibernation ou de reproduction. Par ailleurs, les liens neurophysiologiques qui unissent la glande pinéale au noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (qui est supposé être l'un des oscillateurs centraux) [11] stimulent l'intérêt porté à la sécrétion circadienne de mélatonine. En effet, la sécrétion nocturne de mélatonine est effondrée en période dépressive (*figure 3*) : si le pic nocturne reste situé en milieu de nuit, son amplitude est considérablement réduite [12]. Étant donné l'intrication entre sécrétion de mélatonine, modifications de l'environnement et genèse des rythmes biologiques, cette perturbation en période dépressive est un des arguments en faveur des hypothèses chronobiologiques des troubles de l'humeur.

Si les troubles chronobiologiques contemporains de la dépression semblent donc s'étendre à l'ensemble des axes neuro-endocriniens, aucune de ces anomalies prises indépendamment ne semble cependant spécifique de la dépression endogène : une hypercortisolémie est également observée dans certaines formes de schizophrénie, l'anorexie s'accompagne d'une perturbation importante des rythmes des hormones gonadotropes ; quant à la mélatonine, sa sécrétion nocturne est anormale chez des patients atteints de cancers du sein. C'est donc plutôt la globalité de l'altération des rythmes biologiques qui marque plus spécifiquement la dépression endogène. Par ailleurs, certaines de ces perturbations chronobiologiques pourraient constituer des marqueurs de l'état dépressif puisque la majorité d'entre elles tendent à disparaître en rémission clinique.

Il reste donc à définir les liens qui unissent les axes neuro-endocriniens et les horloges bio-

## RÉFÉRENCES

1. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, *et al.* Seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 72-80.
2. Aschoff J. Circannual system of man, in biological rhythms. In : Aschoff J, ed. *Handbook of Behavioral Neurobiology 4*. New York : Plenum Press, 1981 : 475-87.
3. Souetre E, Salvati E, Pringuey D, Darcourt G. Le sommeil de sujets dépressifs avant, pendant et après un décalage des horaires du sommeil. *Psychiatrie-Psychobiologie* 1986 ; 1 : 29-51.
4. Wehr T A, Wirz-Justice A. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. *5th european congress of sleep research*. Amsterdam : Karger, 1980 ; Basel : Karger, 1981 : 25-33.
5. Pflug B, Johnson A, Ekse T. Manic depressive states and daily temperature. *Acta Psychiatr Scand* 1981 ; 63 : 277-89.
6. Sachar E J, Roffwarg H P, Gruen P H, Actman N, Sassin J. Neuroendocrine studies in depressive illness. *Pharmacopsychiatria* 1976 ; 9 : 11-7.
7. Kripke D F, Mullaney D J, Atkinson M, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic depressives. *Biol Psychiatry* 1978 ; 13 : 335-51.
8. Souetre E, Salvati E, Pringuey D, Krebs B, Plasse Y, Darcourt G. The circadian rhythm of plasma thyrotropin in depression and recovery. *Chronobiology International* 1986 (sous presse).

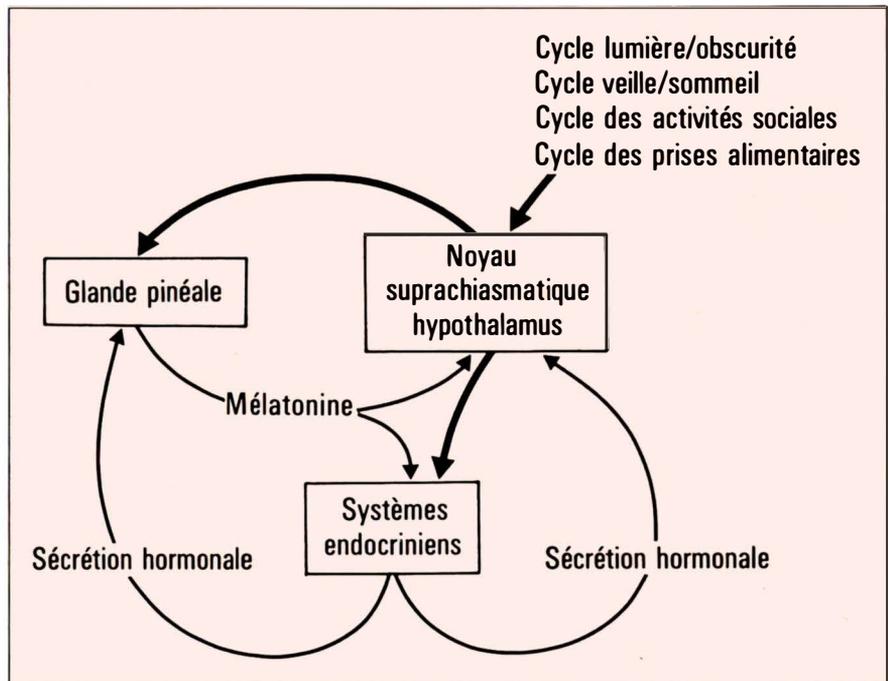


Figure 4a. **Horloges centrales et systèmes endocriniens chez l'homme normal.** Le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus est probablement l'un des oscillateurs essentiel de l'organisme. Il reçoit des informations, via des connexions nerveuses (faisceau rétino-hypothalamique par exemple), issues du milieu extérieur ; informations qui permettent de « caler » sa périodicité sur 24 heures. Ce noyau interagit, par le biais de voies noradrénergiques, avec la glande pinéale qui sécrète, en période d'obscurité, la mélatonine. Bien que le rôle exact de cette hormone soit encore mal compris, il semble qu'elle interagisse largement avec un certain nombre de systèmes endocriniens dont l'axe hypothalamo-hypophysaire et corticosurrénalien ainsi que l'axe gonadotrope. La mélatonine agirait également au niveau du noyau suprachiasmatique lui-même, celle-ci étant capable de synchroniser des rythmes circadiens de sujets placés en conditions d'isolement temporel. Enfin, les systèmes endocriniens agissent eux-mêmes sur la glande pinéale et le noyau suprachiasmatique. (Les traits les plus épais correspondent aux mécanismes prépondérants).

giques et à préciser la nature des altérations qu'ils subissent en période dépressive.

### Axes neuro-endocriniens et horloges biologiques

La notion d'horloge biologique découle des résultats d'un certain nombre d'expériences effectuées chez des sujets sains placés soit en conditions d'isolement temporel — c'est-à-dire vivant pendant de longues périodes sans aucune information chronologique —, soit en situation de décalages horaires — comme ceux réalisés après des vols aériens transméridiens. On constate tout d'abord que l'homme — comme tout organisme vivant — est doué de la

capacité d'engendrer des rythmicités indépendamment de l'environnement. Par ailleurs, ces rythmicités « endogènes » semblent avoir une période légèrement différente de la périodicité cosmique de 24 heures (elle serait de 30 heures pour le cycle repos/activité chez l'homme) [2]. Cette différence implique que nos oscillateurs doivent, chaque jour, s'adapter, se synchroniser sur la périodicité cosmique de 24 heures grâce aux informations temporelles issues de l'environnement, telles que les alternances jour-nuit, le cycle activité/repos, ou les transitions veille/sommeil, etc. Bien que la plupart des groupes cellulaires soient capables d'oscillations spontanées, un certain

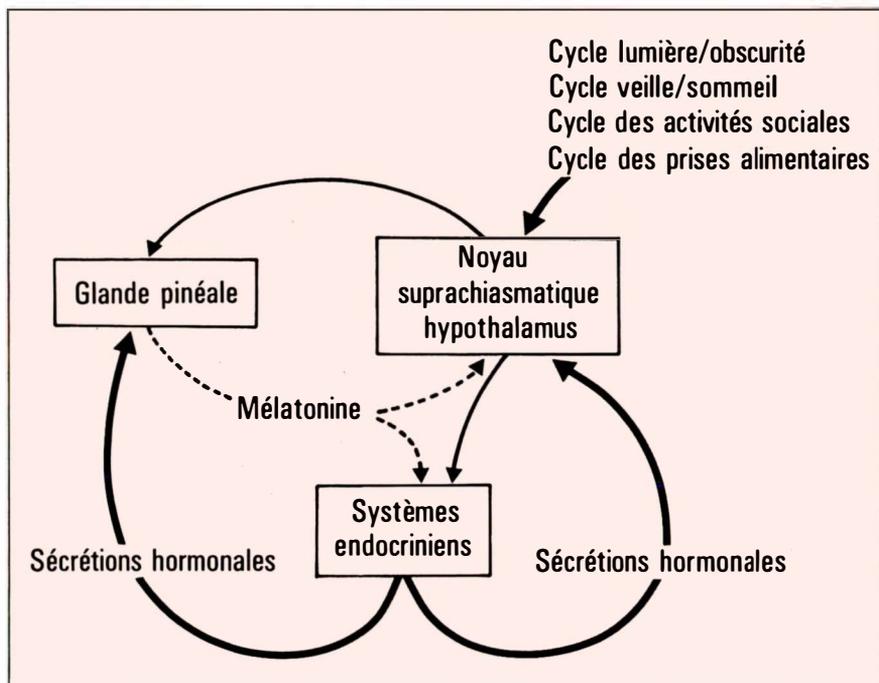


Figure 4b. **Horloges centrales et axes endocriniens dans la dépression.** En période dépressive majeure, diverses anomalies pourraient rendre compte de l'altération des rythmes circadiens. Il semble tout d'abord que la sensibilité du sujet dépressif à son environnement soit anormale, ceci pouvant conduire à un mauvais entraînement des oscillateurs centraux par les périodicités naturelles. D'autre part, l'effondrement des taux nocturnes de mélatonine pourrait réduire la force des phénomènes de couplage entre différentes horloges, réduction pouvant entraîner des modifications tant de l'amplitude que de la phase des rythmes circadiens. Enfin, certaines perturbations endocriniennes contemporaines de la dépression, telles que l'hypercortisolémie, seraient, elles-mêmes, un facteur de dérégulation des oscillateurs centraux. Sur ce schéma, l'épaisseur des traits montre que les mécanismes prépondérants sont devenus les sécrétions hormonales.

nombre de structures ont été récemment isolées comme étant candidates au rôle d'horloge centrale : les expériences de destruction et de stimulation ont ainsi montré que le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus était capable de contrôler l'ensemble des rythmes circadiens chez l'animal [11]. A ce noyau, est également associée la glande pinéale, sécrétant la mélatonine. Sur un plan fonctionnel, les expériences d'isolement temporel montrent qu'il existerait chez l'homme [13] un oscillateur dit « fort », car relativement résistant aux décalages horaires, oscillateur qui contrôlerait les rythmes circadiens de la température corporelle, du cortisol et de la tendance à dormir en

sommeil paradoxal ; d'autre part, un oscillateur dit « faible », car très sensible aux décalages horaires qui, lui, contrôlerait le rythme repos/activité. Selon toute vraisemblance, ces deux oscillateurs seraient situés dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. L'organisation des oscillateurs centraux pourrait se concevoir ainsi (figure 4a) :

- Le noyau suprachiasmatique interagirait directement avec les autres noyaux de l'hypothalamus pour rythmer les sécrétions peptidiques qui régulent l'activité de l'hypophyse et des grands axes endocriniens (thyroïdien ou corticosurrénalien).

- Cet oscillateur « fort » reçoit des informations temporelles issues de

l'environnement, du cycle lumière/obscurité par l'intermédiaire de l'œil via le tractus rétino-hypothalamique, ou des cycles alimentaires, des activités sociales ou encore du cycle veille/sommeil via les projections issues du raphé médian et du thalamus. C'est donc par ce biais que l'environnement imposerait sa périodicité de 24 heures aux pace-makers centraux.

- Il existe des liens étroits entre le noyau suprachiasmatique et la glande pinéale : le noyau suprachiasmatique influence en effet l'activité de la pinéale par le biais des voies nerveuses noradrénergiques via le ganglion cervical supérieur. A l'inverse, il semble que la sécrétion de la mélatonine par la pinéale inhibe les libérations d'ACTH et de cortisol. Par ailleurs, la mélatonine semble douée, tant chez l'animal que chez l'homme, de propriétés de synchronisation des rythmes biologiques. Enfin, par une dernière boucle de régulation, les sécrétions hormonales elles-mêmes modifieraient l'activité de la glande pinéale ainsi que du noyau suprachiasmatique.

Les principaux oscillateurs centraux collaborent donc étroitement pour maintenir une organisation harmonieuse des rythmes biologiques. L'hypothalamus traite les informations de l'environnement avant de les transmettre vers les grands axes endocriniens tandis que la glande pinéale serait le garant d'une bonne synchronisation interne tout en traduisant les informations temporelles liées au cycle lumière/obscurité (information saisonnière par exemple).

Deux phénomènes contradictoires pourraient ainsi être responsables de la désynchronisation des rythmes biologiques qui accompagne la dépression (figure 4b) : D'une part, il semble que la glande pinéale soit hypersensible à la lumière du jour chez les sujets dépressifs, qu'ils soient en période dépressive ou en période de rémission [10]. Il semble donc qu'il existe un déséquilibre de l'influence des diverses informations extérieures sur l'une, au

moins, des horloges centrales. D'autre part, la sécrétion nocturne de mélatonine est réduite dans la dépression. Autrement dit, cette réduction des taux nocturnes priverait les autres oscillateurs centraux de l'activité régulatrice et synchronisante de la mélatonine. Il s'en suivrait une certaine « laxité » des liens qui unissent ces différents oscillateurs. Cette laxité des mécanismes de couplage favoriserait les dissociations ou les désynchronisations des horloges entre elles. Un certain nombre de rythmes resteraient donc soumis à la périodicité naturelle des 24 heures alors que d'autres, faute d'informations structurées et de coordination suffisante, oscilleraient sur leur propre période.

synchroniseurs de l'environnement. En augmentant sensiblement les taux nocturnes de mélatonine, les tricycliques pourraient cependant améliorer le couplage entre les différents pacemakers centraux. Ce rôle chronobiologique des antidépresseurs tend donc à orienter les recherches actuelles dans le domaine des synchronisations biologiques.

On connaît de longue date, les vertus antidépresseurs, chez certains dépressifs, des privations totales de sommeil. Certaines études étaient venues indiquer que des privations partielles de sommeil, notamment de la deuxième moitié de la nuit, semblent avoir des effets similaires. Cependant, les bénéfices obtenus, s'ils étaient parfois spectaculaires, n'en restaient pas moins transitoires puisque la majorité des sujets rechutaient dès le lendemain de ces expériences.

Aussi, pour prolonger les effets bénéfiques des privations partielles et pour tester l'hypothèse d'un décalage en avance des rythmes biologiques, certains auteurs proposèrent de décaler le rythme de vie de sujets dépressifs endogènes en avançant de 6 heures les horaires de leurs principaux repères temporels (heures de repas, du coucher, du lever, cycle des activités sociales, cycle lumière/obscurité). Ce décalage horaire, maintenu pendant deux semaines, s'accompagna d'une amélioration clinique rapide et durable de la majorité des sujets, et ce sans aucun effet secondaire [4]. Les observations chronobiologiques relevées au cours de ces expériences montrent une tendance à la normalisation des rythmes biologiques (y compris le sommeil) au fur et à mesure de leur déroulement. L'augmentation des amplitudes des rythmes semble par ailleurs indiquer un meilleur couplage entre pacemakers centraux et synchroniseurs externes. Autrement dit, il serait possible que cette action antidépresseive de la chronothérapie soit liée à l'effort de resynchronisation et de recouplage qu'impose ce décalage horaire. Dans cette perspective, traitement de la dépression et

### Vers un traitement chronobiologique

Il semble donc désormais possible d'envisager le traitement de la dépression endogène non plus sous le seul angle d'une suppléance mono-aminergique, mais sous celui d'une désynchronisation biologique contemporaine des troubles de l'humeur.

Les premiers travaux portèrent sur les effets chronobiologiques des sels de lithium qui, tant dans le règne végétal qu'animal (ainsi que chez l'homme), tendent à ralentir les rythmes biologiques circadiens en allongeant leur période d'oscillation, retardant donc les positions horaires des maximums et minimums [14]. Cet effet, sensible en condition d'isolement temporel, semble également commun aux antidépresseurs, qu'il s'agisse de tricycliques, d'inhibiteurs des monoamine oxydases ou autres [14, 15]. Cette activité chronobiologique des antidépresseurs pourrait donc être responsable de la normalisation de la plupart des rythmes circadiens chez des sujets dépressifs traités [8]. Malgré cet effet « ralentisseur rythmique » des sels de lithium et des antidépresseurs, il n'existe encore aucun argument direct indiquant que ces produits favorisent l'entraînement des horloges biologiques par les

### RÉFÉRENCES

- Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, et al. Diurnal hyper-secretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 60 : 505-12.
- Lewy A J, Nurnberger J I N, Wehr T A, et al. Supersensitivity to light : possible trait marker for manic depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985 ; 124 : 725-8.
- Jacklet JW. Neurobiology of circadian rhythms. *TINS* 1985 ; 2 : 69-74.
- Wetterberg L, Beck-Friis J, Kjellman B F, Ljunggren J G. Circadian rhythms in melatonin and cortisol secretion in depression. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1984 ; 39 : 197-205.
- Kronauer R E, Czeisler C A, Weitzman E D, Pilato S F, Moore-Ede M C A. Mathematical model of the human circadian system : Use of two interacting oscillators to simulate free-running and entrained sleep-wake patterns. *Sleep Research* 1980 ; 9 : 274.
- Wehr T A, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanism in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry* 1982 ; 15 : 31-9.
- Wirz-Justice A. Antidepressant drugs : effects on the circadian system in circadian rhythm in psychiatry. In : Wehr T A, Goodwin F K, eds. *Biological rhythms in psychiatry*. New York : Boxwood Press, 1983 : 235-64.
- Kripke DF, Risch SC, Janowsky D. Bright white light alleviates depression. *Psychiatry Res* 1983 ; 10 : 105-12.

### TIRÉS A PART

G. Darcourt : clinique de psychiatrie et de psychologie médicale, hôpital Pasteur, B.P. 69, 06002 Nice Cedex.

recouplage entre environnement et horloges centrales iraient donc de pair.

Une autre perspective thérapeutique de la dépression semble découler des travaux récents sur les effets de la lumière. La lumière artificielle, pour peu qu'elle ait le spectre de la lumière du jour avec une intensité suffisante (2 500 lux), administrée tôt le matin, atténuerait de manière significative la symptomatologie dépressive [16]. Cette amélioration clinique semble concerner tant les sujets atteints du syndrome dépressif saisonnier (SAD) [1] que les sujets dépressifs endogènes ; dans tous les cas, elle reste cependant transitoire. Quant aux horaires d'administration, si les études initiales préconisaient un horaire matinal, il semble que l'illumination vespérale ait des effets comparables. La lumière intense, en tant que synchroniseur externe, pourrait ainsi stimuler les oscillateurs cérébraux et donc favoriser leur entraînement par les cycles naturels de l'environnement. On retrouve ainsi ce parallélisme entre

recouplage oscillateur/environnement et amélioration clinique.

Qu'il s'agisse de chronothérapie par décalage horaire ou de photothérapie, ces traitements de la dépression restent pour l'instant expérimentaux. Ils apportent cependant un certain nombre de situations de recherche qui permettent l'exploration du système chronobiologique du sujet déprimé. A ce titre, en s'appuyant sur les hypothèses de découplage des oscillateurs centraux dans le cadre de la dépression endogène, il est possible d'entrevoir un nouveau champ thérapeutique axé soit sur les techniques de resynchronisation externe, soit sur un nouveau « screening » des molécules disponibles en s'intéressant à leurs vertus resynchronisantes.

Dans ces conditions, l'approche chronoendocrinologique de la dépression est un outil précieux capable dès aujourd'hui de préciser la nature des perturbations contemporaines de la dépression et susceptible de déboucher, dans un proche avenir, sur de nouvelles voies thérapeutiques ■

## Summary

Among the biological abnormalities observed in endogenous depression, the neuroendocrinological disturbances, especially these concerning the temporal organization, seem to be particularly relevant.

Most of the neuroendocrine circadian rhythms seem to be disturbed in depression with higher mean level (cortisol), reduction of amplitude (thyrotropin, melatonin), abnormal phase position (growth hormone), instability of secretion (ACTH, cortisol, prolactin). These abnormalities tend to disappear after recovery.

The better knowledge of the circadian system in depressed subjects, and the antidepressant effects of both chronotherapy and phototherapy, lead us to propose a model for the organization of internal clocks in both normal and depressed states, model which opens new therapeutic perspectives for depression.