



HAL
open science

L'interdépendance entre le sommeil et l'épisode dépressif

Hugo Serra

► **To cite this version:**

Hugo Serra. L'interdépendance entre le sommeil et l'épisode dépressif. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04237682

HAL Id: dumas-04237682

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04237682v1>

Submitted on 11 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

L'interdépendance entre le sommeil et l'épisode dépressif

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Hugo SERRA

soutenue le 04/07/2023

Président : M. POUCHERET Patrick

Professeur des Universités, UFR de Pharmacie de
Montpellier

Assesseurs : Mme LASBUGUES Sophie

Docteur en PHARMACIE

Mme BICHON Florence

Docteur en PHARMACIE, Maitre de conférences des
Universités, UFR de Pharmacie Montpellier

Introduction

I. Le sommeil

1- Définition

2- Mécanisme

- a- Alternance veille/sommeil*
- b- Cycles et phases du sommeil*

3- Le rôle du sommeil

- a- Maturation cérébrale /apprentissage*
- b- le rôle et l'importance du sommeil dans le métabolisme*
- c- Importance du sommeil dans l'immunité*

4- Les différents troubles du sommeil

- a- Insomnie aiguë et insomnie chronique*
- b- Solution médicamenteuse*

II. La dépression

1- Généralités

- a- Définition*
- b- Critères de diagnostic*
- c- Classification des différents type de dépression en fonction de l'étiologie*

2- Symptômes et physiologie de la dépression

- a- Les mécanismes physiologiques*
- b- Symptomatologie de la dépression*
- c- Le dernier symptôme : les troubles du sommeil*

3- Traitements

- a- Solution médicamenteuse*
- b- Critère de choix des antidépresseurs*

III. L'interdépendance dépression / sommeil

1- Relation entre SAOS et dépression

- a- Prévalence de la dépression chez les patients souffrants de SAOS*
- b- Les mécanismes de cette interdépendance*

2- Rythmes circadiens et dépression : traitements chronobiologiques

- a- La luminothérapie*
- b- La thérapie de l'éveil*

3- La mélatonine comme traitement de la dépression

- a- Généralités*
- b- La mélatonines comme adjuvant des traitements de l'épisode dépressif*
- c- Analogues de la mélatonine utilisés dans la prise en charge de l'état dépressif*

Conclusion

Introduction

« Bonjour monsieur, auriez-vous quelque chose pour m'aider à dormir ? »
« Bonjour monsieur, j'ai du mal à dormir, du coup je suis fatigué toute la journée, qu'est-ce que je peux prendre ? »
« Monsieur bonjour ! Je suis pas très en forme en ce moment, pas trop le moral non plus, j'arrive plus à dormir. Qu'est-ce que vous me conseillez comme traitement ? »
« Je dors pas de la nuit, j'arrive plus à fonctionner la journée, je supporte plus mes gosses et au travail ça se passe mal. Vous avez un remède miracle ? il faut que je consulte, vous pensez ? »

Voilà les demandes que je reçois quotidiennement à la pharmacie dans laquelle je travaille depuis 2 ans. Pour apporter une aide à ces personnes en souffrance, je n'ai qu'à me tourner pour choisir le complément alimentaire qui me semble le plus pertinent pour gérer au mieux leurs troubles du sommeil. En deux ans j'ai vu le rayon sommeil devenir des rayons puis aujourd'hui un espace entier !

Quant au nombre d'ordonnances d'antidépresseurs déposées sur le comptoir, il est impressionnant et en constante progression.

Mon expérience m'a donc amené à constater qu'une grande partie de notre patientèle était affectée par des troubles du sommeil et de l'humeur, et que les uns étaient souvent liés aux autres. Mon ressenti n'étant pas une base suffisante pour décider d'un sujet de thèse, j'ai consulté la littérature scientifique et dès la première recherche j'ai pu lire dans une publication de l'INSERM : *« L'enjeu est de taille : la fréquence des troubles du sommeil, qui touchent une part importante de la population, a augmenté ces dernières décennies. Elle interroge l'évolution à venir de notre état de santé. »*

De plus, selon les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « *le fardeau global des troubles mentaux représentera 15% de la charge de l'ensemble des maladies en 2020 (...) La dépression représenterait à elle seule la troisième cause d'années de vie vécues avec incapacité dans le monde et la principale parmi l'ensemble des troubles mentaux.* ».

Au vu de l'ampleur de cette problématique, on considère que ces pathologies représentent un réel problème de santé publique. J'ai donc décidé de consacrer ma thèse à l'étude, non seulement des troubles du sommeil et de l'humeur mais aussi aux liens éventuels qui rattachent ces pathologies l'une à l'autre.

Dans un premier temps j'évoquerai le sommeil (la physiologie, les troubles et les traitements) puis la dépression et enfin les nombreuses connections entre les deux.

I. Le sommeil

1. Définition

Le sommeil est un besoin physiologique indispensable à tout être humain. Il est crucial pour de nombreuses fonctions physiologiques (mémoire, immunité, croissance...). De plus il représente une part importante de notre existence puisqu'un tiers de notre vie lui est consacré. Le sommeil correspond à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Il est caractérisé par une perte de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive.¹

Durant le sommeil, de profondes différences dans le fonctionnement du corps apparaissent, notamment au niveau des mouvements respiratoires, du rythme cardiaque, de l'amplitude et de la fréquence des ondes cérébrales.² C'est un comportement spontané et réversible caractérisé par des périodes récurrentes de :

- baisse des activités motrices,
- augmentation des seuils de réponses sensorielles,
- facilitation de la mémorisation,
- discontinuité de l'activité mentale.

Durant cette période le corps fait l'objet de nombreuses évolutions : le sommeil permet ainsi aux enfants de grandir grâce à la sécrétion d'hormones de croissance et il entraîne la maturation de leur système nerveux. Il stimule également les défenses immunitaires, régénère les tissus et est indispensable à la récupération de la fatigue physique, psychique et nerveuse chez tous les individus quel que soit leur âge.

Pendant le sommeil, et plus particulièrement pendant le stade du rêve, un certain nombre de fonctions s'accroissent : la mémorisation, l'organisation des informations acquises dans la journée...

2. Mécanisme

a. Alternance veille/sommeil

On peut décrire trois états³ différents de veille et de sommeil : la veille, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Il est possible de différencier et caractériser ces stades en mesurant plusieurs variables physiologiques grâce au procédé de la polysomnographie.

Pour cela on enregistre l'EEG, l'EMG, l'EOG et certains paramètres cardiorespiratoires et musculaires caractéristiques des différentes phases observées.

Premièrement l'état de veille peut aussi être séparé en 2 parties, la veille « calme » et la veille « active ».

La veille calme, est l'état au repos, les yeux fermés. L'analyse de l'EEG pendant cet état révèle une activité de type alpha caractéristique. On remarque aussi une absence de mouvement oculaire et le tonus musculaire faiblit.

L'état de veille active, quant à lui, est reconnaissable par la présence de mouvements oculaires et par une activité EEG rapide.

Le sommeil lent se caractérise par un ralentissement général des ondes cérébrales alors que le sommeil paradoxal est caractérisé par une activité cérébrale intense et des mouvements oculaires rapides.

La régulation de cette alternance est le résultat de l'action de deux processus selon le modèle de Borbely.

Le premier est le processus homéostatique, qui se définit par la notion de « dette ».- La dette augmente au cours de l'éveil et diminue durant le sommeil. En somme, plus la veille est longue plus le sommeil est important. Le besoin de sommeil augmente avec le temps jusqu'à un seuil « haut » à partir duquel le sommeil se déclenche pour descendre jusqu'à un seuil dit « bas ». On peut mesurer l'intensité de ce phénomène homéostatique grâce aux ondes lentes détectées par l'EEG. Plus la durée de l'état de veille est longue plus la quantité d'ondes lentes sera importante.⁴ Ce phénomène serait

dû à la production durant la journée de plusieurs substances dont l'accumulation entrainerait la survenue du sommeil. Parmi ces substances on peut s'attarder plus particulièrement sur l'adénosine qui est un nucléoside produit notamment par la dégradation de molécules d'ATP présentes dans les cellules cérébrales. On peut donc penser que cette accumulation de substances pendant la veille déclenche la production d'ondes lentes qui entraînent à leur tour la survenue du sommeil.

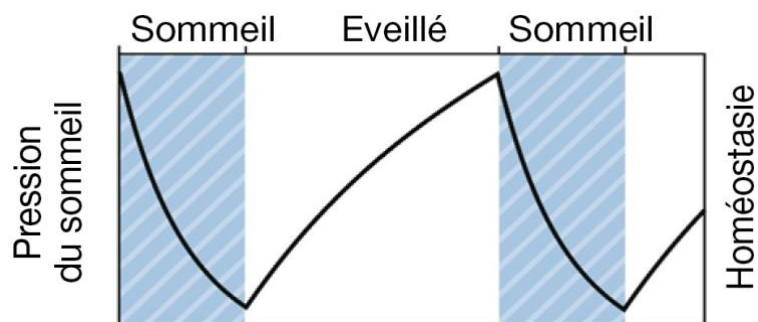


Figure 1 : Dette homéostatique⁵

On a ensuite le processus circadien. Circadien vient du latin Circa et Dies « autour d'une journée » et signifie cycle d'une journée. Dans notre cas l'alternance veille/sommeil est un rythme circadien.⁶ Ce rythme est endogène (indépendant des évènements extérieurs) et n'est pas uniquement lié au rythme jour nuit. En effet plusieurs expériences d'isolement temporel ont permis de déterminer que ce cycle perdurait avec ou sans périodes diurne et nocturne. On observe plusieurs autres constantes qui suivent ce rythme, notamment la température corporelle. En effet le sommeil survient sur la phase descendante de la température et le réveil sur la phase ascendante.

Ce rythme est généré par les noyaux suprachiasmatiques. Ces structures se situent à la base de l'hypothalamus et jouent donc un rôle d'horloge biologique. Cette horloge possède un rythme légèrement supérieur à 24 heures (24,18 heures) et aura donc besoin d'être en permanence resynchronisée pour suivre le cycle de 24 heures. Pour cela plusieurs « synchroniseurs externes » vont agir sur notre horloge interne comme les heures des repas, les activités sociales ou encore la lumière et l'obscurité.⁷

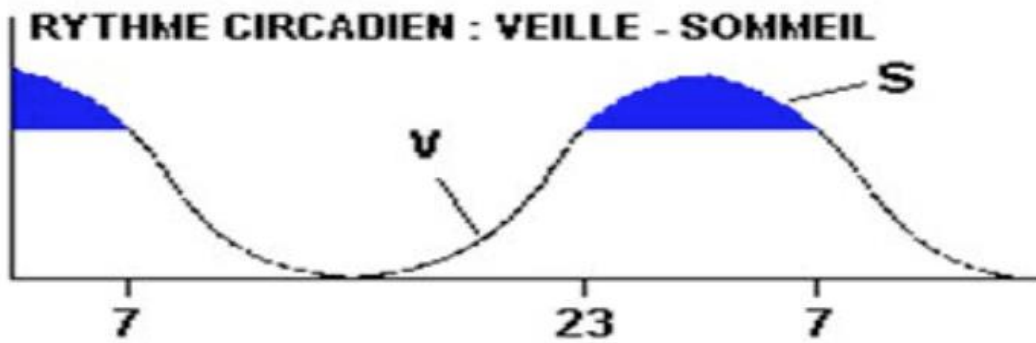


Figure 2 : Rythme circadien⁸

b. Cycles et phases du sommeil

Chez l'adulte il existe, entre l'éveil et le sommeil, des cycles, qui vont se répéter plusieurs fois dans la nuit. Ces cycles sont composés de plusieurs phases qui vont se succéder dans chaque cycle. Ils peuvent avoir des longueurs différentes mais durent environ 1 h 50 chacun et se répètent entre 4 à 5 fois par nuit. Nous allons suivre la classification de Rechtschaffen et Kales (chercheurs et fondateurs de l'Association for the Psychophysiological Study of Sleep) qui ont séparé en 5 phases chaque cycle. Pour décrire ces phases on utilise la polysomnographie.

Diagramme du sommeil d'un sujet adulte jeune

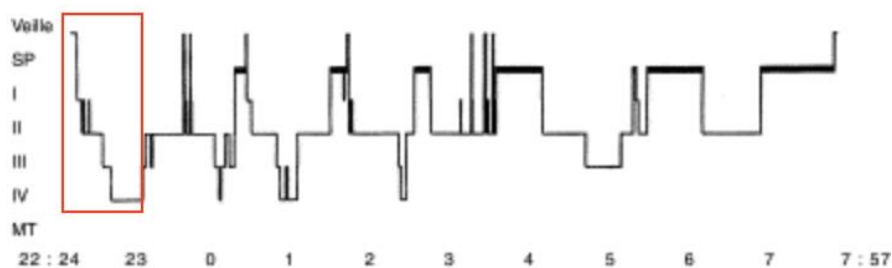
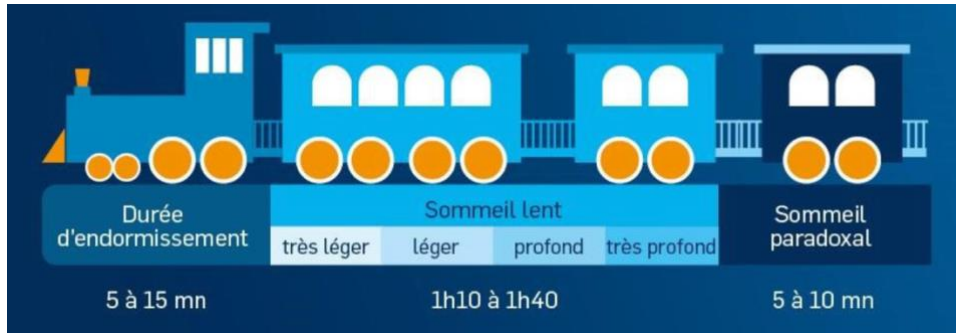
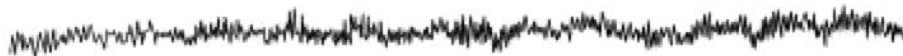


Figure 3 : Sommeil d'un sujet adulte jeune⁹



Figures 4 : Les différentes phases d'un cycle du sommeil¹⁰

La première phase correspond à l'endormissement. C'est la transition entre la veille et le sommeil. Elle est caractérisée par la présence majoritaire à l'EEG d'ondes alpha (présentes lorsque le sujet est apaisé et a les yeux fermés), mais aussi par quelques ondes thêta. Les ondes alpha ont une fréquence comprise entre 8 et 12 Hz alors que celle des ondes thêta se situe entre 2 et 7 Hz.¹¹ On remarque aussi des mouvements oculaires lents et un tonus musculaire affaibli.



Les quatre phases suivantes font partie du sommeil lent. Au cours de ces phases le rythme cardiaque et la respiration vont ralentir et devenir réguliers.

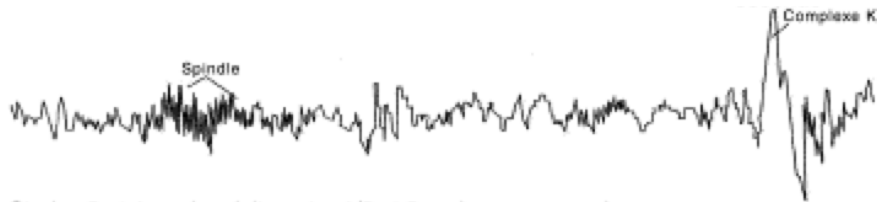
La première correspond au sommeil lent très léger, elle est caractérisée par une plus grande proportion d'ondes thêta, il n'y a plus de mouvement oculaire mais le tonus musculaire est toujours présent. C'est la première phase de sommeil.



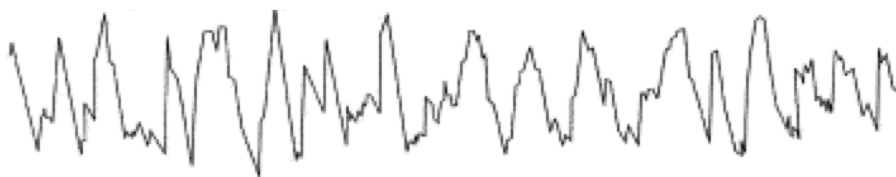
La deuxième correspond au sommeil lent léger, et est, elle aussi, composée de plusieurs fréquences. On remarque également la présence de nouveaux éléments particuliers, les fuseaux rapides (spindle) et les complexes K. Les fuseaux rapides ont une fréquence comprise entre 12 et 16hz. Le complexe K est formé de 2 composantes, la première est négative et succincte et la seconde positive et plus longue.

Ces fuseaux auraient pour rôle de maintenir le sommeil en inhibant les voies d'activation des stimuli sensoriels. Les complexes K auraient, quant à eux, un rôle dans la création des fuseaux rapides et des ondes lentes.¹²

Le tonus musculaire est toujours présent et il n'y a pas de mouvement oculaire.



Les 2 phases suivantes correspondent au sommeil lent profond. Elles sont constituées quasi uniquement d'ondes lentes et amples, ce sont les ondes delta. Ces dernières ont une fréquence comprise en 0,5 et 3hz. Il n'y a plus de tonus musculaire et plus de mouvement oculaire.



Enfin la dernière phase est celle du sommeil paradoxal. Cette dernière est très différente du sommeil lent. On observe la présence d'ondes thêta, elles sont en "dents de scie", ont une fréquence plus rapide et une faible amplitude. On observe aussi une atonie musculaire et de nombreux mouvements oculaires saccadés.

Malgré l'atonie musculaire on observe sur les extrémités du corps et sur le visage des mouvements musculaires très brefs. La respiration et le rythme cardiaque sont instables.



3. Le rôle du sommeil

a. Maturation cérébrale et apprentissage

De nombreux phénomènes participent à la maturation du cerveau et le sommeil en fait partie. Un nouveau-né dort en moyenne deux fois plus longtemps qu'un adulte sur une journée. De plus, on observe chez le nouveau-né une grande proportion de sommeil paradoxal en comparaison au sommeil de l'adulte. En effet, le sommeil paradoxal joue un rôle dans la création des liaisons neuronales et c'est donc au moment de la maturation du cortex que cette proportion est la plus grande.

Pour étayer ces propos, des expériences¹³ de privation de sommeil ont été réalisées. Pour des raisons éthiques cette privation ne peut être réalisée sur des nouveau-nés humains. Plusieurs expériences ont donc été réalisées sur des rats âgés d'une semaine. Une privation totale de sommeil entraîne une incapacité des sujets à effectuer des tâches indispensables à la survie (prise alimentaire par exemple), une privation sélective du sommeil paradoxal est alors entreprise. Grâce à un EEG effectué sur les sujets, les expérimentateurs peuvent couper le sommeil au moment de l'entrée en phase paradoxale, on peut aussi administrer un inhibiteur de la recapture de noradrénaline pour priver le patient de cette phase de sommeil.

Cette expérience a montré que les sujets privés de sommeil possèdent un cortex moins développé. La privation de sommeil entraîne aussi à l'âge adulte une augmentation du sommeil paradoxal, une anxiété anormale, une déficience sexuelle et une modification de l'architecture nerveuse.

Le manque de sommeil affecte également les processus d'apprentissage. On peut tout d'abord parler de la relation entre le sommeil et la mémoire procédurale.

La mémoire procédurale est une mémoire à long terme, implicite, qui permet la motricité automatique. Afin d'évaluer l'impact d'une carence de sommeil sur cette

mémoire, on va, encore une fois, priver le sujet de certaines phases de son sommeil (ici le sommeil paradoxal). Après cette privation on observe que les sujets ont beaucoup plus de difficultés à réaliser des tâches mettant en jeu leurs capacités perceptivomotrice et cognitive (dessin en miroir, tour de Hanoi).

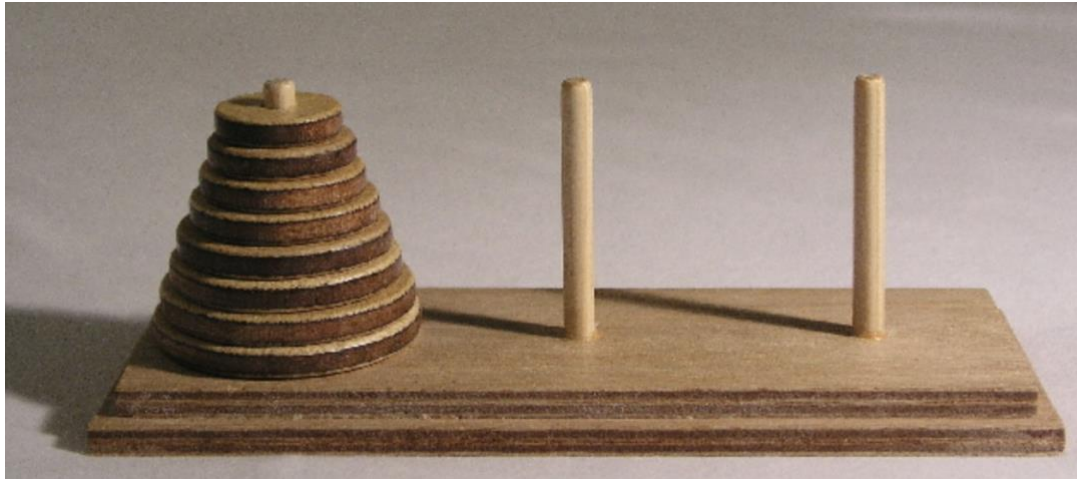


Figure 5 : Exercice de la tour de Hanoi¹⁴

Nous allons maintenant observer le rôle du sommeil dans la mémoire épisodique. Cette mémoire désigne le processus par lequel un individu se souvient des événements vécus avec leur contexte, par exemple la date et le lieu. On utilise encore une fois la même méthode de privation sélective des phases du sommeil et on demande aux sujets de retenir des paires de mots liés entre eux. L'étude montre alors que c'est lors du sommeil lent que ce type d'apprentissage est favorisé. On observe aussi sur les EEG que la densité des fuseaux (ondes caractéristiques du sommeil lent comprises entre 12 et 16 Hz) augmente lors des nuits suivant les expérimentations comparativement aux nuits sans exercice d'apprentissage. On peut alors en déduire que le sommeil lent et ces fuseaux ont aussi une importance dans la mémoire épisodique et le mécanisme d'apprentissage. Une autre étude¹⁵ met en évidence l'importance du sommeil paradoxal dans la mémoire épisodique. En effet lorsque l'on propose un élément « émotionnel » à mémoriser à un groupe de sujets on observe que le sommeil paradoxal a un effet bénéfique sur la mémoire épisodique.

Le sommeil paradoxal joue aussi un rôle dans l'apprentissage du comportement « social » des nouveaux nés¹⁶. En effet on observe chez les nouveaux nés, au moment de leur sommeil paradoxal, la survenue de sourires néonataux qui sont identiques en tous points au futur sourire social (il dure d'une à cinq secondes, sa forme est identique, il met en jeu les mêmes muscles et il existe une prédominance significative à gauche pour les sourires unilatéraux).

On peut donc conclure que les différents stades du sommeil jouent un rôle prépondérant dans la consolidation des différents types de mémoires, que ce soit par exemple le sommeil paradoxal pour la mémoire procédurale ou le sommeil profond pour la mémoire épisodique.

b- Le rôle et l'importance du sommeil dans le métabolisme

Comme nous l'avons vu précédemment, le sommeil est le lieu d'un grand nombre de changements au niveau hormonal et donc aussi au niveau métabolique. Pour évaluer l'importance du sommeil dans les différents métabolismes on peut observer les conséquences d'un manque de sommeil sur ces derniers.

On peut tout d'abord regarder le métabolisme glucidolipidique¹⁷. On observe dans la population générale une relation très étroite entre la prévalence de l'obésité et le manque de sommeil. En effet dans nos sociétés le temps de sommeil diminue de plus en plus alors que le nombre de personnes atteintes d'obésité augmente. Pour établir ce lien, plusieurs études ont été réalisées. En diminuant la quantité de sommeil chez des sujets sains on observe une augmentation du cortisol plasmatique et concomitamment l'apparition d'une insulino-résistance. Le cortisol, dans le métabolisme glucidolipidique entraîne une augmentation de la synthèse de glucose et une dégradation des lipides et des protéines. On observe aussi, suite à cette privation de sommeil, une hausse de l'appétit chez les sujets. En effet les hormones responsables du contrôle de l'appétit sont impactées, le taux de leptine (hormone de la satiété) baisse, alors que celui de la ghreline augmente (hormone qui augmente la prise alimentaire et la masse adipeuse). Enfin on

observe dans la population générale que les taux de ghreléline et de leptéline corrèlent avec le temps de sommeil et l'indice de masse corporelle (IMC).

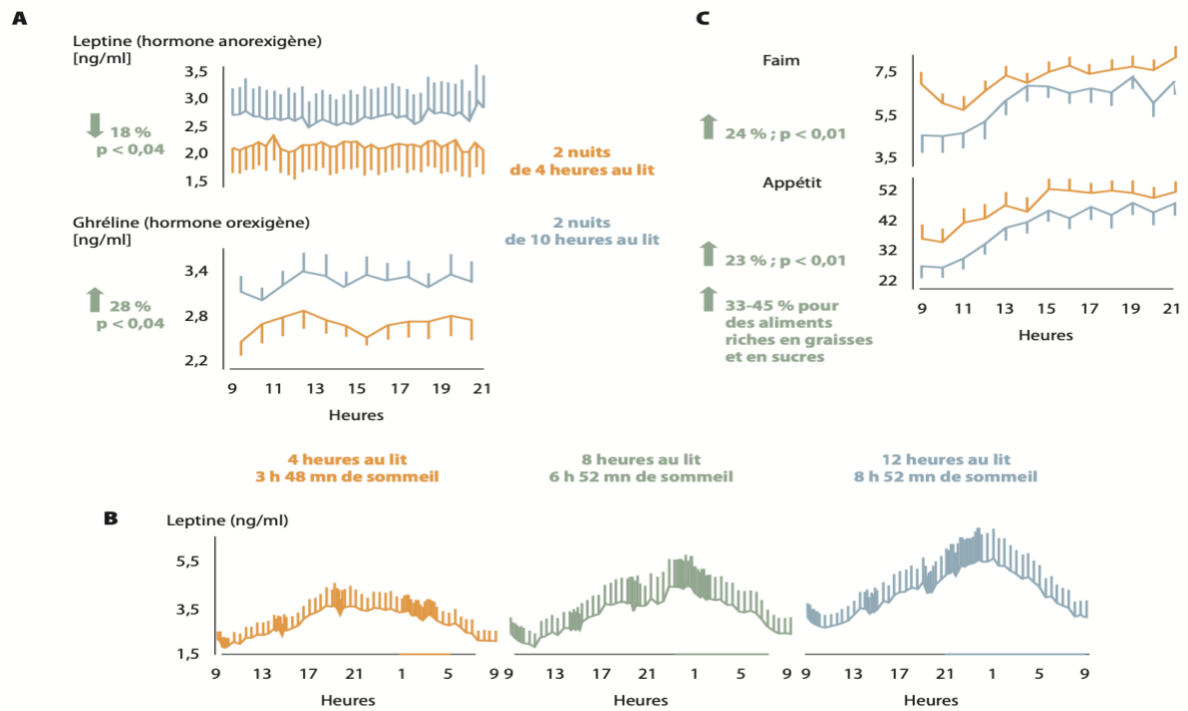


Figure 6 : Etude de l'évolution des taux de ghreléline et leptéline chez le sujet privé de sommeil¹⁸

Nous allons maintenant nous pencher sur le possible lien entre le diabète et le manque de sommeil. Comme évoqué précédemment on sait que le sommeil court entraîne une baisse de la tolérance au glucose, de la réponse de l'insuline et une hausse de la résistance à l'insuline¹⁹. Une méta-analyse²⁰ rassemblant plus de 170 000 sujets a montré très clairement qu'un temps de sommeil altéré entraîne une forte hausse du risque de développer un diabète de type 2. En effet ce risque est 1,46 fois plus élevé pour les individus qui dorment 5 heures ou moins par nuit que pour ceux qui dorment de 7 à 8 heures. Ce lien peut être en partie expliqué par une augmentation du taux de cortisol qui perturbe la régulation du métabolisme du glucose, entraîne l'augmentation de l'activité sympathique et la baisse de l'activité parasympathique autant de facteurs qui favorisent la résistance à l'insuline et diminuent sa libération.

De plus, on peut aussi aborder l'impact de la qualité du sommeil sur la tension artérielle²¹. En effet nous avons vu précédemment que l'activité sympathique augmentait lors d'une privation de sommeil. Cette augmentation de l'activité

sympathique entraîne notamment une augmentation de la fréquence cardiaque, une vasoconstriction périphérique et également une augmentation de la pression artérielle. En devenant chronique, le manque de sommeil augmente la probabilité de développer de l'hypertension artérielle. En effet une étude²² réalisée sur un groupe de plus de 4000 personnes sur une période de 10 ans, montre que les sujets dont le temps de sommeil est inférieur à cinq heures ont presque deux fois plus de risque d'avoir de l'hypertension artérielle.

Enfin la baisse du temps de sommeil entraîne une baisse de l'énergie, une somnolence du sujet tout au long de sa journée et donc une baisse de l'activité physique ce qui entraîne une favorisation des dérégulations du métabolisme glucidolipidique. Tous ces effets causés par un manque de sommeil nous montrent à quel point ce dernier joue un rôle prépondérant dans la régulation de notre métabolisme.

Si une carence de sommeil a des répercussions évidentes sur notre métabolisme, elle impacte également notre immunité.

c. Importance du sommeil dans l'immunité

Nous allons maintenant nous attarder sur les liens qui existent entre le sommeil et l'immunité²³.

Dans un premier temps nous pouvons aborder les effets d'une infection sur notre sommeil. On observe tout d'abord que, le plus souvent, les infections augmentent la durée totale de sommeil en accroissant plus particulièrement les phases de sommeil lent. Pour en arriver à ces conclusions on a administré à des sujets des antigènes (lipopolysaccharides, composants majeurs de la membrane externe des bactéries à Gram négatif) et on a observé les répercussions sur l'architecture du sommeil²⁴. On peut expliquer ces effets sur le sommeil par l'apparition de certaines cytokines.

Une étude sur l'animal met en évidence un lien entre le taux de cytokines pro inflammatoires, ici les TNF- α et l'interleukines 1 β , et le sommeil lent. En effet on

remarque que plus le taux de TNF- α et d'IL-1 β augmente plus le temps de sommeil lent augmente et inversement si on administre des anticorps anti TNF et IL on voit une diminution du sommeil lent. On sait aujourd'hui que les TNF- α et les IL-1 β jouent un rôle d'inducteur des neurones activateurs du sommeil et au contraire ont un effet inhibiteur sur certaines zones du cerveau agissant sur l'éveil (noyau du raphé et locus coeruleus). On peut donc en conclure que ces cytokines pro-inflammatoires ont un effet hypnogène.

Pour essayer de comprendre toute l'importance du sommeil pour notre immunité nous pouvons étudier les effets d'une privation de sommeil sur l'immunité. Sur des modèles animaux on observe qu'une privation totale de sommeil entraîne un effondrement du système immunitaire et donc une explosion du nombre de maladies opportunistes et enfin le décès des sujets²⁵. En prenant des sujets humains volontaires on voit qu'une privation totale du sommeil sur une courte durée entraîne une activation du système immunitaire alors qu'une privation partielle mais chronique, quant à elle, entraîne un affaiblissement de ce dernier. On peut aussi prendre l'exemple de la vaccination contre la grippe : on remarque que les personnes privées de sommeil produisent moins d'anticorps que le groupe de sujets contrôle.

Nous avons pu voir grâce à ses différentes études qu'il existe un lien bien présent entre le sommeil et notre immunité. Nous allons maintenant aborder les différents troubles et pathologies qui peuvent affecter notre sommeil.

4. Les différents troubles du sommeil

a. Insomnie aiguë et insomnie chronique

On peut définir l'insomnie en utilisant les termes proposés par l'AASM (L'Académie Américaine de la Médecine du Sommeil)²⁶. L'insomnie est un trouble du sommeil, on dit d'une personne qu'elle est insomniaque si cette dernière rapporte une ou plusieurs des difficultés suivantes : un trouble de l'endormissement, un trouble du maintien du sommeil, un réveil précoce, un sommeil non récupérateur. Enfin ces personnes doivent aussi présenter des conséquences de ces troubles du sommeil durant leur journée : état de fatigue, trouble de l'attention, trouble de l'humeur, somnolence, céphalées de tension, préoccupations ou ruminations à propos du sommeil. De plus on distingue plusieurs types d'insomnies en fonction de leurs caractéristiques, comme par exemple leur durée ou leurs causes. Si on décide de les classer en fonction de leur durée, on peut distinguer les insomnies aiguës des insomnies chroniques. Les insomnies aiguës ne durent pas plus de quelques jours, on retrouve des difficultés d'endormissement ou des réveils précoces liés à un facteur facile à identifier (un bruit, une température trop élevée, une douleur aiguë, un stress ponctuel...). A contrario, les insomnies chroniques durent plus d'un mois. Les causes de ces insomnies sont multiples mais on peut distinguer 2 grandes catégories : les insomnies primaires, qui ne sont pas liées à une autre pathologie (elles sont autonomes et intrinsèques), et les insomnies secondaires qui elles sont une conséquence d'une pathologie existante.

Nous allons nous intéresser aux insomnies primaires qui regroupent :

- les insomnies psychophysiologiques²⁷,
- les troubles de la perception du sommeil
- les insomnies idiopathiques.

Ce sont des insomnies que l'on peut mesurer (grâce à la polysomnographie) et pour lesquels on observe un conditionnement négatif au sommeil et à l'endormissement. Cela peut être dû à une appréhension liée au lieu, au moment du coucher ou à un évènement stressant. On observe aussi une difficulté à s'endormir à une heure précise. On retrouve aussi une activité mentale exacerbée au moment d'aller au lit. Ces différents symptômes, une fois installés, ont tendance à persister même si les causes primaires sont éliminées. Dans les insomnies primaires on peut aussi évoquer les troubles de la perception du sommeil. Les sujets rapportent un très faible temps, voire une absence totale de sommeil, alors que les mesures effectuées montrent un temps bien plus long de sommeil effectif. Le graphe ci-dessous nous montre un sujet atteint de ce trouble. Ce dernier a été réveillé à quatre reprises à des phases différentes du sommeil et, à chacun de ses réveils, le sujet a assuré qu'il ne dormait pas, alors que les mesures indiquent clairement que le sujet se trouvait dans un sommeil lent ou paradoxal.

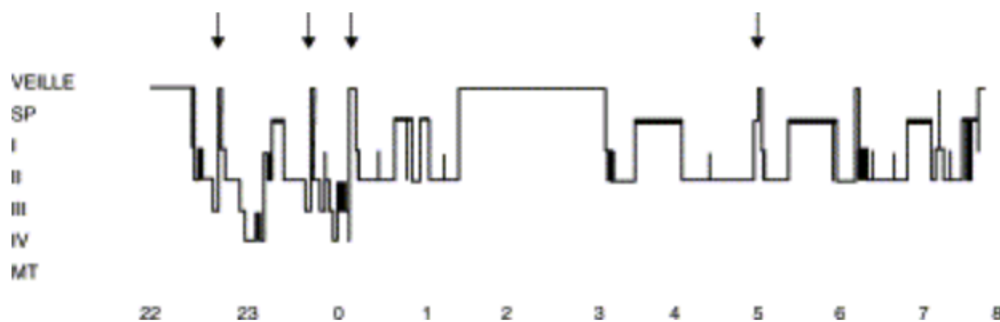


Figure 7 : Sommeil d'un sujet souffrant d'un trouble de perception du sommeil¹²⁸

Enfin nous pouvons aborder les insomnies idiopathiques. Elles trouvent leur origine pendant l'enfance, elles ne possèdent aucune cause identifiée et aucune période de rémission.

Nous allons maintenant aborder les insomnies secondaires : ce sont des insomnies associées à d'autres pathologies, elles sont une des conséquences ou un des symptômes de ces pathologies. De telles insomnies peuvent être liées à une cause psychiatrique. Elles représentent environ 35% des insomnies²⁹. Pour les patients souffrant de psychoses ou de schizophrénie on observe une grande affection de la

qualité du sommeil. Plusieurs méta-analyses tentent d'expliquer ce lien entre psychose et insomnies. On observe de nombreuses anomalies différentes en fonction des sujets, des traitements utilisés et des méthodes d'analyse employées. Cependant on remarque, dans une majorité des cas, une baisse du temps de sommeil total, une baisse du temps de sommeil paradoxal mais, à l'inverse, une hausse du temps de sommeil lent³⁰. L'anxiété engendrée par ces pathologies peut aussi expliquer en grande partie ces troubles du sommeil.

Pour les patients atteints de dépression, l'insomnie est un des principaux symptômes, 90% des sujets en souffrent. Contrairement aux sujets psychotiques, ici les patients présentent en grande majorité les mêmes troubles : tout d'abord les individus ne connaissent pas de problème pendant la phase d'endormissement mais ils sont plutôt affectés par des réveils précoces avec une impossibilité pour eux de se rendormir. On observe également une fragmentation du sommeil avec plusieurs réveils au cours de la nuit, ce qui entraîne une baisse de l'efficacité de ce dernier et une grande fatigue des patients pendant la journée³¹. En parallèle, il est remarqué que le sommeil lent est aussi affecté : il occupe très peu de temps dans le sommeil total des sujets. On remarque cette baisse de la quantité de sommeil lent plus spécifiquement au moment du premier cycle du sommeil. Il occupera plus de place lors des phases suivantes. Le sommeil paradoxal lui aussi est affecté durant la dépression. Le sommeil paradoxal arrive beaucoup plus tôt qu'à la normale, en général moins de 90 minutes après l'endormissement des sujets. On remarque aussi une hausse de la proportion du sommeil paradoxal dans la part des phases du sommeil. Enfin les mouvements oculaires rapides sont plus présents. Ce diagramme est le diagramme du sommeil d'un sujet atteint de dépression majeure. Comme nous l'avons vu précédemment, le sujet atteint le sommeil paradoxal très vite (ici 36 minutes) et ce dernier dure presque une heure, ce qui est anormalement long. On remarque enfin le grand nombre de réveils au cours de la nuit et le réveil précoce à 5 h 55.

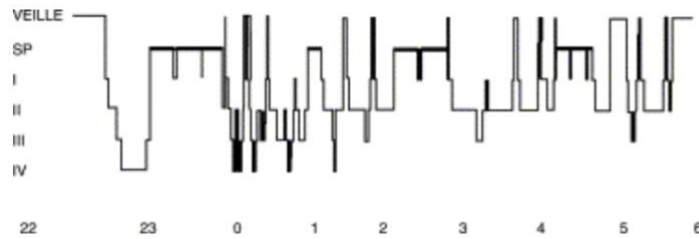


Figure 8 : Sommeil d'un sujet souffrant de dépression ³²

Nous allons maintenant voir que d'autres pathologies peuvent affecter le sommeil. Parmi ces affections on trouve en majorité :

- Les maladies gastroduodénales, comme le reflux gastro œsophagien qui est grandement favorisé par la position couchée, ou l'ulcère duodéal dont les douleurs se concentrent au début de la nuit.
- Les insuffisances cardiaques entraînent des dyspnées et des toux qui peuvent occasionner des insomnies.
- Les maladies rhumatismales sont principalement présentes en fin de nuit et entraînent un grand sentiment de nuits non réparatrices chez les sujets malades.

Deux autres pathologies ont l'insomnie comme symptôme majeur :

Le syndrome des jambes sans repos est caractérisé par des paresthésies des membres inférieurs lorsque ces derniers sont au repos. Le mouvement calme les paresthésies, mais on observe des secousses des membres inférieurs qui se répètent au moment des premières heures de la nuit. Ce syndrome apparait le plus souvent le soir ou la nuit et entraîne des insomnies et une grande fatigue au cours de la journée. Plus de 90% des patients atteints par ce syndrome rapportent des difficultés à l'endormissement et/ou des réveils nocturnes. Ce syndrome est responsable d'au moins une dizaine de micro-éveils par heure de sommeil³³.

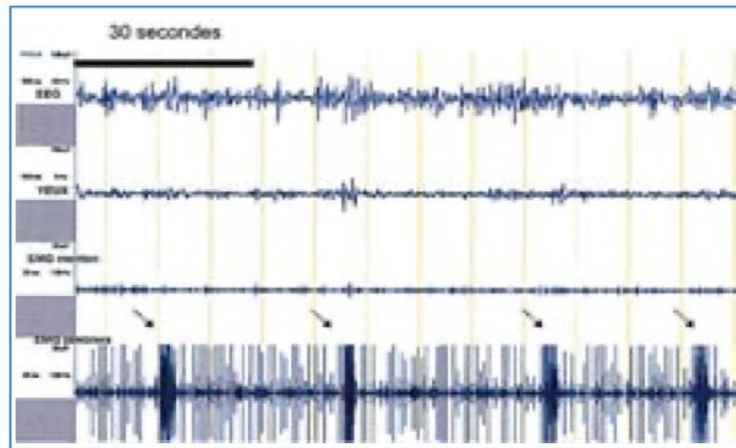


Figure 9 : Polysomnographie d'un sujet atteint du syndrome des jambes sans repos ³⁴

Le graphe ci-dessus nous montre 2 minutes de sommeil lent léger d'un sujet atteint de cette pathologie. Ici des électrodes ont été placées sur les deux muscles jambiers antérieurs et nous permettent de voir que 4 mouvements ont été effectués par le sujet au cours de ces 2 minutes.

Le Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil se définit par des interruptions répétées de la respiration (pendant plus de 10 secondes) entraînant des micro-éveils et ce plusieurs fois par heure. Le SAOS est défini par un IAH supérieur à 5. L'IAH est l'Indice d'Apnée Hypopnée : il se calcule en mesurant la respiration et en détectant les apnées (arrêts de la respiration) et hypopnées (réductions de l'amplitude de la respiration) d'un sujet au cours d'une polysomnographie. Une fois toutes les apnées et hypopnées comptées nous les divisons par le nombre d'heures de sommeil. C'est ce calcul qui représente l'IAH³⁵. Si ce dernier se situe entre 5 et 15 le SAOS est modéré mais au-delà nous parlons de SAOS sévère. Cette pathologie possède un lien très étroit avec l'insomnie. Comme nous pouvons facilement le comprendre ces micro-éveils entraînés par ces apnées rendent un sommeil normal très compliqué. En conclusion ces apnées ou hypopnées peuvent se répéter des centaines de fois dans la nuit du sujet et ainsi entraîner des centaines de micro-éveils qui vont complètement perturber le cycle de sommeil. Ces éveils peuvent être francs et constituer une expérience dont le patient se souvient ou alors simplement représenter un sursaut de l'activité des ondes alpha non ressenti par le patient.

Le traitement majeur du SAOS est l'application d'une pression positive continue : l'appareil utilisé va appliquer de l'air sous pression pour empêcher les voies respiratoires hautes de s'obstruer. Ce traitement peut, lui aussi, entraîner de grandes difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil. En effet les appareils permettant d'appliquer cette pression positive émettent un bruit de fonctionnement pouvant gêner le patient. De plus ce traitement peut entraîner des rhinites à répétitions dues à l'application de cet air ventilé.

Nous avons donc pu voir à travers ces études et articles que le terme « insomnie » regroupe plusieurs familles de pathologies aux causes et conséquences sur le sommeil bien distinctes. Ces insomnies peuvent cependant être traitées par tout un arsenal médicamenteux.

b. Solution médicamenteuse

Il existe plusieurs traitements et techniques pour essayer de solutionner les problèmes de sommeil et l'insomnie en général. Tout d'abord il faut adopter une bonne hygiène de sommeil (se coucher à une heure régulière, supprimer les écrans dans la chambre, prendre un repas léger le soir, éviter les activités physiques trop tardives...). Il existe aussi des techniques de relaxation à effectuer avant le coucher. On peut également essayer de créer une atmosphère associant le lit au sommeil : pour cela il faut éviter de passer trop de temps au lit (si le sujet ne s'endort pas il ne doit pas rester dans son lit trop longtemps), se lever à la même heure tous les jours, n'utiliser la chambre que pour dormir...

Nous allons voir maintenant plus en détail les solutions pharmacologiques. Il existe plusieurs familles pharmacologiques pour traiter l'insomnie. Nous allons tout d'abord aborder la famille des hypnotiques. Cette famille comporte les benzodiazépines et les hypnotiques hors benzodiazépines (zolpidem et zopiclone).

Les benzodiazépines ont pour effet principal un effet anxiolytique. Ils ont aussi un effet antiépileptique et myorelaxant. Ici ce qui nous intéresse c'est leur effet sur le sommeil : en effet ils réduisent la latence d'endormissement mais aussi le nombre de réveils nocturnes. Le mécanisme d'action de cette famille de molécules est bien connu. Ces molécules agissent en se fixant sur un récepteur qui se trouve à côté du récepteur du GABA-A, lui-même situé à la surface de la membrane des neurones. Le GABA est un neurotransmetteur qui va inhiber le système nerveux central. Pour ce faire il va entraîner une hyperpolarisation des neurones, les rendant ainsi beaucoup moins sensibles aux stimuli des autres neurotransmetteurs. Cette hyperpolarisation est la conséquence d'une libération d'ions chlorure négatifs dans la fente synaptique lors de la liaison du neurotransmetteur GABA à son récepteur.

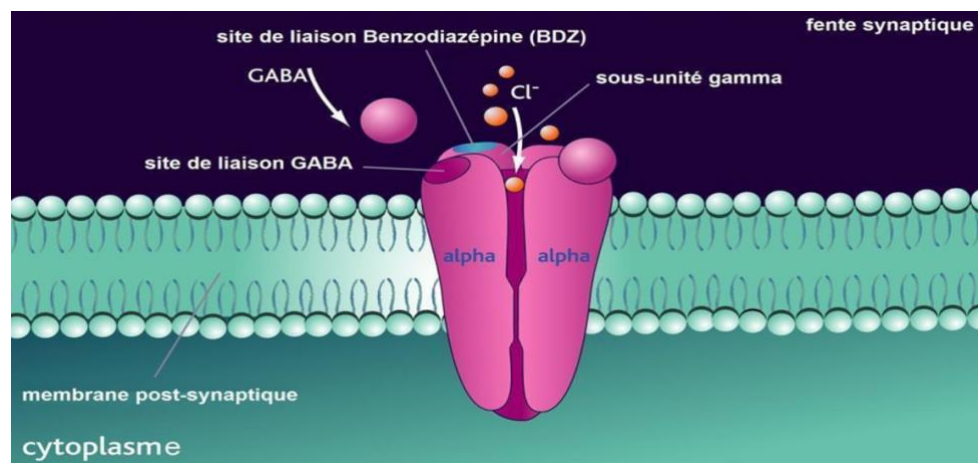
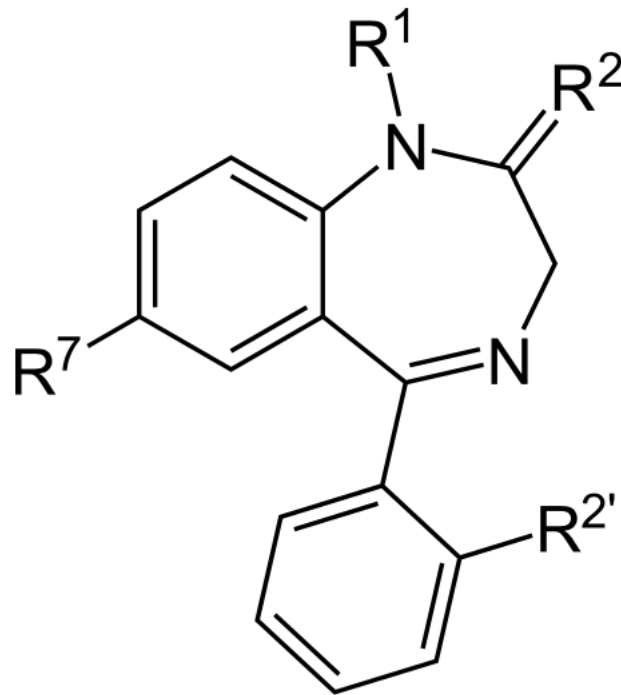


Figure 10 : Mécanisme d'action des benzodiazépines ³⁶

Comme on peut le voir sur ce schéma, le récepteur des benzodiazépines se situe sur le complexe macromoléculaire du récepteur au GABA-A. En effet, une fois fixé sur son récepteur le nombre d'ions chlorure libérés par la fixation du GABA à son récepteur sera plus élevé et donc la polarisation de la membrane du neurone sera plus importante et in fine le neurone encore plus insensible aux stimuli.

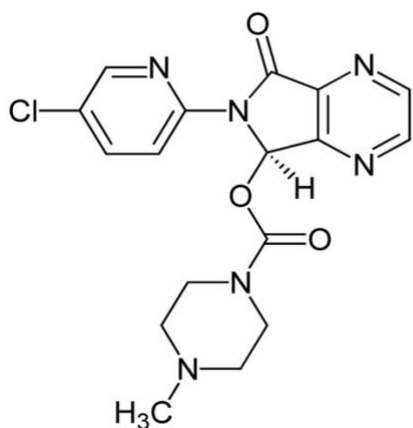


Structure générale des benzodiazépines

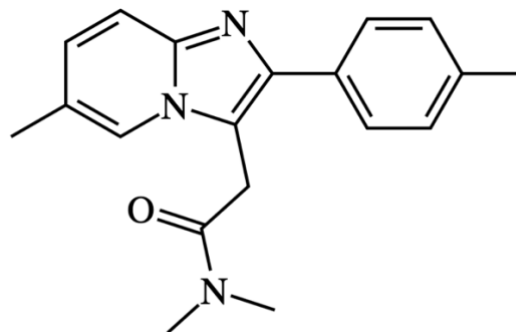
Ces molécules peuvent aussi entraîner bon nombre d'effets indésirables :

- -sommolences diurnes,
- -amnésie antérograde (associée aux fortes doses),
- -risque élevé de dépendance,
- -irritabilité, tension, troubles du sommeil,
- -tolérance sur le long terme (et donc nécessité d'augmenter les doses),
- -syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement,
- -perturbations des phases du sommeil (réduction du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal et allongement du sommeil lent léger).

Le zopiclone (famille des cyclopyrrolones) et le zolpidem (famille des imidazopyridines) ont un mécanisme d'action assez semblable malgré leurs différences structurelles. Ces deux molécules vont, elles aussi, se fixer sur un récepteur lié à celui du GABA et là encore entraîner une augmentation de la libération des ions chlorure et ainsi une exacerbation de la polarisation de la membrane des neurones, ce qui entraîne donc une plus grande insensibilité aux stimuli.



Zopiclone



Zolpidem

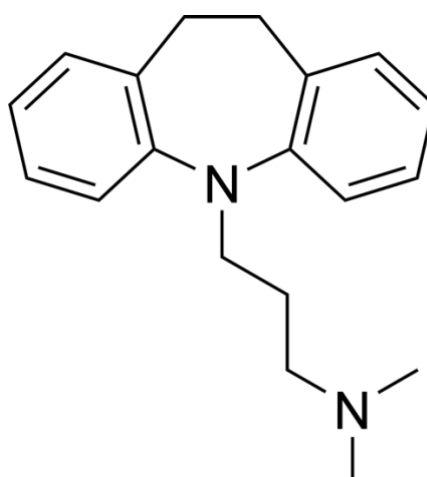
Les effets de ces molécules sur le sommeil sont là encore assez proches des benzodiazépines. Le zopiclone et le zolpidem entraînent une baisse de la latence d'endormissement et du nombre d'éveils nocturnes. De plus, plus ils allongent le temps de sommeil et ne raccourcissent pas la durée du sommeil paradoxal. Enfin, ils sont éliminés beaucoup plus rapidement et présentent donc moins d'effets résiduels le matin suivant la prise.

Molécules	Tmax (h)	Demi-vie (h)	Métabolite actif
Alprazolam	0.67 - 2.5	8.9 - 20.2	Oui
Bromazépam	0.5 - 4	11 - 27	Non
Clorazépate	1	70	Oui
Clobazam	1 - 4	9.7 - 30.3	Oui
Clotiazépam	1	2.5 - 12.1	Oui
Diazépam	0.5-1.5	32.1-46.6	Oui
lorazépam	0.5 - 4	8 - 27	Non
Oxazépam	0.5 - 8	4 - 25	Non

Molécules	Tmax (h)	Demi-vie (h)	Métabolite actif
Lormetazépam	3	10	Oui
Nitrazépam	0.5-5	18-57	Non
Témazépam	0.75-4	5.3-13	Oui
Zolpidem	0.5-3	2.4	Non
Zopiclone	0.5-1.5	3.5-6.0	Oui

Figure 11 : Tableau comparatif de différentes benzodiazépines, du zopiclone et du zolpidem³⁷

Nous allons maintenant aborder **la famille des antidépresseurs**. Certains d'entre eux sont utilisés pour traiter l'insomnie avec pour avantage principal de n'entraîner ni tolérance ni dépendance. Les imipraminiques sont utilisés car ils possèdent un effet sédatif (amitryptiline, trimipramine, amoxapine). Le mécanisme d'action de ces molécules repose sur l'augmentation de la concentration en amines neurotransmetteurs dans la fente synaptique : les imipraminiques vont inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrenaline³⁸ mais aussi bloquer le rétrocontrôle inhibiteur de ces neurotransmetteurs. Ici ce qui nous intéresse c'est leur composante histaminergique qui entraîne l'effet sédatif recherché.



Imipramine

Cependant de nombreuses études montrent un intérêt plutôt modéré pour ces molécules dans le traitement de l'insomnie. En effet ces dernières montrent un effet positif sur l'insomnie uniquement chez les sujets atteints de dépression et non pas chez

les patients atteints seulement d'insomnie³⁹. De plus ils présentent de nombreux effets secondaires :

- effets anticholinergiques centraux et périphériques,
- risque d'hypotensions orthostatiques,
- dyskinésie tardive,
- baisse de la libido.

D'autres antidépresseurs, les antagonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques, sont aussi utilisés pour traiter l'insomnie (miansérine et mirtazapine). Ces derniers vont cibler des récepteurs inhibiteurs noradrénergiques. En effet ces récepteurs alpha adrénergiques sont situés en pré synaptique et une fois activés exercent une baisse de la production de noradrenaline dans le neurone. En bloquant ces récepteurs, les antidépresseurs précédemment cités vont lever le frein de la neurotransmission (rétrocontrôle négatif) pour in fine augmenter la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

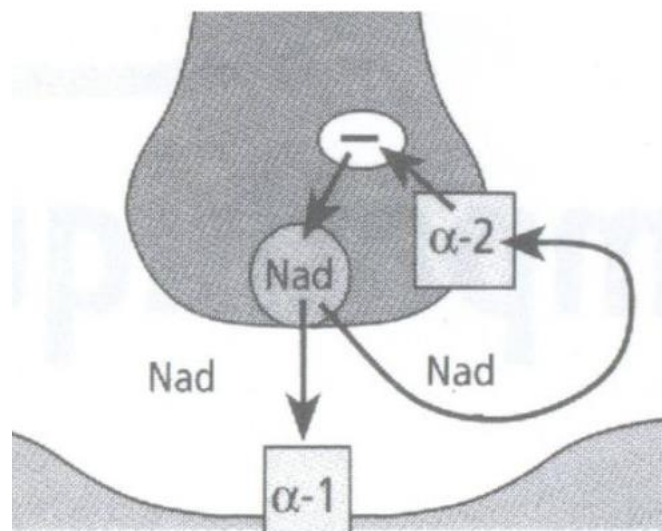


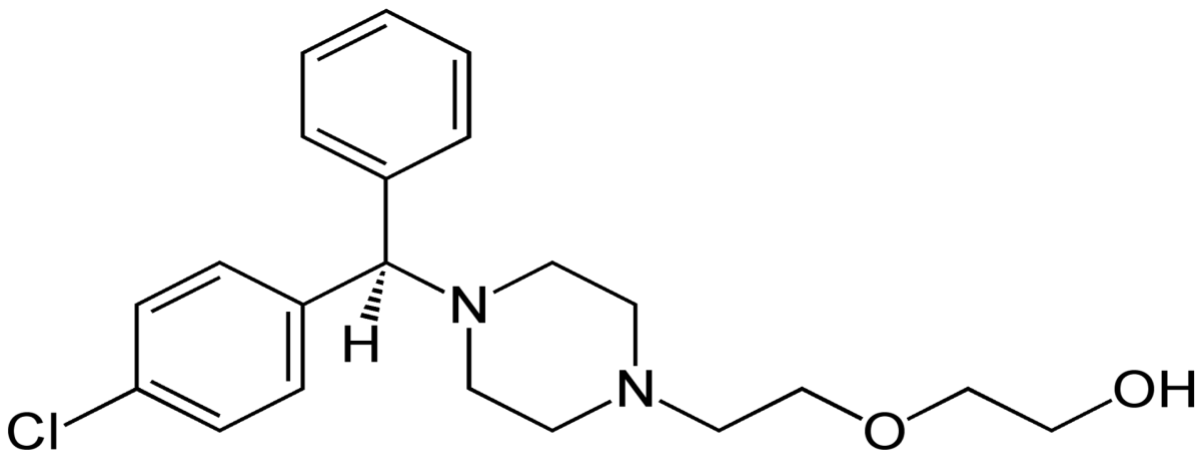
Figure 12 : Mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques ⁴⁰

C'est leur effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT₂ et 5HT₃ qui est particulièrement intéressant dans le traitement de l'insomnie. Il entraîne un effet anxiolytique et une augmentation du sommeil lent profond⁴¹. Là encore cette classe a

pour avantage de ne pas entraîner de dépendance, de somnolence en journée ou d'amnésie.

Nous allons maintenant aborder la classe **des antihistaminiques**. Ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs de l'histamine. Il existe 4 types de récepteurs à l'histamine : H1, H2, H3 et H4. Le premier est impliqué dans les réactions allergiques, le deuxième dans la production d'acide gastrique et enfin les 2 derniers ne sont pas impliqués en thérapeutique. Ici ce sont les récepteurs H1 au niveau central qui nous intéressent. Une fois stimulés ces derniers vont entraîner une hausse de la vigilance. Ainsi les antihistaminiques anti-H1 susceptibles d'atteindre les récepteurs centraux entraîneront une sédation. C'est cette sédation qui est utilisée dans la prise en charge thérapeutique de l'insomnie.

La principale molécule concernée est l'hydroxyzine car elle peut traverser la barrière hématoencéphalique et ainsi agir sur les récepteurs H1 situés dans le système nerveux central.



hydroxyzine

La concentration d'histamine au niveau central suit un cycle circadien (24 heures) : on observe que le taux d'histamine au niveau central est au plus bas au début de la nuit et augmente au cours de la nuit pour atteindre son maximum au moment du

réveil. C'est pour cette raison que les antihistaminiques n'ont que peu d'effets au début de la nuit alors qu'on observe en fin de nuit des effets pharmacologiques supérieurs.

II- La dépression

1- Généralités

a- Définition

Il ne faut pas confondre la dépression « psychiatrique » avec la « déprime ». Tous les individus font face au cours de leur vie à des sentiments de tristesse passagers liés à des événements précis ou non. C'est ce qu'on appelle communément la déprime. Le diagnostic de la dépression ne peut être envisagé que si ces sentiments s'intensifient et se prolongent. La dépression est donc une pathologie définie par une succession d'épisodes dépressifs intenses, durables et caractérisés par une baisse de l'humeur, une perte de la mémoire ainsi qu'une perte du plaisir. Cette maladie touche 1 personne sur 5 au cours de son existence et entraîne des conséquences majeures sur la vie du malade qui voit apparaître des troubles du sommeil, de l'alimentation et des perturbations dans la vie professionnelle et sociale. Selon les études entre 5 et 20% des patients atteints de dépression tentent de se suicider.

Des épisodes dépressifs peuvent apparaître à tous les âges de la vie : pendant l'enfance (avec environ 3% des sujets atteints), à l'adolescence (environ 14% dans cette tranche d'âge) et à l'âge adulte (7%). La dépression touche en majorité les femmes (avec un ratio de 1 homme pour 2 femmes touchées).⁴²

On observe une très forte augmentation de la prévalence de la dépression dans la population générale depuis quelques années (hausse de 18% des cas entre 2005 et 2015 selon l'OMS) et surtout depuis l'arrivée de la pandémie de COVID-19 (avec une hausse de près de 25% en 2019)⁴³. Cela peut en partie s'expliquer par l'isolement social dû au confinement et par les nombreuses autres restrictions qui ont accompagné la gestion de la pandémie. Cette évolution de la prévalence de la dépression fait de la prise en charge du traitement de la pathologie un enjeu majeur dans notre société.

b- Critères de diagnostic

Comme nous l'avons vu précédemment il ne faut pas confondre un sentiment de déprime passager avec la dépression « psychiatrique » qui, elle, est diagnostiquée par un médecin. La dépression possède une très grande diversité de symptômes. Elle est le plus souvent caractérisée par une tristesse profonde et quasi permanente parfois associée à une indifférence affective. On peut aussi retrouver une fatigue constante (souvent plus marquée le matin au réveil), une perte d'appétit pouvant être accompagnée par une perte de poids (due à une baisse de la sensation de plaisir d'une manière générale) ainsi que des troubles de la concentration ou de la mémoire. La dépression se caractérise aussi et surtout par une perte de l'élan vital et un désintérêt pour le quotidien. Ce sentiment peut mener à l'idée que la vie ne vaut plus la peine d'être vécue et donc à des idées suicidaires. On rencontre aussi une angoisse permanente qui peut favoriser le passage à l'acte.⁴⁴

Malgré cette multitude de symptômes, les critères nécessaires au diagnostic de la dépression sont précis. Ils suivent le DSM-V⁴⁵ qui est la dernière émission du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et des troubles psychiatriques (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Ce dernier est publié par l'APA, l'Association Américaine de Psychiatrie (American Psychiatric Association). Ce manuel énonce donc les critères de diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé.

Le patient doit présenter au moins 5 symptômes parmi les symptômes suivants pour pouvoir être diagnostiqué dépressif :

- Humeur dépressive,
- Anhédonie (incapacité à ressentir des émotions positives) sur la majeure partie de la journée,
- Perte ou gain de poids (au moins 5% de variation en moins d'un mois en l'absence de régime restrictif), diminution ou augmentation de l'appétit,
- Insomnie ou hypersomnie,

- Agitation ou ralentissement psychomoteur,
- Fatigue ou perte d'énergie,
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessif,
- Diminution de la concentration et/ou de la capacité de raisonner,
- Pensées de mort récurrentes accompagnées d'idées suicidaires et/ou de tentatives de suicide.

Il faut de plus que les symptômes rencontrés par le patient entraînent chez lui une souffrance profonde et une modification négative du fonctionnement social, professionnel, familial...

Enfin cet épisode dépressif ne doit pas être la conséquence des effets d'une substance ou d'une autre pathologie.⁴⁶

Ces différents critères nous permettent donc de pouvoir diagnostiquer avec précision les cas d'épisodes dépressifs.

c- Classification des différents types de dépression en fonction de l'étiologie.

La dépression peut être divisée en différents types selon les causes de la survenue de cette pathologie.

Le type de dépression le plus courant et le plus typique est « **l'épisode dépressif majeur** ». Il s'agit d'un épisode unique, qui comprend des symptômes se produisant sur une période de quelques semaines (au moins 2) à plusieurs années. On considère qu'un tiers des personnes touchées ne connaissent qu'un seul épisode de ce type au cours de leur vie. Malgré cela si la dépression n'est pas prise en charge de la bonne manière de nouveaux épisodes peuvent de nouveau survenir dans la vie du patient. Les épisodes dépressifs isolés sont considérés comme des troubles dépressifs unipolaires. On appelle trouble dépressif unipolaire un trouble qui ne comporte pas d'épisode maniaque.

On peut par exemple retrouver dans ce type de dépression les dépressions saisonnières ou post-partum.

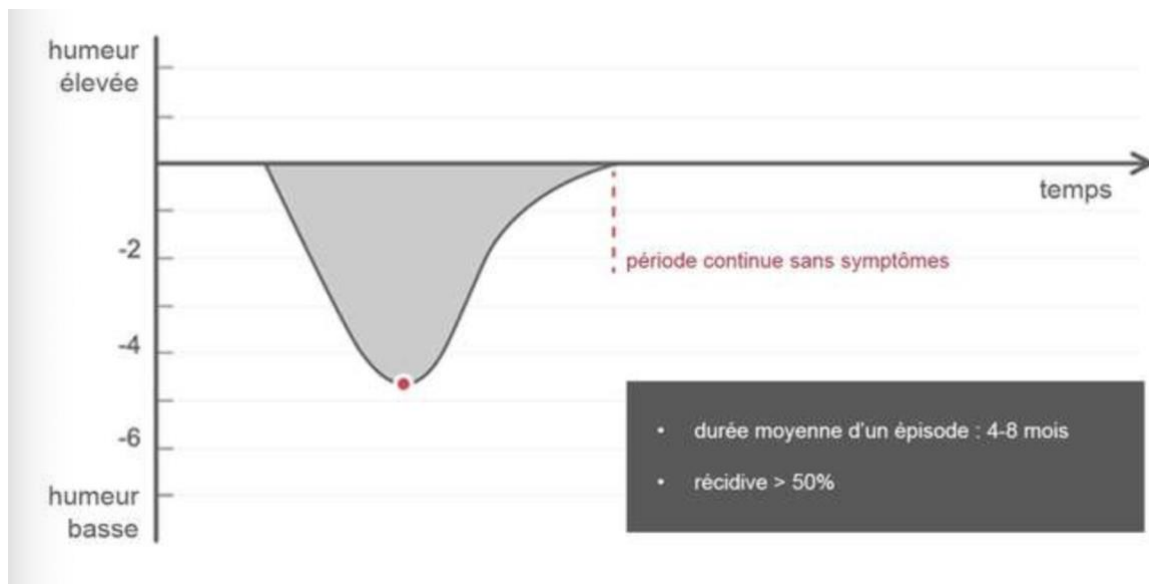


Figure 13 : Illustration de l'épisode dépressif majeur

Il existe aussi des patients chez qui les épisodes dépressifs récidivent : on parle alors de **troubles dépressifs récurrents**. Cela commence généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Les personnes atteintes de ce type de dépressions récurrentes connaissent des périodes dépressives pouvant durer plusieurs mois, voire des années, alternant avec des périodes d'humeur normale. C'est un trouble très invalidant et comme le précédent, un trouble unipolaire.

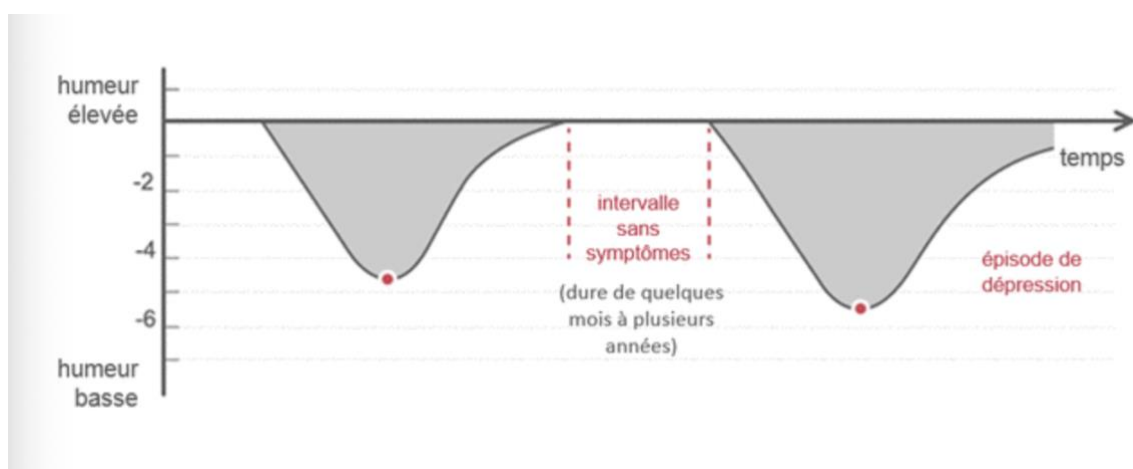


Figure 14 : Illustration du trouble dépressif récurrent

Les troubles dysthymiques, font également partie des dépressions. La dysthymie se caractérise par des symptômes plus légers et moins distinctifs que ceux associés aux deux précédents types (récurrent et majeur). Néanmoins, il s'agit d'une affection persistante dont les symptômes durent au moins 2 ans, et parfois toute une vie. C'est pourquoi on l'appelle aussi **dépression chronique**. C'est aussi un trouble unipolaire qui affecte les capacités de fonctionnement de la personne atteinte mais de façon moins invalidante. Les personnes atteintes de ce type de dépression peuvent voir leurs symptômes s'aggraver et développer une dépression majeure. On parlera de **dépression double** lorsque les deux diagnostics sont présents (épisode dépressif majeur et troubles dysthymiques).

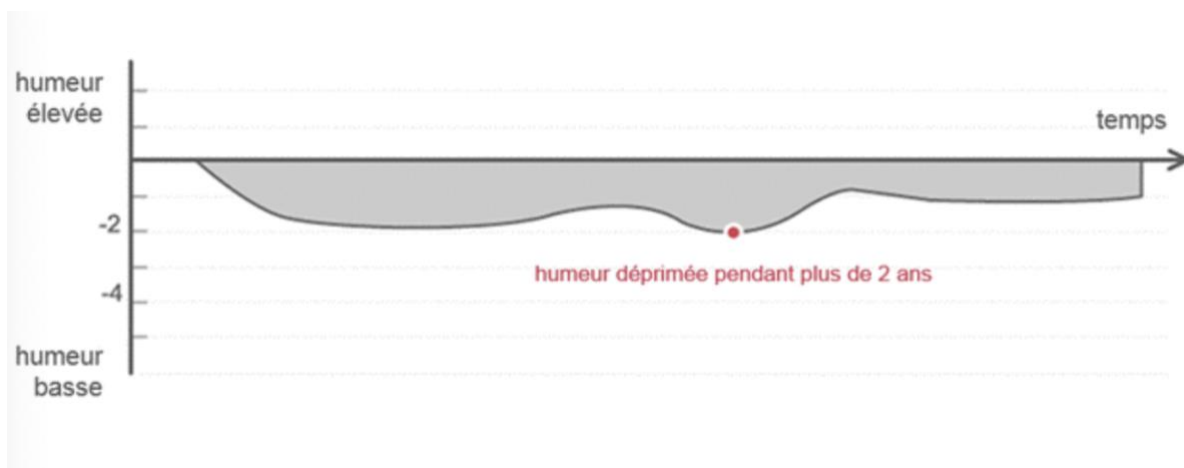


Figure 15 : Illustration du trouble dysthymique

La dépression dite bipolaire de type I survient pendant un trouble bipolaire, anciennement connu sous le nom de trouble maniaco-dépressif. Cette pathologie est moins courante que la dépression unipolaire. On y retrouve une alternance de phases dépressives, de phases d'humeur normale et de phases dites maniaques. Les épisodes maniaques se caractérisent par un sentiment de bonheur extrême accompagné d'hyperactivité, d'agitation et d'une diminution du besoin de sommeil.

La manie altère la pensée, le jugement et le comportement social : elle provoque donc de graves conséquences dans la vie du patient. On peut par exemple évoquer des cas de relations sexuelles non protégées et imprudentes, des pulsions dépensières... A la suite de ces phases maniaques, les patients touchés tombent souvent dans la

dépression. Une fois dans cette phase dépressive les symptômes sont très difficiles à distinguer de ceux d'une dépression unipolaire.

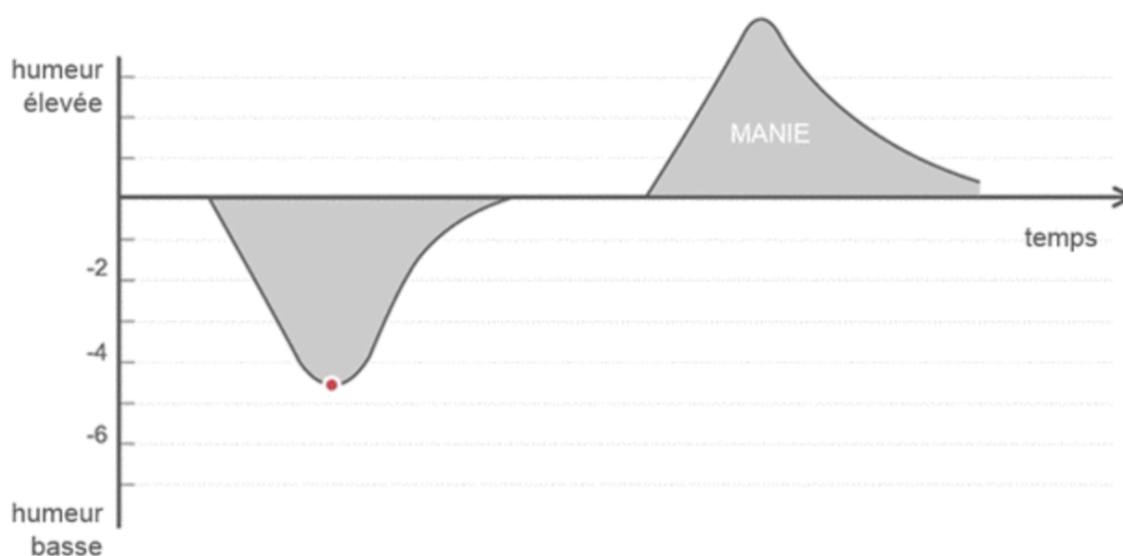


Figure 16 : Illustration de la dépression bipolaire de type I

La dépression bipolaire de type II est assez comparable au trouble dépressif récurrent. A première vue, les personnes atteintes ne semblent montrer que des périodes de tristesse. Elles connaissent des épisodes dépressifs répétés et espacés par ce qu'on appelle des épisodes hypomaniaques. Ces épisodes se caractérisent par un état euphorique modéré, beaucoup moins intense que celui provoqué par la manie et que les malades et leur entourage peuvent prendre pour une humeur normale ou un sentiment de bonheur.

Un autre type d'épisode dépressif remarquable est **l'épisode dépressif psychotique**. La dépression psychotique ou délirante est un type spécifique d'épisode dépressif. La psychose implique la présence d'hallucinations visuelles (voire des choses qui n'existent pas) ou sonores (entendre des choses qui n'existent pas) et/ou d'avoir des idées ou croyances fausses (délires). Ces fausses croyances peuvent par exemple se traduire par un sentiment excessif de culpabilité infondé, par la certitude pour le patient d'avoir de graves problèmes financiers (inexistants) ou par un délire hypochondriaque (assurance d'avoir une maladie grave, là encore inexistante). Les personnes atteintes de

dépressions psychotiques nécessitent très souvent des soins hospitaliers. Ces épisodes peuvent être de nature unipolaire ou bipolaire.⁴⁷

2- Symptômes et physiologie de la dépression

a- Les mécanismes physiologiques

Les mécanismes physiologiques de la dépression n'ont pas été encore clairement déterminés. Comme la plupart des troubles psychiatriques, la dépression est une maladie complexe régie par de nombreux facteurs dont les mécanismes sous-jacents ne peuvent être compris qu'indirectement. Nous allons donc aborder différentes théories et divers aspects de la biologie de la dépression.

La première hypothèse s'intéresse aux neurotransmetteurs, c'est l'hypothèse monoaminergique.

Cette dernière souligne le lien entre la dépression et le fonctionnement de trois neurotransmetteurs : la dopamine et la noradrénaline, tous deux dérivés de l'acide aminé tyrosine, et la sérotonine, qui elle est un dérivé du tryptophane. Ces neurotransmetteurs servent de messagers chimiques entre les neurones. Les informations nerveuses circulent dans le cerveau sous forme de messages électriques dans un circuit de neurones. Entre les neurones présynaptiques et le neurone postsynaptique, les synapses (fentes entre deux neurones) forment une zone d'échange d'informations dans laquelle les neurotransmetteurs circulent pour faire passer l'information.^{48 49}

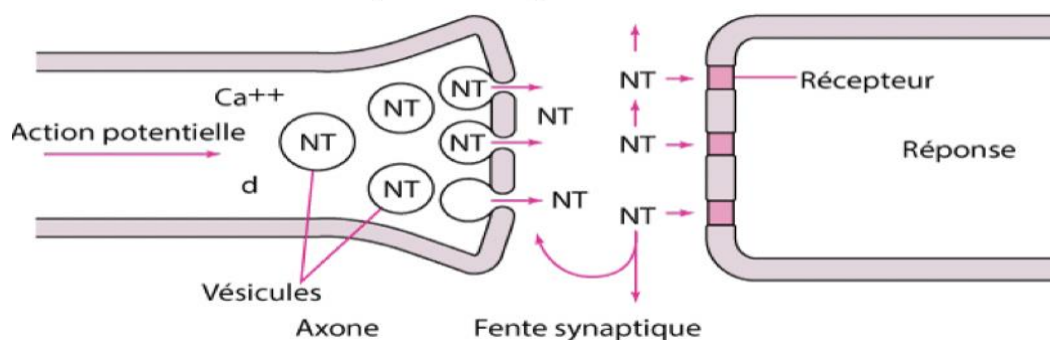


Figure 17 : Illustration de la neurotransmission⁵⁰

Ce schéma nous montre le fonctionnement d'une neurotransmission. Le potentiel d'action permet l'ouverture des canaux calciques et ainsi la libération d'ions Ca^{++} . Ces ions vont permettre la libération des neurotransmetteurs (NT) dans la fente synaptique. Ces derniers seront ensuite capturés par des transporteurs situés sur le neurone postsynaptique ou recapturés par des transporteurs présynaptiques (non représentés sur le schéma). Ce passage de neurotransmetteurs permet la transmission d'information d'un neurone à l'autre.

L'hypothèse monoaminergique nous dit que la dépression correspond à une déficience dans la transmission des neurotransmetteurs et en particuliers ceux évoqués précédemment.

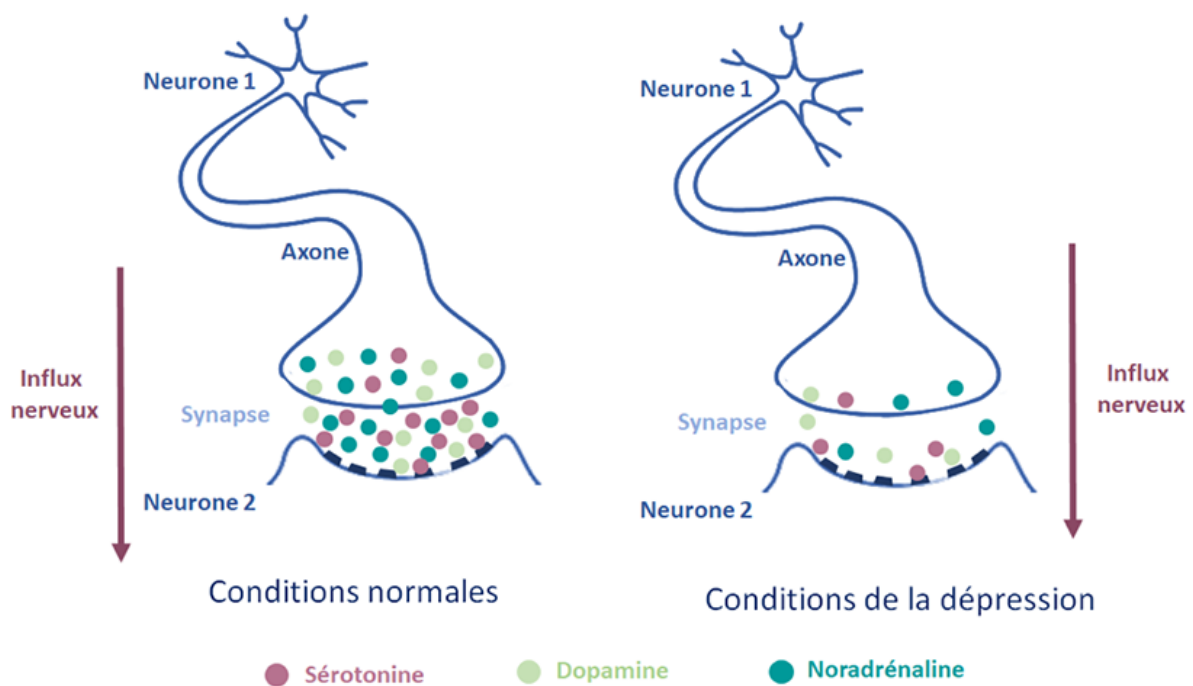


Figure 18 : Comparaison de la concentration en neurotransmetteurs chez un sujet sain et chez un sujet souffrant de dépression ⁵¹

Ce schéma nous montre que, lors de la dépression, la concentration en neurotransmetteurs est plus faible, que ce soit dans la fente synaptique, ou en post ou en présynaptique. La concentration en neurotransmetteurs dans les zones citées précédemment est tributaire de plusieurs facteurs :

- leur synthèse,
- leur stockage au sein du neurone,
- les récepteurs aux neurotransmetteurs en pré et post synaptique,
- la concentration en monoamine oxydase A (enzyme responsable de la dégradation de ces neurotransmetteurs).

La seconde hypothèse, quant à l'origine biologique de la dépression, met en jeu un autre facteur : le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Ce dernier est une neurotrophine, un polypeptide responsable de la différenciation des neurones du système nerveux et de leur survie. A l'inverse, son précurseur, le pro-BDNF possède des propriétés contraires, il est pro-apoptotique⁵². La concentration sérique de ces deux facteurs va être étudiée et comparée chez des personnes atteintes ou non de dépression.

On observe une concentration bien plus faible en BDNF chez les patients dépressifs et au contraire plus élevée en pro BDNF que chez les patients du groupe contrôle. De plus, on remarque qu'après l'administration d'antidépresseurs aux patients dépressifs, le taux en BDNF augmente et celui en pro-BDNF diminue pour s'aligner sur ceux du groupe contrôle. Ces taux évoluent donc dans le sens d'une inhibition de l'apoptose (baisse du pro-BDNF) et une augmentation de la neuroplasticité (augmentation du BDNF) et valide donc l'hypothèse de l'influence des facteurs neurotrophiques sur la naissance de la dépression.⁵³

Enfin, une autre hypothèse fait intervenir l'anatomie cérébrale. On a observé des lésions neurologiques spécifiques aux patients souffrant de dépression mais aussi des améliorations après l'administration d'antidépresseurs.⁵⁴ L'étude du cerveau de patients atteints de dépression par IRM et PET-scan a permis de remarquer des différences anatomiques au niveau du cortex frontal, de l'hippocampe et de l'amygdale.

L'hippocampe, est impliquée dans l'apprentissage et en particulier dans la mémoire. On observe une réduction du volume de cette structure chez les sujets atteints de dépression et il est noté que plus la dépression est ancienne plus la perte de volume est importante. Ainsi pour les dépressions unipolaires on observe une baisse du volume d'environ 10% en comparaison avec un sujet sain.

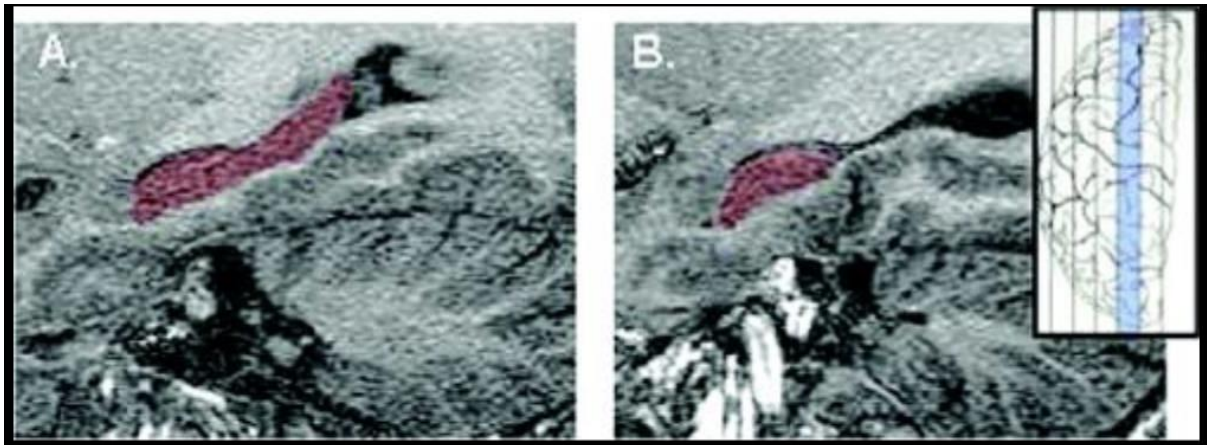


Figure 19 : Comparaison de l'activité de l'amygdale chez un sujet sain et chez un sujet dépressif⁵⁵

Grâce à l'imagerie fonctionnelle on observe également une forte augmentation de l'activité de l'amygdale chez les sujets malades. Cette hyperactivité vise à se réduire lorsque le patient est sous traitement antidépresseur. De plus cette hausse de l'activité sera plus importante chez un sujet fortement atteint. On remarque aussi une baisse du nombre d'oligodendrocytes (cellules responsables de la formation de la gaine de myéline).

Enfin même si l'on n'observe pas de différence de volume entre le cortex préfrontal d'un sujet déprimé et celui d'un sujet sain (le cortex préfrontal est le siège de fonctions cognitives majeures comme le langage ou le raisonnement). On remarque des volumes plus faibles chez les patients dépressifs au niveau des noyaux de la base des structures méso temporales et également au niveau de la partie ventrale du gyrus cingulaire.⁵⁶

B – Symptomatologie de la dépression

Les signes de dépression ne sont pas seulement liés aux troubles de l'humeur, mais également au fonctionnement physique et cognitif. Le diagnostic de dépression nécessite la présence d'un certain nombre de ces signes. Il existe neuf principaux symptômes de la dépression décrits par le DSM-IV. N'oublions pas que seul un diagnostic médical peut confirmer la présence d'un trouble dépressif chez une personne.

Humeur dépressive : Il s'agit d'un sentiment de tristesse ou de vide qui est présent quasi systématiquement. Cette tristesse est souvent caractérisée par des pleurs ou de la mélancolie. La particularité est que cette tristesse est presque permanente et n'a pas de raison précise donnée par la personne.

Anhédonie⁵⁷ : On remarque un manque d'intérêt marqué pour presque toutes les activités et, par conséquent, un manque de plaisir pour les activités qui étaient agréables pour la personne avant l'épisode dépressif. Par exemple, une personne atteinte du syndrome dépressif racontera toutes les activités de sa journée de manière monotone et sans émotions.

Perte ou gain de poids : Les troubles alimentaires liés à la dépression se caractérisent par une perte de poids importante sans régime ou, à l'inverse, par une prise de poids importante. La perte de poids provient d'un manque d'appétit, conséquence du désintérêt de la personne pour toutes les activités du quotidien, y compris l'alimentation. Un appétit excessif peut, au contraire, être un moyen de combler la sensation de vide en avalant de grandes quantités de nourriture.

Agitation ou ralentissement psychomoteur : Un retard psychomoteur est très souvent associé au trouble dépressif. Les personnes atteintes de troubles dépressifs ont des gestes lents et un débit de parole lent. Cette lenteur peut également affecter certaines fonctions biologiques comme la digestion. Dans certains cas, plus rares, le développement des comportements psychomoteurs se caractérise davantage par l'agitation.

Fatigue ou perte d'énergie : Les personnes atteintes de troubles dépressifs se sentent fatiguées presque tout le temps. Les malades souffrent d'un manque d'énergie qui les empêche de rester actifs. La fatigue est aussi en partie due aux troubles du sommeil associés.

Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive : Au cours d'un épisode dépressif, la personne peut éprouver un sentiment excessif d'inutilité et/ou éventuellement un fort sentiment de culpabilité, qui dans la plupart des cas n'est pas justifié.

Diminution de la concentration et/ou de la capacité de raisonner : Il s'agit d'un dysfonctionnement cognitif qui réduit la capacité de penser. A cette difficulté de réflexion s'ajoutent des difficultés de concentration et de positionnement, qui conduisent à une incapacité à prendre des décisions.

Pensées de mort récurrentes accompagnées d'idées suicidaires et/ou de tentatives de suicide : Ces pensées sombres peuvent perturber la personne souffrant de troubles dépressifs. Elles portent, entre autres, sur des idées récurrentes de mort ou de suicide. La personne déprimée peut aussi avoir des pensées suicidaires précises en imaginant un scénario suicidaire. Le suicide est l'un des principaux risques de la dépression

3- Le dernier symptôme : les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil liés à la dépression se caractérisent par de l'insomnie ou de l'hypersomnie⁵⁸. Plus de 80% des patients dépressifs décrivent des épisodes récurrents d'insomnie alors que plus de 10% parlent d'épisodes hypersomniques. L'insomnie est une difficulté à trouver le sommeil tôt dans la nuit. L'hypersomnie se caractérise par un sommeil plus long que la moyenne. Pour la personne déprimée, le sommeil peut alors être une issue à la souffrance. On remarque aussi que l'intensité de la dépression est en général proportionnelle à la mauvaise qualité du sommeil ainsi les risques de suicide sont plus importants chez les sujets présentant les troubles du sommeil les plus sévères.

La dépression entraîne des modifications de la structure du sommeil. Les études polysomnographiques des patients atteints ont permis de détecter 3 catégories de troubles :

- Perturbations de la continuité du sommeil : les patients dépressifs présentent un allongement de la latence du sommeil, de nombreux éveils au cours de leurs nuits et enfin un éveil précoce. Ces éléments montrent bien que le sommeil des personnes dépressives est fragmenté et donc présente une efficacité diminuée.
- Déficit en sommeil lent profond (non imputable à la fragmentation vue précédemment) : les analyses des EEG des patients dépressifs montrent que le sommeil lent profond est très diminué dans le premier cycle de sommeil. On remarque aussi que les ondes delta sont moins présentes tout au long de la nuit. La part de sommeil lent profond a tendance à augmenter au fil de la nuit.
- Anomalies du sommeil paradoxal : le sommeil paradoxal apparaît plus tôt dans le sommeil du patient, ce dernier dure aussi plus longtemps que chez le groupe témoin et occupe une part plus importante dans le sommeil total. De plus les mouvements oculaires sont plus intenses et durent plus longtemps qu'à la normale.⁵⁹

Les études montrent non seulement une certaine chronologie dans l'apparition des anomalies décrites précédemment mais aussi une relation entre la durée de la dépression et la gravité des anomalies du sommeil des patients. Ainsi on remarque que les altérations du sommeil paradoxal sont beaucoup plus intenses au début de l'épisode dépressif que dans la phase chronique de la maladie chez les sujets d'âge moyen. Pour les sujets âgés le sommeil paradoxal ainsi que le sommeil lent profond sont plus impactés au début de la pathologie⁶⁰. On peut donc penser que les altérations du sommeil paradoxal sont en majorité présentes et intenses au début de la dépression. On remarque aussi que les mouvements oculaires rapides sont beaucoup plus intenses au

début de l'épisode dépressif, de même que l'affaiblissement de l'efficacité du sommeil est plus important au début de la dépression.

A l'inverse certaines affections des phases du sommeil sont observées plus tard dans la pathologie : on observe que la diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal et la diminution de la durée du sommeil lent profond perdurent tout au long de l'épisode dépressif et même lorsque le patient n'est plus symptomatique.

Ces éléments nous permettent de dégager l'idée que le sommeil est un paramètre primordial dans la compréhension d'un épisode dépressif. On observe des anomalies dès le début de l'épisode (anomalies du sommeil paradoxal) alors que d'autres persistent même lorsque les autres symptômes ont disparu (la diminution de la proportion du sommeil lent profond).

4- Traitements

a- Solution médicamenteuse

Dans cette partie nous allons aborder les différentes solutions médicamenteuses qui sont à notre disposition pour traiter un épisode dépressif. Les antidépresseurs sont des médicaments qui soulagent les symptômes de la dépression et améliorent l'humeur du patient. Il existe différentes familles d'antidépresseurs qui sont prescrites en fonction du patient et du type de dépression dont il souffre. Ces médicaments sont généralement associés à une psychothérapie. On peut classer les antidépresseurs en plusieurs classes pharmacologiques.

- Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ont été mis sur le marché dans les années 80. Cette classe d'antidépresseurs est recommandée comme traitement de première ligne dans la prise en charge des épisodes dépressifs modérés à sévères. Ces antidépresseurs sont dits « sérotoninergiques » car ils rétablissent la concentration de sérotonine intrasynaptique en bloquant le transporteur de recapture

présynaptique de cette monoamine (SERT). La sérotonine reste plus longtemps dans la fente synaptique, permettant une plus grande stimulation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques. Les récepteurs sérotoninergiques sont une famille hétérogène de récepteurs. Parmi ceux-ci, 5-HT1A semble jouer un rôle important dans l'efficacité des antidépresseurs. La cinétique d'action d'un antidépresseur semble être liée à la régulation de sa densité et de son activité.

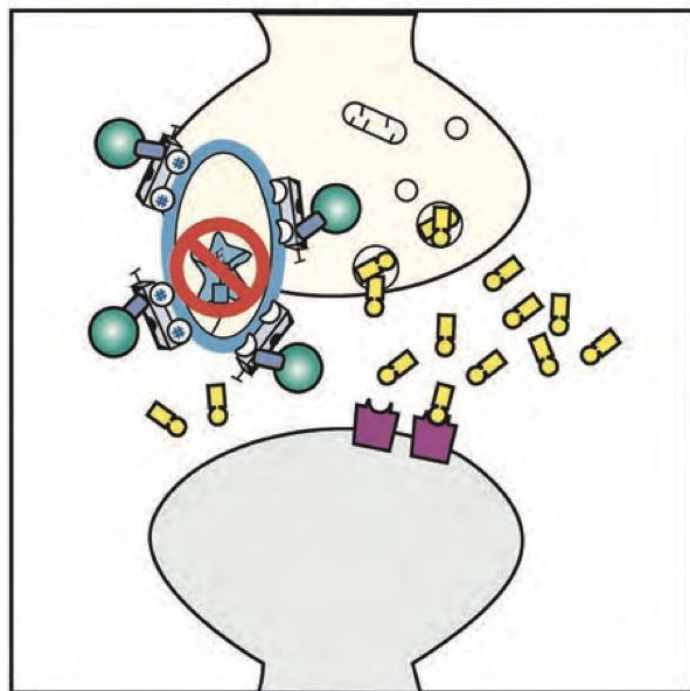
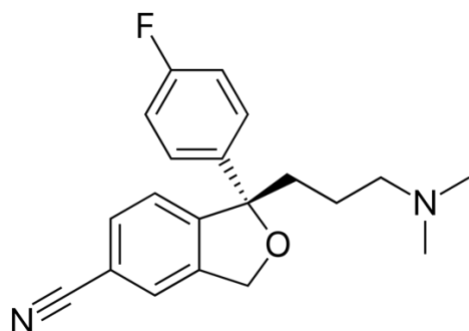


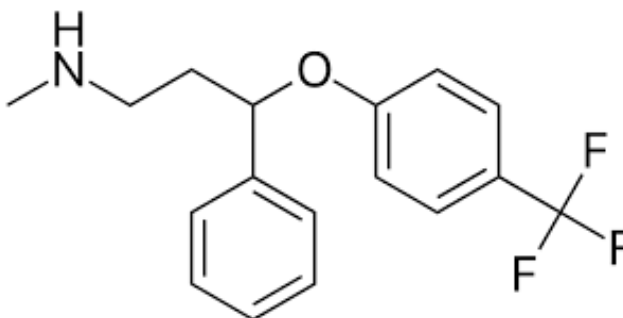
Figure 20 : Mécanisme d'action des Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine⁶¹

Dans cette figure, la partie inhibitrice de la recapture de la sérotonine de la molécule SSRI s'insère dans la pompe de recapture de la sérotonine (le transporteur de la sérotonine ou SERT) et la bloque. Elle est donc à l'origine de l'effet antidépresseur.

On peut citer comme exemple de molécule de cette famille l'escitalopram ou encore la fluoxétine.

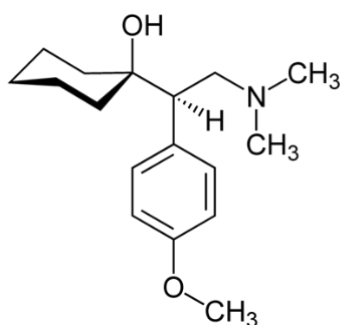


Escitalopram

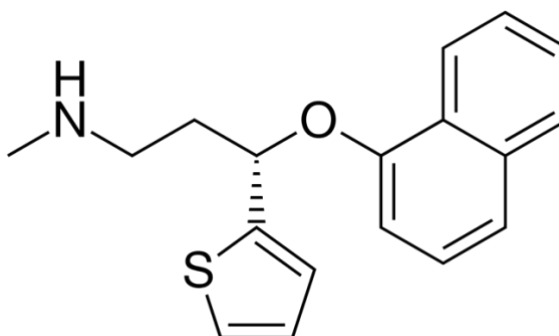


Fluoxétine

- Les Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrenaline (IRSNa) également appelés antidépresseurs à "dualité d'action" : en raison de leurs effets sur les systèmes sérotoninergique et noradrénergique, les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) sont une classe de médicaments qui comprend uniquement le milnacipran, la venlafaxine et la duloxétine et qui ont reçu l'autorisation de mise sur le marché en France. Comme pour la classe précédente ces molécules agissent en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette action a pour effet d'augmenter la concentration synaptique de ces neurotransmetteurs et ainsi pallier la baisse de concentration due à l'épisode dépressif.⁶²



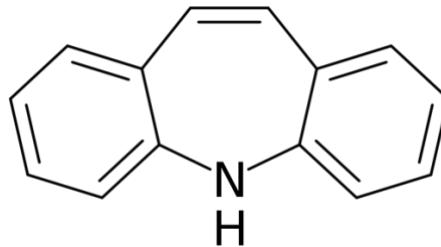
Venlafaxine



Duloxétine

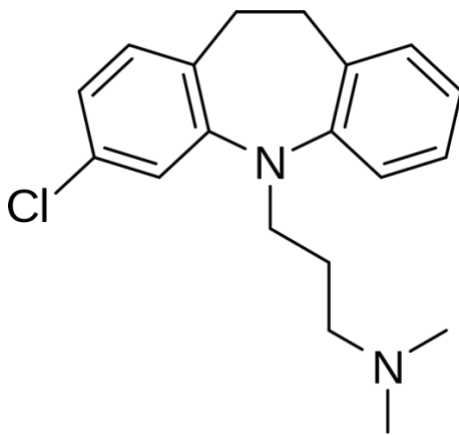
- La classe des imipraminiques ou tricycliques : les effets des antidépresseurs imipraminiques reposent sur une diminution de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine à l'origine de l'effet thérapeutique. Chez la plupart d'entre eux on a également observé une réduction de l'élimination des amines (précurseurs des neurotransmetteurs) et une diminution du

rétrocontrôle inhibiteur (ce rétrocontrôle est dû aux récepteurs présynaptiques qui, une fois stimulés, entraînent une baisse de la production de neurotransmetteurs). Ces antidépresseurs ont en commun cette structure d'où leur appellation de tricycliques.

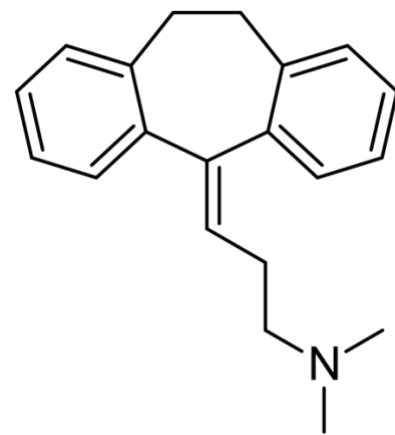


Structure commune des antidépresseurs tricycliques

On peut citer comme exemple de molécule de cette famille la clomipramine ou l'amitriptyline.

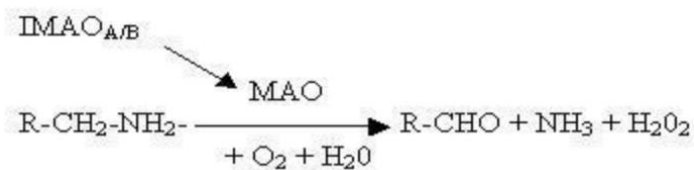


Clomipramine



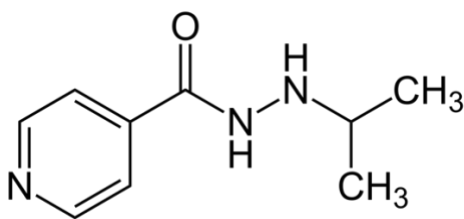
Amitriptyline

– Les IMAOs (Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase) : leur mécanisme d'action est basé, comme leurs noms l'indiquent, sur l'inhibition de la MAO.

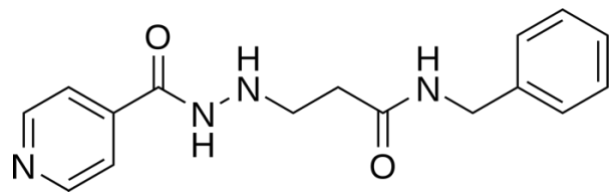


Réaction chimique de désamination oxydative

Les IMAO vont empêcher la désamination oxydative des MAO pour inhiber l'action de ces dernières. Cette enzyme est responsable de la dégradation de monoamines comme la sérotonine ou la noradrénaline. L'effet antidépresseur des inhibiteurs de la MAO est dû à la disponibilité accrue de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine au niveau synaptique car ces inhibiteurs en réduisent le catabolisme. Les IMAO de première génération (iproniazide, nialamide) vont agir sur les MAO A et B, ils sont non sélectifs, leur inhibition est irréversible, il faut donc un certain temps pour que de nouvelles MAO soient synthétisées.

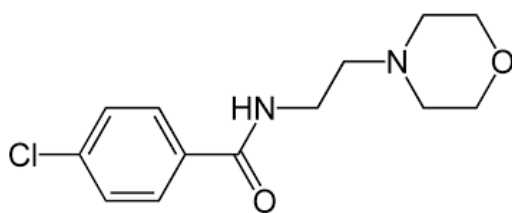


Iproniazide

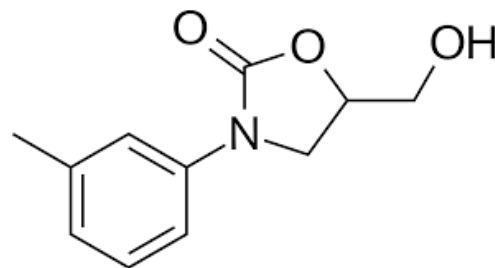


Nialamide

Les IMAO de deuxième génération (moclobémide) ont une action réversible et sélective au niveau de la MAO A. Il existe un IMAO sélectif de la MAO B, il est utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson (sélégiline).



Moclobémide

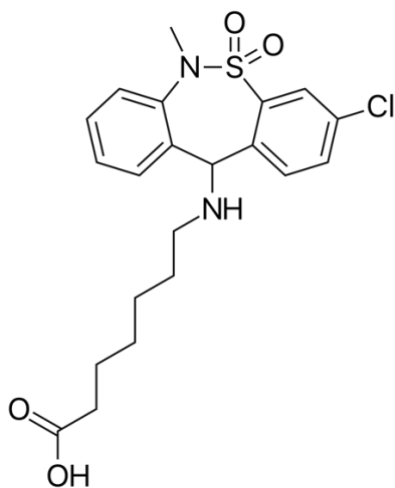


Toloxatone

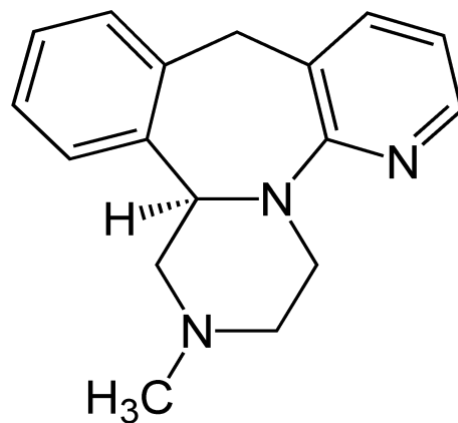
- D'autres molécules utilisées comme anti dépresseurs ne rentrent dans aucune des classes citées précédemment : la miansérine, la mirtazapine et la tianeptine. Les deux premières sont 2 agonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques situés en pré-synaptique. L'activité d'antidépresseur de la mirtazapine, s'effectue via une

augmentation de la neurotransmission noradrénergique par blocage des autorécepteurs alpha 2. L'augmentation de la neurotransmission noradrénergique stimule les récepteurs alpha 1 situés sur les fibres sérotoninergiques et conduit à une libération de sérotonine. L'augmentation de la libération de la sérotonine est directement liée à une augmentation de la neurotransmission par les récepteurs 5-HT1. Par ailleurs, certains antagonistes alpha 2, comme la mirtazapine, bloquent aussi les récepteurs 5-HT2 et 5-HT3⁶³.

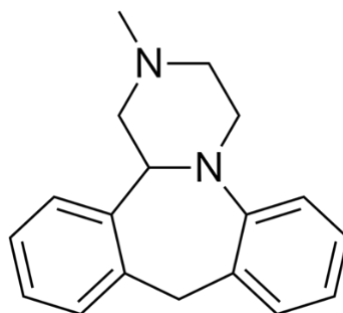
Le mécanisme d'action de la tianeptine est mal connu mais on observe chez les animaux que cette molécule augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle. Elle augmente la vitesse de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe.



Tianeptine



Mirtazapine



Miansérine

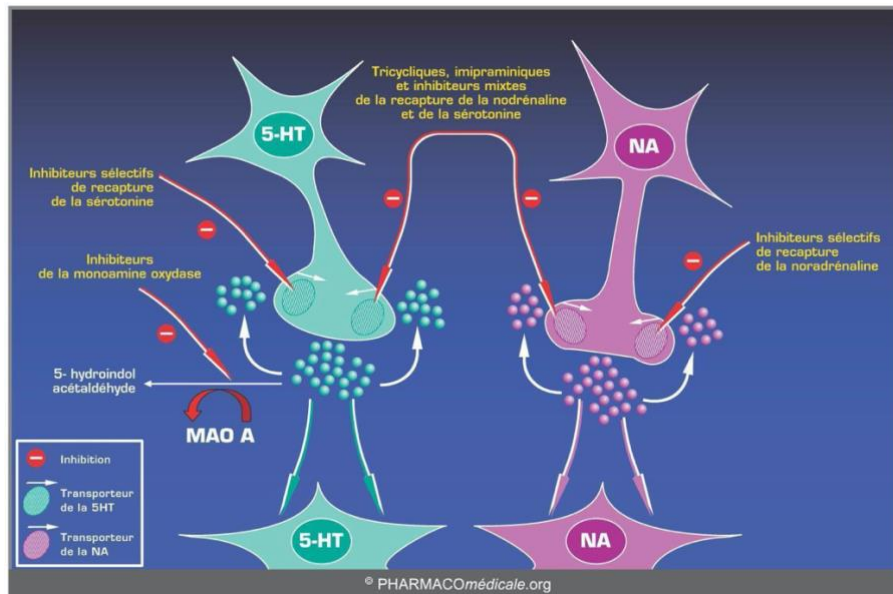


Figure 21 : Les différentes zones d'actions des antidépresseurs ⁶⁴

b- Critères de choix des antidépresseurs

Le paramètre le plus important est la tolérance. Il faut donc choisir la molécule la moins toxique en cas de surdosage et la plus efficace pour le traitement des troubles.

En raison d'une meilleure tolérance, il est recommandé en cas d'épisode dépressif modéré à sévère, en première intention, de prescrire : un ISRS, un IRSN ou un médicament de la classe "autres Antidépresseurs", à l'exception de la tianeptine qui possède de nombreux effets indésirables. En effet cette dernière présente non seulement un profil beaucoup plus addictogène pouvant entraîner des toxicomanies, mais aussi un risque d'entraîner des hépatites et des réactions cutanées graves (dont des éruptions bulleuses)⁶⁵.

Les antidépresseurs imipramines (tricycliques) sont recommandés comme traitement de deuxième ligne en raison de leur risque de toxicité cardiovasculaire. Un surdosage entraîne une toxicité cardiaque irréversible avec des troubles de la conduction et des troubles de la repolarisation d'où un déficit de la circulation et en particulier de la circulation cérébrale avec parfois des convulsions d'origine anoxique. Plus fréquemment on peut également observer des effets atropiniques, comme des

sècheresses buccales, des rétentions urinaires ou des troubles de la vision. On peut aussi observer des tremblements.

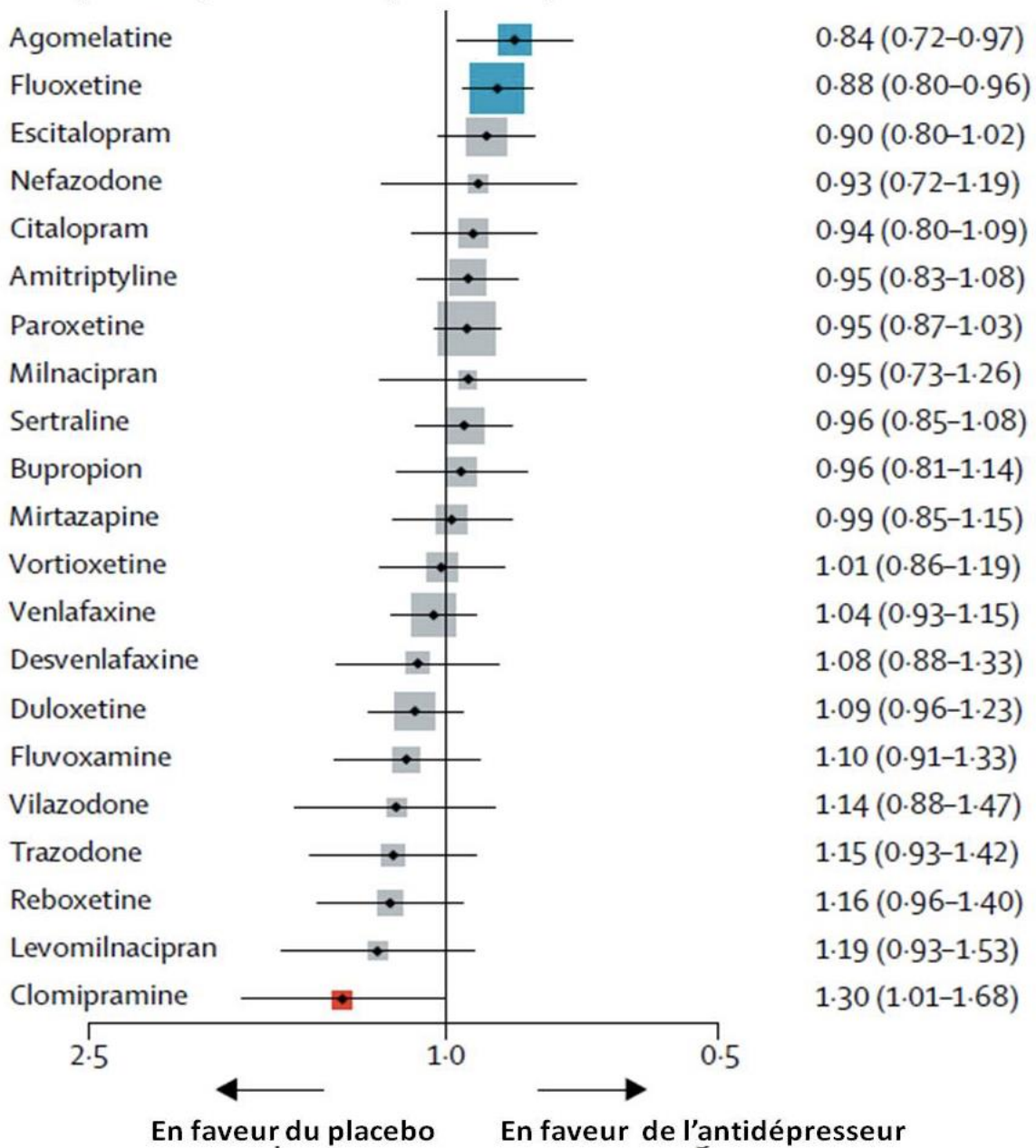
La tianeptine est recommandée comme traitement de troisième ligne en raison du risque d'abus et de dépendance.

A cause de leurs nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses, les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours après l'échec des autres alternatives thérapeutiques (dépressions pharmaco-résistantes). On retrouve fréquemment des cas d'hypotension orthostatique provoquant des vertiges et même des évanouissements, mais aussi des accès hypertensifs soudains liés à l'ingestion d'aliments riches en amines sympathomimétiques ou riches en tyramine (comme le fromage fermenté, le foie de volaille, la viande faisandée, les boissons riches en caféine...). Ces molécules ont aussi tendance à abaisser le seuil épiléptogène et sont à ce titre à éviter chez le sujet épiléptique.

Une méta analyse regroupant plus de 500 études et 110 000 patients a été menée pour comparer l'efficacité et la tolérance des antidépresseurs et ainsi permettre aux prescripteurs de choisir le bon traitement ⁶⁶. Cette analyse nous montre tout d'abord que les 21 molécules étudiées sont plus efficaces qu'un placebo. On remarque aussi que 5 molécules sortent du lot du fait de leur efficacité : l'amitriptyline, la mirtazapine, la duloxétine, la venlafaxine et la paroxétine. Du point de vue de la bonne tolérance la fluoxétine présente un arrêt prématuré bien plus faible que celui du placebo, contrairement à la clomipramine qui présente une grande proportion d'arrêts prématurés du traitement. En prenant en compte l'efficacité et la bonne tolérance de l'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine et la sertraline sont les molécules les plus performantes. Cette étude permet donc aux prescripteurs de pouvoir choisir un traitement de première intention dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur.

OR (95% CrI)

Acceptabilité (taux d'arrêts prématurés)



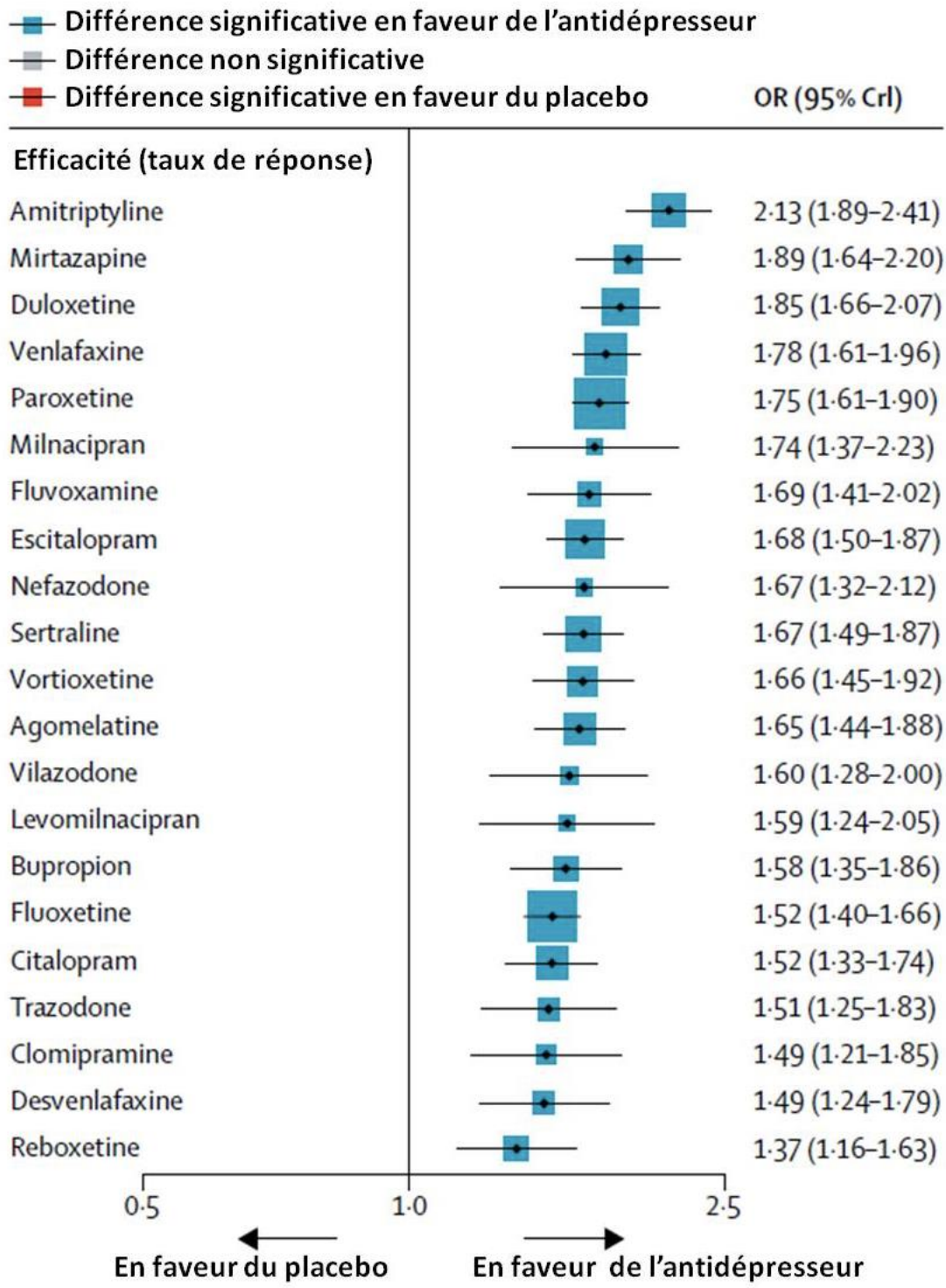


Figure 22 : Méta-analyse comparant la tolérance et l'efficacité de certains antidépresseurs ⁶⁷

III- L'interdépendance dépression/sommeil

1- Relation entre SAOS et dépression

a- Prévalence de la dépression chez les patients souffrant de SAOS

Nous avons vu précédemment que la dépression avait un impact négatif sur le sommeil et il semble opportun de poser la question de savoir si un mauvais sommeil peut entraîner la survenue d'un épisode dépressif. Pour ce faire nous allons étudier le cas du syndrome d'apnée du sommeil obstructive car il a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature médicale.

Nous allons tout d'abord étudier la physiopathologie du SAOS. Cette pathologie se caractérise par un collapsus pharyngé survenant plusieurs fois au cours de la nuit. Ce collapsus entraîne une obstruction des voies aériennes supérieures du fait du rétrécissement du pharynx.

L'ouverture des voies respiratoires supérieures dépend de plusieurs facteurs. Lors de l'inspiration, la pression intra-thoracique négative générée par la contraction des muscles inspiratoires, et notamment du diaphragme, tend à induire un collapsus des voies aériennes supérieures (VAS) au niveau du pharynx. Au lieu de cela, les muscles dilatateurs du pharynx contrecarrent cet effondrement et aident à maintenir les conduits ouverts pendant l'inspiration. Un collapsus survient lorsqu'il existe un déséquilibre entre la force générée par la contraction des muscles dilatateurs du pharynx et la pression inspiratoire négative.

La physiopathologie du SAOS est multifactorielle et comprend une perte de la capacité des muscles dilatateurs à maintenir le pharynx ouvert pendant le sommeil ("collapsibilité" accrue) et une réduction anatomique du calibre des VAS. Ce syndrome peut être induit par divers facteurs, tels que des anomalies maxillo-faciales, l'obésité ou une redistribution de l'excès de liquide accumulé dans les jambes pendant la journée (très fréquent chez les patients souffrant de rétention d'eau et de sodium).

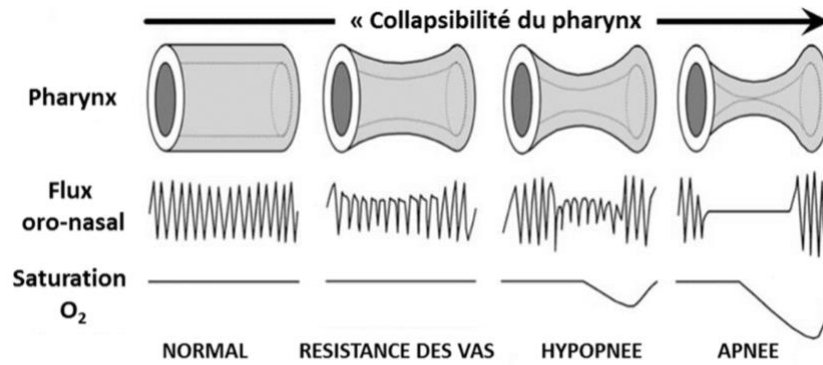


Figure 23 : Mécanisme physiologie du syndrome d'apnée obstructive du sommeil ⁶⁸

La prévalence de ce trouble dans la population générale est d'environ 20%.⁶⁹ Nous allons maintenant étudier la prévalence de l'épisode dépressif chez les patients atteints de SAOS. Plusieurs études ont essayé de mettre en évidence le lien entre le syndrome d'apnée obstructive du sommeil et le développement d'un épisode dépressif.

La première étude⁷⁰ que nous allons aborder concerne un groupe de 25 hommes entre 26 et 74 ans souffrant de SAOS. 40% d'entre eux présentaient des symptômes d'un épisode dépressif. En outre, plus la somnolence diurne était importante plus le risque de dépression était élevé.

Une autre étude⁷¹ portant sur 55 patients âgés de 25 à 72 ans souffrant de SAOS nous montre que 25 d'entre eux présentaient des symptômes dépressifs marqués. De plus on remarque que les 25 sujets en question présentent plus d'épisodes apnéiques que les autres patients.

Une troisième étude, de plus grande envergure, menée sur plus de 118 000 sujets souffrants de SAOS avec un âge moyen de 57 ans a montré que la prévalence de la dépression, de troubles bipolaires ou de psychoses était plus importante que dans le groupe ne souffrant pas d'apnée du sommeil.

Enfin une dernière étude, effectuée sur plus de 7000 personnes âgées de 40 à 45 ans a tenté d'évaluer le lien entre des symptômes du SAOS, déclarés par les sujets, et l'arrivée de longues périodes d'arrêts maladie. Cette étude a montré que les symptômes dépressifs étaient plus présents chez les patients présentant des symptômes de SAOS⁷². D'autres études ont aussi montré une corrélation entre l'apnée obstructive du sommeil et l'épisode dépressif.⁷³

Nous allons maintenant aborder la prévalence du SAOS chez les personnes présentant un épisode dépressif. Pour cela, nous allons nous appuyer sur une méta-analyse⁷⁴ regroupant 12 articles et concernant plus de 570 000 personnes atteintes de différents troubles psychiatriques. Cette analyse a étudié la prévalence du SAOS au sein du groupe concerné. Elle montre que 25,7% des 570 000 personnes souffrent de symptômes du SAOS et ce sont les personnes souffrant de dépression qui présentent le taux de SAOS le plus élevé avec 36,3%. La prévalence est donc environ 2 fois plus élevée que dans la population générale.

En conclusion, les articles étudiant la prévalence montrent des taux plus élevés de SAOS chez les patients qui souffrent de troubles dépressifs (presque deux fois plus élevés que dans la population générale), mais aussi une bien plus grande proportion de troubles dépressifs chez les patients souffrant de SAOS. On peut donc avancer avec une certaine confiance qu'il existe un lien fort entre la dépression et le syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Nous allons donc maintenant étudier les causes de ce lien.

b- Les mécanismes de cette interdépendance

Tout d'abord nous allons aborder les possibles mécanismes responsables de la majeure partie des troubles dépressifs chez les patients souffrant de SAOS.

- Pour commencer, nous pouvons faire l'hypothèse que ce lien vient du fait que le SAOS est une maladie chronique. En effet plusieurs études nous montrent que l'inflammation liée aux affections chroniques pourrait être liée à un taux plus

élevé d'épisodes dépressifs⁷⁵. De plus on remarque aussi un taux plus élevé de dépression chez les patients souffrant d'arthrite, de maladies cardiaques ou encore de BPCO⁷⁶.

- Une autre hypothèse peut aussi expliquer cette interdépendance : les paramètres immunologiques. En effet les SAOS entraînent une hausse des cytokines pro-inflammatoires. On observe que ces mêmes cytokines se retrouvent élevées chez les patients atteints de dépression⁷⁷. L'élévation de ces marqueurs d'inflammation précède l'apparition des symptômes de la dépression, ce qui suggère le lien entre l'inflammation et la dépression. Les mécanismes précis de ce lien ne sont pas bien définis, mais il existe des moyens de le comprendre. L'inflammation chronique et les cytokines du système immunitaire peuvent détruire le tryptophane par cytotoxicité ou activer indirectement l'enzyme de dégradation du tryptophane (indoleamine 2,3-dioxygénase), ce qui entraîne une déficience du système antioxydant ainsi que l'épuisement de la sérotonine. Cet épuisement en sérotonine rejoint donc une des explications physiologiques de la dépression qui se caractérise notamment par un manque de neurotransmetteurs, dont cette dernière.⁷⁸
- D'autres mécanismes peuvent également expliquer ce lien. La fragmentation du sommeil et l'hypoxie causées par les apnées entraveraient le processus de récupération lié au sommeil. Ces deux phénomènes conduiraient à des lésions cellulaires, chimiques et structurelles qui pourraient être à l'origine d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal et notamment d'une altération de la régulation émotionnelle, cette—dernière entraînant une hausse des cas d'épisodes dépressifs.⁷⁹ Or, il est acquis que des lésions sur le cortex préfrontal peuvent entraîner plusieurs types d'anomalies dont un syndrome de « pseudo-dépression » se caractérisant par une apathie, un manque d'intérêt et de motivation dans le quotidien.⁸⁰

Nous allons maintenant étudier les mécanismes probablement responsables de la forte prévalence de SAOS chez les patients atteints d'épisodes dépressifs.

- Premièrement une hypothèse avance que le manque de la sérotonine serait en partie responsable du lien entre la dépression et le syndrome d'apnée du sommeil. Comme nous l'avons abordé précédemment la dépression est caractérisée par un manque en neurotransmetteurs, dont la sérotonine. Une étude a montré que l'administration de paroxétine (un inhibiteur de la recapture de sérotonine) réduisait significativement les épisodes d'apnée du sommeil.⁸¹ On peut donc penser que le manque de sérotonine réduirait le diamètre des voies aériennes supérieures entraînant une hausse du nombre d'épisodes d'apnée du sommeil. L'administration d'un ISRS augmente donc le calibre des voies aériennes réduisant ainsi le risque d'apnée du sommeil.
- Une autre hypothèse évoque la consommation d'alcool et de tabac. En effet la consommation de ces produits est plus importante chez les patients souffrant de dépression. On retrouve aussi une plus grande prévalence de SAOS chez les fumeurs et les consommateurs d'alcool. L'alcool possède un effet myorelaxant qui exacerbe la collapsabilité et favorise donc le risque d'apnée du sommeil.
- Du point de vue clinique, la comorbidité associée à l'obésité peut être une autre explication. L'IMC est un indicateur significatif de la fréquence du SAOS et la raison principale de l'augmentation des apnées du sommeil et du rétrécissement des voies aériennes supérieures. Les patients souffrant de troubles psychiatriques (et notamment la dépression) sont également plus susceptibles d'avoir un IMC plus élevé (quatre fois plus que la population moyenne). Les mécanismes à l'origine de la genèse de l'obésité chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur ne sont pas entièrement compris, mais plusieurs facteurs peuvent favoriser cette situation : un niveau d'activité physique plus faible dans ce groupe ainsi qu'un mode de vie plus sédentaire, un régime alimentaire moins sain et un accès aux soins de santé plus limité, ainsi que la maladie elle-même ou les effets

négatifs des médicaments psychotropes. Ainsi, le fait d'avoir une maladie mentale pourrait augmenter la probabilité de SAOS en raison d'une obésité sous-jacente.

- Enfin une dernière hypothèse pourrait expliquer cette relation. Certains traitements utilisés dans la prise en charge de l'épisode dépressif peuvent entraîner une myorelaxation qui a tendance à provoquer des épisodes d'apnée du sommeil. On peut citer les benzodiazépines. De plus les neuroleptiques entraînent une sédation et donc une capacité d'éveil moins importante que celle d'un sujet sans traitement. Cette sédation a pour effet d'accentuer et d'allonger les apnées.

2- Rythmes circadiens et dépression : traitements chronobiologiques.

a- La luminothérapie

Comme nous l'avons vu précédemment la dépression affecte grandement le sommeil des sujets atteints. Cette pathologie a aussi un impact sur la synchronisation des patients et sur leur rythme circadien. On observe des dérèglements avec des variations, des moments d'attention et de veille chez les patients.⁸²

Pour essayer de régler ces troubles du rythme circadien plusieurs solutions sont possibles. Nous allons tout d'abord aborder la luminothérapie.

Il est connu depuis l'antiquité que la lumière a des effets positifs sur l'humeur. Mais c'est au début des années 80 que la luminothérapie a été utilisée en thérapie clinique. Cette dernière est un traitement visant à rétablir le rythme circadien physiologique par l'exposition du patient à une lumière semblable à celle du soleil. La stimulation des cellules ganglionnaires rétiniennes sensibles à la lumière entraîne une libération de glutamate dans le noyau suprachiasmatique. Ce dernier agit comme

stimulateur du cycle circadien du cerveau. Les lampes utilisées n'émettent pas d'ultraviolets pour éviter d'endommager la peau et la cornée du patient. Une séance type consiste à une exposition de 30 minutes à 30 centimètres d'une source lumineuse d'une puissance de 10 000 lux. Cette séance doit se faire de préférence deux heures après le réveil du patient. C'est un traitement qui est utilisé principalement dans la dépression saisonnière et qui montre ses premiers effets positifs après une semaine. On peut rencontrer quelques effets indésirables comme une fatigue oculaire ou des maux de têtes. Pour parer à ces effets on peut utiliser des lumières avec une puissance moins élevée mais sur une durée plus importante ou alors simplement réduire la durée d'exposition pour la réaugmenter progressivement par la suite.

Référentiel	Éclairément (lux)	Durée d'exposition nécessaire
Lampe classique	300-500	Non applicable
Journée d'été	50 000-100 000	
Journée d'hiver	10 000-20 000	
Lampe luminothérapie	10 000	20-30 minutes
	5000	40-60 minutes
	2500	80-120 minutes

Figure 24 : Paramètres d'exposition à la lumière pendant une luminothérapie ⁸³

La luminothérapie est aussi envisagée dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur.

Une méta analyse a tenté d'évaluer son efficacité en regroupant plusieurs articles avec des points de vue différents. Premièrement on a comparé l'efficacité de la luminothérapie contre la dépression saisonnière et contre l'épisode dépressif majeur. Ces études ont montré une efficacité supérieure de la luminothérapie dans la dépression saisonnière plutôt que dans la dépression majeure.

Un autre groupe d'articles cherche à évaluer la luminothérapie comme traitement de l'épisode dépressif majeur seul. Les résultats de ces articles montrent une réponse plutôt décevante, puisque cette méthode ne montrerait de signes d'efficacité que dans

des sous-groupes de patients bien précis. En effet, les patients souffrant de troubles alimentaires nocturnes ou les patients dont le cycle circadien présente un retard de phase répondraient positivement à la luminothérapie. En revanche, les patients souffrant d'épisode dépressif majeur présentent des altérations hétérogènes de leur cycle circadien, ce qui rend très compliquée la mise en place de groupes homogènes de patients dans les études et les résultats obtenus sont donc peu probants. Les patients ayant un retard de phase devraient recevoir leur séance plutôt le matin alors que ceux présentant une avance de phase devraient la recevoir plutôt le soir, ce qui rend compliquée la mise en place d'une étude.

Enfin un troisième groupe d'articles évalue la luminothérapie comme traitement adjuvant de l'épisode dépressif majeur. Tous les articles montrent une meilleure réponse à la prise en charge avec luminothérapie plutôt que sans.⁸⁴

En conclusion cette méta-analyse nous fournit des preuves de l'efficacité de la luminothérapie en tant que traitement adjuvant à la pharmacothérapie antidépressive dans la dépression non saisonnière. Compte tenu du taux de rémission insuffisant de la dépression avec la pharmacothérapie seule et de la sécurité de la luminothérapie, des essais plus importants devraient être menés pour déterminer si la luminothérapie adjuvante doit être recommandée et mise à disposition pour la prise en charge complémentaire des patients déprimés en général. Les recherches sur l'efficacité de la luminothérapie seule pour le traitement de la dépression non saisonnière ont donné des résultats incohérents à ce jour. Les futurs essais thérapeutiques devraient étudier des sous-groupes spécifiques et homogènes de patients déprimés non saisonniers. Comme la luminothérapie a été suggérée pour exercer son effet antidépresseur par ses effets sur le système circadien, des sous-groupes de patients pourraient être sélectionnés en fonction de leur position de phase circadienne. Dans l'ensemble, la luminothérapie est un excellent candidat à l'inclusion dans l'inventaire thérapeutique disponible pour le traitement de la dépression non saisonnière aujourd'hui, en tant que thérapie adjuvante aux antidépresseurs, ou éventuellement en tant que traitement autonome pour des sous-groupes spécifiques de patients déprimés.

b- La thérapie d'éveil.

Comme nous l'avons vu tout au long de cet exposé l'épisode dépressif majeur affecte très souvent le sommeil du patient et peut ainsi entraîner une insomnie chronique. Cependant, une thérapie visant à entretenir artificiellement l'éveil chez le patient montre de bons résultats et une amélioration de son état psychologique. Cette privation de sommeil est nommée « thérapie d'éveil ». Cette méthode est connue depuis longtemps pour apporter des résultats anti déresseurs rapides. Le médecin allemand Johann Christian August Heinroth notait au début du XIXème siècle que la privation de sommeil était un « remède cruel mais qui a un effet bénéfique ». ⁸⁵ Cette méthode fait partie intégrante de la prise en charge de la dépression en Allemagne, en Suisse ou encore aux États-Unis. Cependant elle reste très peu connue en France. Une méta-analyse de 2017⁸⁶ a mis en évidence les données disponibles sur l'efficacité de cette méthode. Cette analyse regroupe 66 études qui répondent toutes aux critères suivants :

- créer une privation de sommeil expérimentale,
- rapporter le pourcentage de l'échantillon ayant répondu à la privation,
- fournir une définition de l'effet anti déresseur de la réponse,
- ne pas associer une autre thérapie en parallèle.

Le résultat de ces 66 études nous a montré un taux de réponse d'environ 50%, le type de privation de sommeil n'ayant pas d'effet sur le taux de réponse. En conclusion, cette méta analyse nous confirme l'effet significativement positif de la privation de sommeil sur la prise en charge de la dépression. Cependant, même si la moitié des patients observent une amélioration de leur état, cette amélioration n'est que transitoire, les patients ressentant à nouveau une altération de leur état psychologique au bout de quelques jours. Les mécanismes biologiques à l'origine de ce phénomène restent inconnus et l'étude montre simplement qu'il semble que les patients doivent garder un

temps de sommeil mais éviter de tomber dans la phase paradoxale pour que cette thérapie reste efficace.

Certains hôpitaux français utilisent cette méthode pour traiter les états dépressifs. A l'hôpital Lyon Sud les psychiatres s'en servent ponctuellement pour éviter le passage à l'acte chez les sujets suicidaires.

En conclusion, cette méthode montre de très bons effets sur la prise en charge des syndromes dépressifs mais la majorité des patients rechutent au bout de quelques jours. Par conséquent, pour maintenir les bénéfices, on peut associer cette thérapie avec la luminothérapie, les effets sont alors prolongés sur plusieurs semaines.

3- La mélatonine comme traitement de la dépression.

a- Généralités.

La mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine, que nous appelons souvent hormone du sommeil, est une molécule majeure sécrétée par la glande pinéale et est surtout connue comme l'hormone centrale qui régule les rythmes chronobiologiques. Cette dernière est synthétisée principalement la nuit. Elle régule la sécrétion de nombreuses hormones chez l'homme. Cette neurohormone est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur (la sérotonine) qui est lui-même un dérivé du tryptophane. La mélatonine est sécrétée par la glande pinéale en réponse à l'absence de lumière.⁸⁷

Cette glande se situe au niveau de l'épithalamus, mesure environ 8mm et est de forme conique (ou de pomme de pin d'où son nom). L'anatomie et l'embryologie de la glande pinéale montrent que certains de ses neurones partagent une origine évolutive commune avec les photorécepteurs rétiniens. Par exemple, chez certains reptiles et oiseaux, la glande pinéale, se situe juste en dessous du crâne, capte l'intensité de la lumière extérieure et régule le rythme circadien de l'animal. C'est pour cela qu'il est parfois appelé le "troisième œil" des vertébrés primitifs. Chez l'homme la glande pinéale ne possède

plus cette capacité à percevoir la lumière. Ce sont les cellules de la rétine qui ont cette fonction.⁸⁸

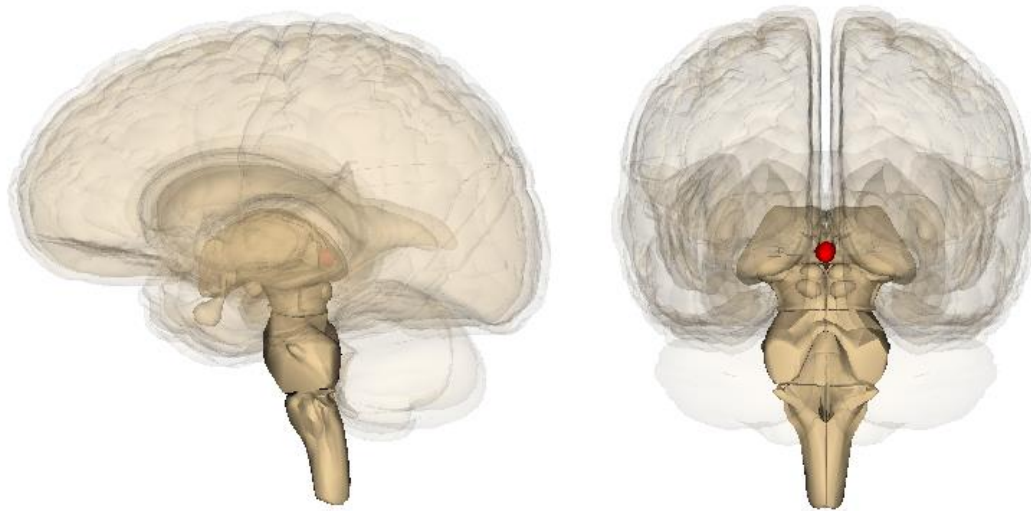


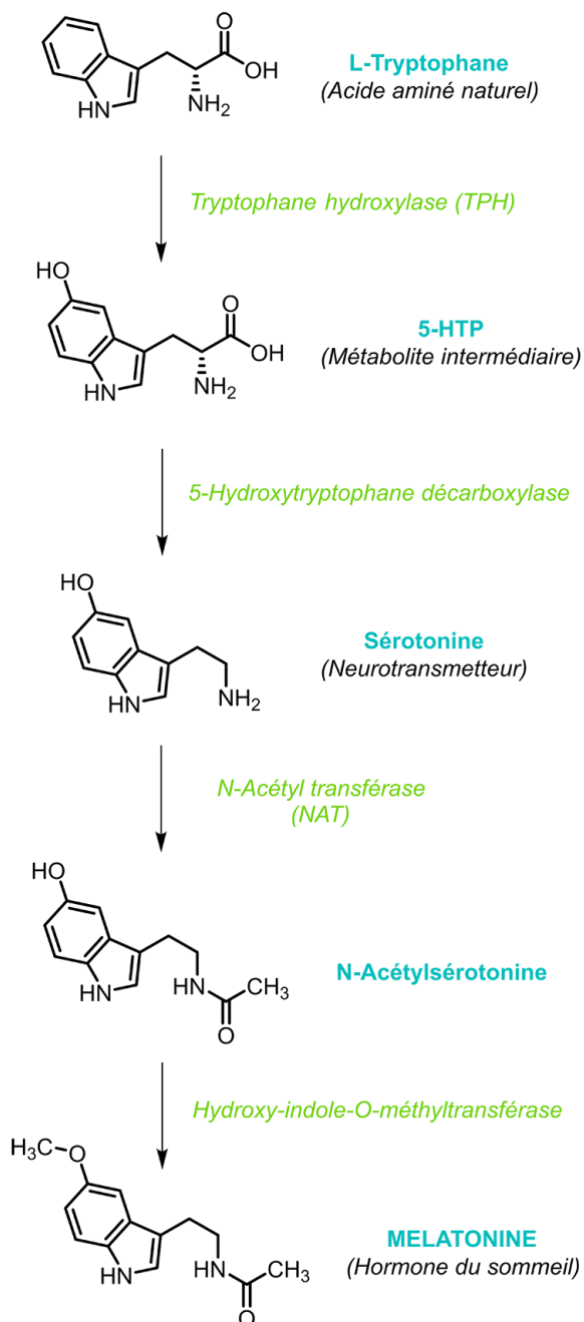
Figure 25 : glande pinéale

Une fois la lumière captée par la rétine, l'information est transmise au noyau suprachiasmatique au sein de l'hypothalamus. C'est ce dernier qui organise les rythmes circadiens du corps. La glande pinéale ne possède donc plus qu'un rôle sécrétoire. La glande reçoit l'information de l'hypothalamus et la traduit en sécrétant la mélatonine. On peut donc dire que la sécrétion de mélatonine est contrôlée par une voie rétino-hypothalamo-pinéale. Cette glande est située en dehors de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet une diffusion de la mélatonine dans tout l'organisme.⁸⁹

La détection de la lumière par les cellules rétinienne va entraîner une inhibition de la sécrétion de mélatonine et ainsi une baisse de la concentration de cette hormone dans le sang. La mélatonine est donc libérée en l'absence de lumière et cela, tout au long de la nuit. L'organisme va donc commencer à sécréter cette hormone aux alentours de 22 heures et stopper la sécrétion vers 7 heures, on observe un pic vers 4 heures du matin.⁹⁰

Selon la durée d'exposition, la lumière a un effet différent sur la sécrétion de mélatonine. Si l'exposition se déroule le matin, les pics des rythmes circadiens tels que la mélatonine et la température corporelle sont observés comme étant en avance sur la normale (avance de phase). L'effet inverse est observé lorsque l'exposition se fait l'après-midi. Le pic est retardé par rapport à la position normale. Ces effets dépendent non seulement du temps d'exposition, mais aussi du type et des propriétés de la lumière (intensité, durée, spectre).

Si on coupe totalement un individu de lumière, son cycle de sécrétion de la mélatonine va complètement se désynchroniser du cycle « extérieur » jour-nuit.⁹¹



La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est synthétisée à partir du tryptophane qui est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase (TPH) puis en 5-hydroxytryptamine ou sérotonine grâce à l'action d'une décarboxylase. La sérotonine est acétylée par la N-acétyl transférase (NAT), enzyme clé qui contrôle la vitesse de synthèse de l'hormone, puis méthylée en mélatonine grâce à l'action de l'hydroxy-indole-O-méthyltransférase (HIOMT).⁹²

Cette synthèse peut être décomposée en 2 étapes. La première a lieu principalement la journée (étape diurne), c'est la synthèse de la sérotonine. C'est à ce moment que la concentration en sérotonine dans la glande pinéale est la plus forte⁹³. La seconde étape se déroule quant à elle la nuit (étape nocturne), c'est à ce moment que la sérotonine (qui sert de substrat à cette synthèse) va se transformer en mélatonine et que sa concentration va diminuer dans la glande pinéale.

Nous allons maintenant étudier le métabolisme de la mélatonine. Cette dernière est majoritairement métabolisée par le foie (environ 90% de la mélatonine circulante). Elle est alors, en grande partie, hydroxylée en 6-hydroxymélatonine par des enzymes à cytochrome (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1...) et ensuite excrétée dans les urines sous forme de sulfate (70-80%) ou de glucuronide (5%).

Le foie peut aussi métaboliser la mélatonine en acide 5-méthoxyindole acétique (0,5%). Enfin on peut retrouver de la mélatonine sous forme inchangée dans les urines (1 à 2%).

Le cerveau est aussi un lieu de métabolisation de la mélatonine (environ 20%). Dans ce cas, la mélatonine subit une oxydation pour finalement se transformer en N-acétyl-5-méthoxykinurénamine.

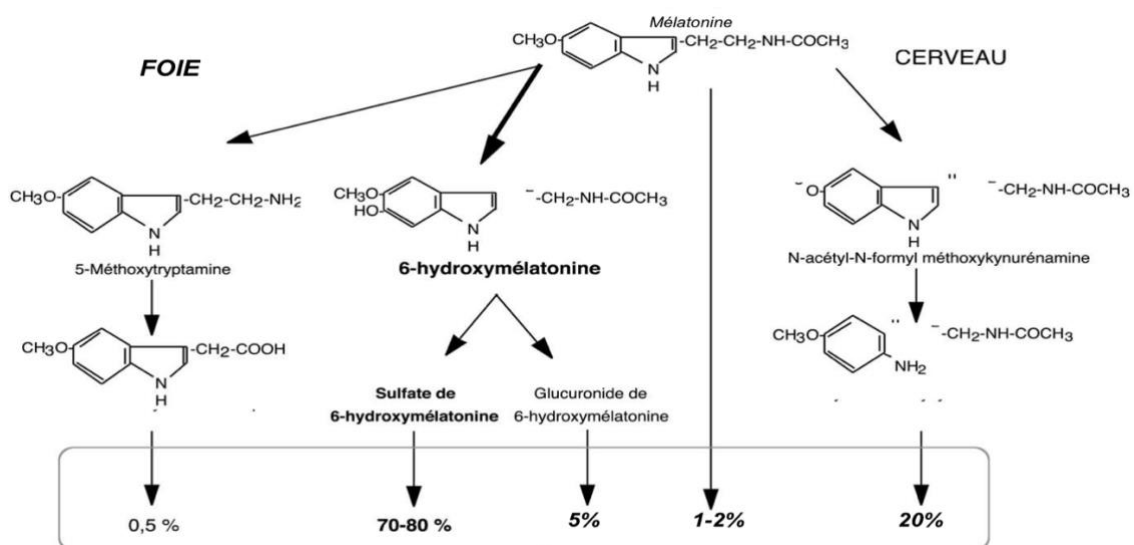


Figure 26 : Mécanismes de la métabolisation de la mélatonine ⁹⁴

Pour finir nous allons étudier le mécanisme d'action de la mélatonine chez l'homme. Cette dernière va majoritairement interagir avec les récepteurs MT1 et MT2. Ces récepteurs se retrouvent principalement sur les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, siège de la principale horloge biologique circadienne, et dans la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse.

On observe toutefois que la mélatonine n'est pas indispensable pour que le sujet parvienne à s'endormir. En effet les bêta-bloquants réduisent la sécrétion de mélatonine de plus de 80% et pour autant on n'observe pas plus d'insomnie chez les patients qui utilisent ces traitements. On note également une diminution des troubles du sommeil chez les patients souffrant d'une tumeur à la glande pinéale (et qui connaissent donc une baisse de la sécrétion hormonale) lorsqu'ils sont complémentés en mélatonine.⁹⁵ Le mécanisme exact par lequel la mélatonine influence le sommeil n'est pas encore bien compris mais l'hypothèse la plus probable est que cette hormone permet de synchroniser le rythme endogène du sommeil avec le rythme exogène (jour/nuit). On observe que le patient ressent une forte envie de dormir une heure après que le taux plasmatique de mélatonine soit au plus haut. De plus on observe aussi une baisse de la température corporelle juste avant l'endormissement, la mélatonine permettrait là encore d'engager ce phénomène.

Cette hypothèse est appuyée par le fait que les patients sous bêta-bloquants observent un dérèglement de la baisse de leur température corporelle, là encore supprimé par l'administration de mélatonine.

On peut donc dire que la mélatonine réduit la latence du sommeil et entraîne une baisse de la température corporelle, provoquant une plus forte propension au sommeil.

b- La mélatonine comme adjuvant des traitements de l'épisode dépressif.

Comme nous l'avons vu précédemment il existe un lien entre les troubles de l'humeur (et donc les troubles dépressifs) et les troubles des rythmes biologiques. Les patients dépressifs présentent aussi très souvent des troubles du sommeil. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que le pic de mélatonine observé au début de l'endormissement était moins prononcé voire absent chez les patients dépressifs.⁹⁷ Nous pouvons donc imaginer qu'une complémentation en mélatonine dans des conditions optimisées par rapport aux rythmes biologiques pourrait permettre une diminution des troubles dépressifs.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'efficacité de la mélatonine comme traitement adjuvant dans la prise en charge de l'épisode dépressif. La première étude associe la supplémentation en mélatonine (3 mg en LP) à la buspirone (15 mg). Cette étude a montré une action anti dépressive dans le groupe sous les deux traitements conjugués alors que les deux autres groupes (sous mélatonine seule et buspirone seule) n'ont pas connu d'effet sur les symptômes dépressifs.⁹⁸

Cependant 2 autres études sont plus mitigées. La première associe de la mélatonine (5 à 10 mg LP) à la fluoxétine (20 mg) pour un premier groupe de sujets versus un second groupe avec de la fluoxétine et un placebo. Cette étude ne montre qu'un avantage dans le traitement des symptômes liés à l'insomnie chez les sujets avec un épisode dépressif mais pas d'effet significatif sur les symptômes dépressifs.⁹⁹

La deuxième étude met en place trente-trois participants avec un diagnostic de TDM et de réveil matinal, sélectionnés pour un essai randomisé en double aveugle de 4 semaines sur la mélatonine à libération lente (6 mg vs placebo) administrée en traitement adjuvant à des antidépresseurs pendant 4 semaines. Le sommeil a été mesuré subjectivement à l'aide de journaux de sommeil et du questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds et objectivement à l'aide de l'actigraphie du poignet. On observe des améliorations significatives de la dépression et du sommeil au fil du temps, mais cela n'a pas permis de prouver le rôle déterminant de la mélatonine.¹⁰⁰

On peut toutefois ajouter que la prise de mélatonine peut entraîner à hautes doses des effets secondaires. En effet plusieurs cas de pharmacovigilances ont été rapportés : on retrouve des effets neurologiques avec un syndrome sérotoninergique et des cas de spasmes, plusieurs cas de migraines sont aussi documentés avec un lien de cause à effet avéré. Les cauchemars font aussi partie des effets rapportés dans la littérature. De plus des cas d'agitation et de troubles de l'humeur ont été signalés.¹⁰¹

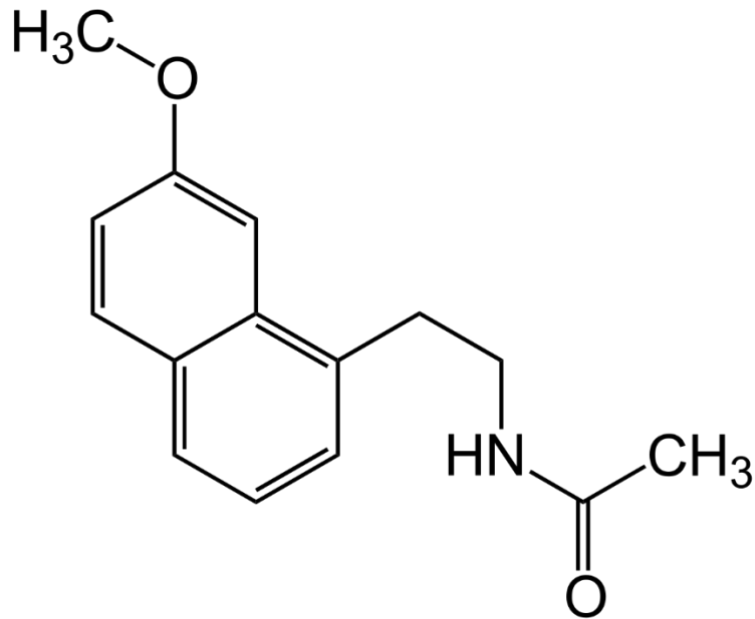
Enfin on peut dire que la mélatonine possède une activité de modulation de l'humeur. Les données disponibles portent sur des populations particulières, atteintes de troubles du comportement ou de l'humeur et pour des doses supérieures à celles présentes dans les compléments alimentaires. La consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans avis de leur médecin est déconseillée aux personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

Pour conclure, on constate donc qu'il y a une tendance à une amélioration de l'humeur avec la mélatonine, et aucun effet indésirable n'a été observé dans ces études. La mélatonine peut être bénéfique pour le traitement du TDM, elle semble être sûre et bien tolérée, mais son potentiel pour traiter la dépression chez les personnes qui ne souhaitent pas prendre d'antidépresseurs nécessite une évaluation plus approfondie.¹⁰²

c- Analogues de la mélatonine utilisés dans la prise en charge de l'état dépressif.

Comme nous l'avons vu précédemment, la désorganisation des rythmes circadiens est caractéristique d'un grand nombre de troubles de l'humeur, dont la dépression. La mélatonine semble donc offrir un nouvel axe d'étude pour la recherche dans la mise en place de nouvelles molécules dans la prise en charge de la dépression.

En partant de cette affirmation le laboratoire SERVIER a synthétisé dans les années 90 un agoniste aux récepteurs de la mélatonine, les récepteurs MT1 et MT2. C'est l'agomélatine.



Agomélatine

Cette molécule a montré une efficacité similaire à la mélatonine dans la resynchronisation des rythmes circadiens de veille/sommeil et de la température corporelle. En effet des études ont été réalisées sur des rongeurs, que ces derniers subissent une désynchronisation brutale (lorsqu'ils sont placés dans une obscurité totale), un retard de phase ou une désynchronisation due à leur âge avancé, l'efficacité était semblable à celle de la mélatonine. Du fait de son mécanisme d'action (agoniste aux récepteurs MT1 et MT2), une lésion dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (siège du plus grand nombre des récepteurs MT1 et MT2) rend l'agomélatine inefficace. Cependant, une ablation de la glande pinéale n'altère en rien l'efficacité de la molécule. Enfin l'administration d'agomélatine n'entraîne pas de modification quantitative de la sécrétion de mélatonine mais peut entraîner une avance de phase de cette sécrétion.¹⁰³

D'autres tests ont aussi été menés pour évaluer la vertu antidépressive de l'agomélatine. Pour ce faire, les études vont exposer des rongeurs à un stress chronique, entraînant ainsi un état d'anhédonie (pour évaluer cet état on va mesurer la fréquence à laquelle les rongeurs vont consommer une solution sucrée), une diminution de l'activité sexuelle, une baisse de la qualité du sommeil et une réduction de l'activité locomotrice.

Cet état est considéré comme l'un des plus pertinents pour mettre en évidence les propriétés anti dépressives d'une molécule. De plus, avec ce modèle, nous pouvons évaluer le délai d'action de la molécule et voir si elle entraîne un syndrome de sevrage.

Ainsi on a pu démontrer dans une étude comparative mélatonine/agomélatine¹⁰⁴ que l'agomélatine réduisait l'anhédonie dans un délai de 2 à 3 semaines, et aucun syndrome de sevrage, même après un arrêt brutal du traitement n'a été observé. On a également testé l'efficacité de l'agomélatine en fonction de l'heure de la prise du traitement et les résultats n'ont montré aucune différence d'efficacité (contrairement à la mélatonine qui elle ne montrait un intérêt que si la prise était effectuée le soir). Enfin l'administration d'un antagoniste des récepteurs MT1/MT2 n'a pas modifié l'efficacité antidépressive de l'agomélatine. Ce dernier point nous permet d'affirmer que le mécanisme permettant l'effet antidépresseur de la molécule est différent de celui de la mélatonine et ne fait donc pas seulement intervenir les récepteurs mélatoninergiques.

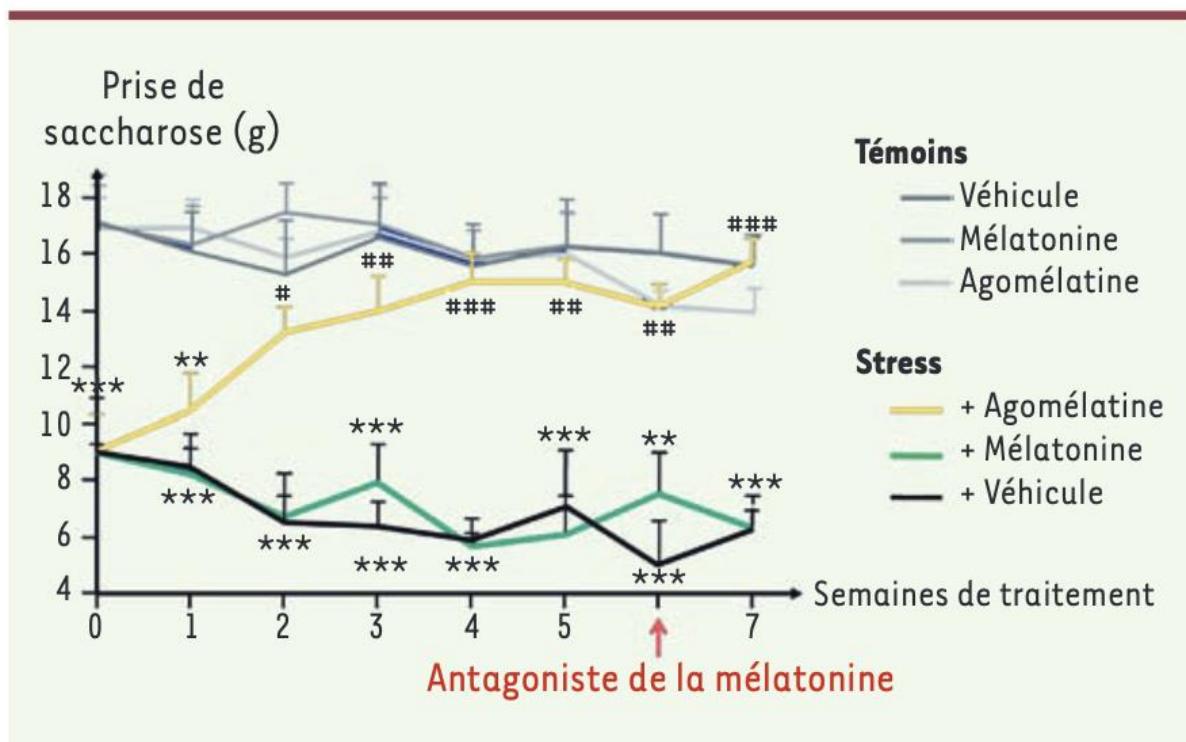


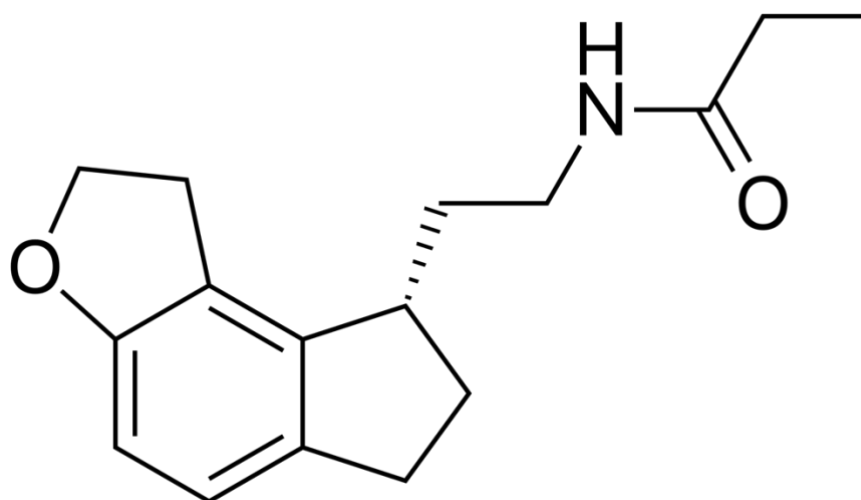
Figure 27 : Activité de l'agomélatine sur le stress chronique¹⁰⁵

Pour identifier l'autre mécanisme en jeu on a analysé l'affinité de l'agomélatine à un grand nombre de récepteurs (plus de 80) ou encore son influence sur plusieurs enzymes. A la suite de ces recherches on a pu mettre en évidence une forte affinité de la molécule pour les récepteurs 5-HT_{2C}. Nous avons déjà abordé ces récepteurs un peu plus tôt : ce sont des récepteurs sérotoninergiques qui exercent un rôle dans la régulation de l'humeur, l'anxiété, le sommeil... et avec lesquels bon nombre d'antidépresseurs interagissent. L'agomélatine est un antagoniste de ces récepteurs, elle va donc entraîner une augmentation du taux de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau. On peut donc supposer que c'est cette caractéristique qui donne des vertus d'antidépresseur à de cette molécule.¹⁰⁶

L'agomélatine obtient une AMM en février 2009 dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs. Elle présente un SMR (Service Médical Rendu) faible. Dans la pratique cette molécule n'est utilisée qu'en seconde intention compte-tenu de son rapport bénéfice risque moins intéressant que d'autres antidépresseurs (ISRS par exemple). En effet de rares cas d'atteinte hépatique ont été remarqués. Pour éviter cela, un suivi hépatique régulier doit être réalisé chez les patients :

- Un premier bilan doit être effectué avant toute instauration ;
- Des bilans doivent être effectués à 3, 6, 12 et 24 semaines ;
- Toute augmentation de plus de trois fois des transaminases doit conduire à l'arrêt du traitement ;
- Les patients doivent être sensibilisés sur la survenue de symptômes pouvant laisser entendre une atteinte hépatique, et doivent alors arrêter le traitement et consulter un médecin.

Un autre analogue de la mélatonine a aussi été développé. C'est le Rameltéon.



Ramelteon

Le Ramelteon est un agoniste des récepteurs de la mélatonine avec une affinité élevée pour les récepteurs MT1 et MT2. Le Ramelteon démontre une activité agoniste complète *in vitro* dans des cellules exprimant les récepteurs MT1 ou MT2 humains. L'affinité du ramelteon pour les récepteurs MT1 et MT2 est de 3 à 16 fois supérieure à celle de la mélatonine. Le ramelteon a une affinité 8 fois plus élevée pour le récepteur MT1 que pour le récepteur MT2. Le principal métabolite du ramelteon, M-II, est actif et a environ un dixième et un cinquième de l'affinité de liaison de la molécule mère pour les récepteurs MT1 et MT2, respectivement, et est 17 à 25 fois moins puissant que le ramelteon dans les essais fonctionnels *in vitro*. Bien que la puissance de M-II sur les récepteurs MT1 et MT2 soit inférieure à celle du médicament parent, le M-II circule à des concentrations plus élevées que le parent, produisant une exposition systémique moyenne 20 à 100 fois supérieure à celle du ramelteon.

De plus la demi-vie du Rameltéon est beaucoup plus longue que celle de la mélatonine. M-II à une faible affinité pour le récepteur de la sérotonine 5-HT₂, mais aucune affinité appréciable pour d'autres récepteurs ou enzymes. Semblable au ramelteon, M-II n'interfère pas avec l'activité d'un certain nombre d'enzymes endogènes. Ramelteon n'a pas d'affinité appréciable pour les récepteurs GABA ou pour les

récepteurs qui lient les neuropeptides, les cytokines, la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline, l'acétylcholine et les opioïdes.

Cet analogue a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en 2005. Son indication est le traitement de l'insomnie. Quelques effets indésirables ont été rapportés :

- des épisodes de fatigue,
- des nausées ou
- des vertiges

Le principal avantage de cette molécule est qu'elle ne présente aucun potentiel d'abus connu¹⁰⁷. Aucune étude n'a montré d'efficacité dans le traitement de la dépression.

Conclusion

Tout au long de cet exposé nous avons pu étudier les différents mécanismes physiologiques du sommeil et de la dépression. Nous avons aussi abordé les différents traitements disponibles pour lutter contre les troubles du sommeil et les différents types de dépression. Nous avons alors pu nous rendre compte de la connexion qu'il existait entre ses deux pathologies et la question suivante s'est donc posée :

Les troubles de l'humeur sont-ils la cause des dérèglements du sommeil ou au contraire est-ce la mauvaise qualité du sommeil qui impacte la santé morale, psychologique ou même psychiatrique des individus ? Les racines du mal sont-elles physiologiques, médicales, culturelles ? Les réponses sont plus difficiles à apporter et méritent davantage de réflexion.

Les traitements cités précédemment n'apportent que peu de solutions probantes sur le long terme alors que le problème relève pourtant, et chaque jour davantage, de la Santé Publique. Les compléments alimentaires proposés aux patients en souffrance n'apportent pas nécessairement la preuve de leur efficacité.

Si les troubles psychiatriques sont en partie impactés par la mauvaise qualité du sommeil, il est aujourd'hui largement admis que leurs origines sont cependant multifactorielles et elles sont le sujet de nombreuses recherches.

Mais qu'en est-il du sommeil ? Ne serait-il pas plus « facile » à réguler ?

« Le temps de sommeil moyen des français passe en dessous de 7 heures par nuit. » : voilà l'information délivrée dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)* du mardi 12 mars et relayée dans « le Monde » par Pascale Santi, journaliste spécialiste de la santé en 2019. Les nuits des français ont perdu entre 1 heure et 1 h 30 en 50 ans, selon le baromètre de Santé publique France. L'omniprésence des smartphones et des écrans, mais aussi le bruit, expliquent entre autres ce phénomène. A

l'instar de tous les pays, « *cette étude confirme de manière pleine et entière la haute prévalence de l'insuffisance de sommeil dans la population générale française* », indique le *BEH*.

Peut-être est-il temps de s'interroger sur nos habitudes et notre hygiène de vie ?

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. EMC-Neurologie. 2004 ; 1(4):458-480.
- ² INSERM (page consultée le 10/02/2022) Dossier Sommeil : Faire la lumière sur notre activité nocturne, [en ligne]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
- ³ GIORDANELLA JP. [Rapport] sur le thème du sommeil. Ministère de la Santé et des Solidarités. 2006 Dec ; 1(1):5-6.
- ⁴ VECCHIERINI M.F, Le sommeil : régulation et phénoménologie. Revue des maladies respiratoires. 2013 ; 30(10):843-855.
- ⁵ PEDIATRIE SUISSE (page consultée le 13/02/2022) Conseils sur le sommeil chez l'adolescent, [en ligne]. <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/conseils-sur-le-sommeil-chez-ladolescent/>
- ⁶ BENOIT O, FORET J. Régulation circadienne des états de veille et de sommeil. Clinical Neurophysiology. 1988 ; 18(5):403-431.
- ⁷ DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. EMC-Neurologie. 2004 ; 1(4):458-480.
- ⁸ INSTITUT CANADIEN DE RECHERCHE (page consultée le 18/02/2022) Régulation du sommeil et rythmes circadiens : un modèle à deux processus, [en ligne]. https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_bleu24.html
- ⁹ DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. EMC-Neurologie. 2004 ; 1(4):458-480.
- ¹⁰ PILEJE (page consultée le 26/02/2023) Comprendre le sommeil, [en ligne]. <https://solutions.pileje.fr/fr/conseil/comprendre-le-sommeil>
- ¹¹ VECCHIERINI M.F, Le sommeil : régulation et phénoménologie. Revue des maladies respiratoires. 2013 ; 30(10):843-855.
- ¹² DAUVILLIERS Y, BILLIARD M. Aspects du sommeil normal. EMC-Neurologie. 2004 ; 1(4):458-480.
- ¹³ RAUCHS G, BERTRAN F, GAUBERT M. Liens entre sommeil et mémoire au fil de la vie. Revue de neuropsychologie. 2011 ; 3(1):33-40.
- ¹⁴ RAUCHS G, BERTRAN F, GAUBERT M. Liens entre sommeil et mémoire au fil de la vie. Revue de neuropsychologie. 2011 ; 3(1):33-40.

-
- ¹⁵ WAGNER U, GAIS S, BORN J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & memory*. 2001 ; 8(2): 112-119.
- ¹⁶ ARGYROPOULOU M. Imagerie du développement et de la maturation du cerveau du nouveau-né. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2019 ; 203(7):496-499.
- ¹⁷ TAMISIER R, LAUNOIS SH, PÉPIN JL. Sommeil, métabolisme et apnées. *Médecine du sommeil*, 2011 ; 8(2):78-81.
- ¹⁸ TAMISIER R, LAUNOIS SH, PÉPIN JL. Sommeil, métabolisme et apnées. *Médecine du sommeil*, 2011 ; 8(2):78-81.
- ¹⁹ VIOT-BLANC V. Durée de sommeil et métabolisme. *Revue des maladies respiratoires*, 2015 ; 32(10):1047-1058.
- ²⁰ XU Q, SONG Y, HOLLENBECK A, et al. Day napping and short night sleeping are associated with higher risk of diabetes in older adults. *Diabetes care*, 2010 ; 33(1):78-83.
- ²¹ PÉPIN JL. Privation de sommeil : effets métaboliques et cardio-vasculaires. *Correspondances en métabolismes hormones diabètes et nutrition*, 2010 ; 14(1):22-26.
- ²² GANGWISCH E, HEYMSFIELD B, BODEN-ALBALA B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *hypertension*, 2006; 47(5):833-839.
- ²³ ROUHAUT BL, D'ORTHO MPH, DROUOT X. Sommeil et immunité. *Sommeil Vigilance*, 2006 ; 5-7.
- ²⁴ BRYANT PA, Trinder J, Curtis N, Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system?. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jun ; 4(6):457-67.
- ²⁵ ROUHAUT BL, D'ORTHO MPH, DROUOT X. Sommeil et immunité. *Sommeil Vigilance*, 2006 ; 5-7.
- ²⁶ METLAINE A, PREVOT E, BAYON V, et al. Insomnie en médecine du travail : diagnostic et conséquences. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 2009 ; 70(3):287-295
- ²⁷ BILLIARD M, DAUVILLIERS Y, Insomnie. *EMC-Neurologie*, 2004 ; 1(3):209-222.
- ²⁸ BILLIARD M, DAUVILLIERS Y, Insomnie. *EMC-Neurologie*, 2004 ; 1(3):209-222.
- ²⁹ METLAINE A, PREVOT E, BAYON V, et al. Insomnie en médecine du travail : diagnostic et conséquences. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 2009 ; 70(3):287-295

-
- ³⁰ LUSSIER-VALADEA M, COSTISELLAB O. Schizophrénie et psychose : une histoire de sommeil [mémoire]. Département de psychiatrie, Université de Montréal 2021
- ³¹ NICOLAS A. Dépression et sommeil : aspects cliniques et polysomnographiques. Eur Psychiatry. 2007 ; (22):13-8.
- ³² NICOLAS A. Dépression et sommeil : aspects cliniques et polysomnographiques. Eur Psychiatry. 2007 ; (22):13-8.
- ³³ ARNULF I. Le syndrome de jambes sans repos : une cause fréquente d'insomnie. La lettre du neurologue. 2005 ; (9):12-6.
- ³⁴ ARNULF I. Le syndrome de jambes sans repos : une cause fréquente d'insomnie. La lettre du neurologue. 2005 ; (9):12-6.
- ³⁵ PAYEN JF, JABER S, LEVY P, et al. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez l'adulte : prise en charge anesthésique. Annales francaises d'anesthésie et de réanimation. 2010 ; 787-792.
- ³⁶ PHARMACOMEDICAL (page consultée le 31/03/2022) Benzodiazépines, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
- ³⁷ PHARMACOMEDICAL (page consultée le 31/03/2022) Hypnotiques : benzodiazépines et apparentés, [enligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-benzodiazepines-et-apparentes>
- ³⁸ BOURIN M, DAVID DJP, JOLLIET P et al. Mécanisme d'action des antidépresseurs et perspectives thérapeutiques. Therapie. 2002 ; 57(4):385-96.
- ³⁹ WALSCH JK, ERMAN M. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia Hum Psychopharmacol Clin Exp. 1998 ; 13(3):191-198.
- ⁴⁰ WALSCH JK, ERMAN M. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia Hum Psychopharmacol Clin Exp. 1998 ; 13(3):191-198.
- ⁴¹ HAMON M, GOZLAN H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. MS. Médecine sciences.1993 ; 9(1):21-30.
- ⁴² LÉON C, CHAN CHEE C, DU ROSCOËT E, et al. La dépression en France chez les 18–75 ans : Résultats du Baromètre santé 2017. Bull. Epidémiol. Hebd. 2018 ; 32-33.
- ⁴³ WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact: scientific brief. World Health Organization. 2 March 2022.
- ⁴⁴ ANGST J, DOBLER-MIKOLA A. The definition of depression. Journal of psychiatric research, 1984; 18(4):401-406.
- ⁴⁵ DUONG PH. Comment diagnostiquer et traiter la dépression en soins palliatifs ? InfoKara, 2001 ; 16(4):10-16.

-
- ⁴⁶ CHICOINE J. annexe, a. critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé selon le dsm-5 (2013). étude longitudinale du lien entre le phénomène de l'intimidation et les symptômes dépressifs en relation avec la vulnérabilité cognitive, le soutien social et les habiletés sociales chez les adolescents [Thèse de Doctorat en Psychologie]. Université du Québec à Montréal ; 2021
- ⁴⁷ PULL CB. La classification des troubles dépressifs dans le DSM III et le DSM III-R. *Psychiatry and Psychobiology*. 1988; 3(1):5-9.
- ⁴⁸ PITCHOT W, POLIS MH, BELACHEW S, et al. Dépression et neuroplasticité. *Revue médicale de Liège*. 2008 ; 63(5):372-375.
- ⁴⁹ LANFUMEY L, HAMON M. Approche neurobiologique de la dépression : nouvelles données. *Therapies*. 2005 ; 60(5):431-440.
- ⁵⁰ Maiese K. (page consultée le 30/05/2022). Le manuel MSD, Neurotransmission, [En ligne]. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
- ⁵¹ INSTITUT DE RECHERCHE (page consultée le 30/05/2022). Les mécanismes biologiques de la dépression, [En ligne]. <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>
- ⁵² SAMEY R, GELLE T, PLANSONT B, et al. BDNF et pro-BDNF dans le sérum et les exosomes : indicateurs dans le traitement de la dépression?. *French Journal of Psychiatry*, 2019 ; 1:114-115.
- ⁵³ SAMEY R, GELLE T, PLANSONT B, et al. BDNF et pro-BDNF dans le sérum et les exosomes : indicateurs dans le traitement de la dépression?. *French Journal of Psychiatry*, 2019 ; 1:114-115.
- ⁵⁴ PITCHOT W, POLIS MH, BELACHEW S, et al. Dépression et neuroplasticité. *Revue médicale de Liège*. 2008 ; 63(5):372-375.
- ⁵⁵ CAMPBELL S, MACQUEEN G. the role of hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004 ; 29 :417-426.
- ⁵⁶ PITCHOT W, POLIS MH, BELACHEW S, et al. Dépression et neuroplasticité. *Revue médicale de Liège*. 2008 ; 63(5):372-375.
- ⁵⁷ GAILLARD R, GOURION D, LLORCA PM. L'anhédonie dans la dépression. *L'encéphale*. 2013 ; 39(4)296-305.
- ⁵⁸ GOLDENBERG F. Le sommeil et les rythmes biologiques dans la dépression. Modifications induites par les antidépresseurs. *Clinical Neurophysiology*. 1993 ; 23(6):487-515.
- ⁵⁹ NICOLAS, A. Dépression et sommeil : aspects cliniques et polysomnographiques. *Eur Psychiatry*. 2007 ; 22:13-8.

-
- ⁶⁰ Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank E, et al. EEG sleep profiles and recurrent depression. *Biol Psychiatry* 1991 ; 30:641-55.
- ⁶¹ STAHL, STEPHEN M, et al. *Psychopharmacologie essentielle*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2002.
- ⁶² PHARMACOMEDICAL (page consulté le 7/7/2023) Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, [enligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irnsa>
- ⁶³ DAVID DJ, GARDIER AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'encéphale*. 2016 ; 42(3):255-263.
- ⁶⁴ PHARMACOMEDICAL (page consulté le 7/7/2023) Antidépresseurs : les points essentiels, [enligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresses-les-points-essentiels>
- ⁶⁵ « Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2022 » *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (458) : 935-947
- ⁶⁶ CIPRIANI A, FURUKAWA TA, SALANTI G, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Focus*. 2018 ; 16(4):420-429.
- ⁶⁷ CIPRIANI A, FURUKAWA TA, SALANTI G, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Focus*. 2018 ; 16(4):420-429.
- ⁶⁸ DESTORS M, TAMISIER R, BAGUET JP, et al. Morbidité cardiovasculaire associée au syndrome d'apnée obstructive du sommeil. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2014 ; 31(4): 375-385.
- ⁶⁹ ESCOURROU P, LECHAT B, NEIK G, et al. Prévalence du SAOS dans une population mondiale de 67 278 sujets et variabilité de l'IAH mesure sur 170 nuits en moyenne par participant. *Médecine du Sommeil*. 2022 ; 19(1):9.
- ⁷⁰ REYNOLDS, Charles F., KUPFER, D. J., MCEACHRAN, A. B., et al. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *The Journal of clinical psychiatry*, 1984.
- ⁷¹ MILLMAN RP, FOGEL B, MCNAMARA M, et al. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *The Journal of clinical psychiatry*. 1989 ; 50(9):348-351.
- ⁷² SIVERTSEN B, ØVERLAND S, GLOZIER N, et al. The effect of OSAS on sick leave and work disability. *European Respiratory Journal*. 2008 ; 32(6):1497-1503.
- ⁷³ BELARBI, A., BOUZOUITA, I., JOMLI, R., *et al.* SYNDROME D'APNEE DE SOMMEIL ET TROUBLES DEPRESSIFS : A PROPOS DE 28 CAS.

-
- ⁷⁴ STUBBS B, VANCAMPFORT D, VERONESE N, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2016 ; 197:259-267.
- ⁷⁵ BALTER, Leonie JT, BOSCH, Jos A., ALDRED, Sarah, et al. Selective effects of acute low-grade inflammation on human visual attention. *NeuroImage*. 2019 ; 202.
- ⁷⁶ KATON W, LIN E, KROENKE, K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *General hospital psychiatry*. 2007 ; 29(2):147-155.
- ⁷⁷ DOWLATI, Yekta, HERRMANN, Nathan, SWARDFAGER, Walter, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010 ; 67(5):446-457.
- ⁷⁸ FAVENNEC M, LELOIRE A, HENNART B, et al. P1027 L'activation de la voie de dégradation du tryptophane interfère avec le métabolisme des adipocytes. *Diabetes & Metabolism*. 2013 ; 39:38.
- ⁷⁹ BEEBE W, GOZAL D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal of sleep research*. 2002 ; 11(1):1-16.
- ⁸⁰ STAUB F, BRUGGIMANN L, MAGISTRETTI P, et al. Anatomie des émotions. *Archives suisses de neurologie et de psychiatrie*. 2002 ; 153(8):344-353.
- ⁸¹ KRAICZI H, HEDNER J, DAHLÖF P, et al. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999 ; 22(1):61-67.
- ⁸² TRÉMINE T. Dépression et rythmes circadiens. *L'information psychiatrique*. 2007 ; 83(1):63-68.
- ⁸³ BANDIERA C, CARLI, D, BERGER, J. La luminothérapie, traitement de premier choix. *pharmaJournal*, 2019.
- ⁸⁴ EVEN C, SCHRÖDER C, FRIEDMAN S, et al. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2008 ; 108(1):11-23.
- ⁸⁵ Le Quotidien Du Medecin. (page consultée le 11/10/2022). La privation de sommeil contre la dépression, [enligne]. <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/psychiatrie/la-privation-de-sommeil-contre-la-depression>
- ⁸⁶ BOLAND E, RAO H, DINGES D, et al. Meta-analysis of the antidepressant effects of acute sleep deprivation. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017 ; 78(8):893.
- ⁸⁷ BOUTIN J. Mélatonine. *médecine/sciences*. 2022 ; 38(1):89-95.

-
- ⁸⁸ Encyclopædia Universalis. (page consultée le 20/12/2022) épiphyse ou glande pinéale, [en ligne]. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/epiphyse-glande-pineale/>
- ⁸⁹ MARONDE E, Stehle JH, The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2007;18(4):142-149.
- ⁹⁰ CLAUSTRAT B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du sommeil*, 2009 ; 6(1):12-24
- ⁹¹ TOUITOU Y. The effect of ageing on melatonin secretion: clinical aspects. In Redfern, *Chronotherapeutics*. 2003 ; 369-391.
- ⁹² Académie Nationale de Médecine. (page consultée le 10/01/2023). La mélatonine, pour quoi faire ?, [en ligne]. <https://www.academie-medecine.fr/la-melatonine-pour-quoi-faire/>
- ⁹³ LEE BH, Hille B, Koh DS, Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland, *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021, oct 26; 118(43)
- ⁹⁴ Académie Nationale de Médecine. (page consultée le 10/01/2023). La mélatonine, pour quoi faire ?, [en ligne]. <https://www.academie-medecine.fr/la-melatonine-pour-quoi-faire/>
- ⁹⁵ Pharmacie interhospitalière de la Côte (page consultée le 10/01/2023). Mélatonine et sommeil, Extrait de la liste des médicaments de la PIC, [en ligne]. <https://pharmpic.ch/files/user/Documents/Points-therapeutiques/Systeme-nerveux-central/Melatonine.pdf>
- ⁹⁶ Pharmacie interhospitalière de la Côte (page consultée le 10/01/2023). Mélatonine et sommeil, Extrait de la liste des médicaments de la PIC, [en ligne]. <https://pharmpic.ch/files/user/Documents/Points-therapeutiques/Systeme-nerveux-central/Melatonine.pdf>
- ⁹⁷ LEBOYER M, FOSSATI P. Y a-t-il des marqueurs biologiques de la dépression bipolaire ? De l'imagerie à la biologie. *L'Encéphale*. 2011 ; 37:185-190.
- ⁹⁸ FAVA M, TARGUM SD, NIERENBERG A, et al. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in major depressive disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery. *Journal of psychiatric research*. 2012 ; 46(12):153-156
- ⁹⁹ DOLBERG OT, HIRSCHMANN S, GRUNHAUS L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(8):1119-1121.
- ¹⁰⁰ SERFATY MA, OSBORNE D, BUSZEWICZ MJ, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *International clinical psychopharmacology*. 2010 ; 25(3):132-142.

¹⁰¹ ANSES. (page consultée le 20/02/2023). AVIS de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>

¹⁰² ANSES. (page consultée le 20/02/2023). AVIS de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>

¹⁰³ MOCAËR E, DELALLEAU B, BOYER PA, et al. Comment développer un antidépresseur au mécanisme d'action innovant : l'exemple de l'agomélatine. *M/S: médecine sciences*. 2005 ; 21(10)888-893.

¹⁰⁴ PAPP M, GRUCA P, BOYER PA, et al. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2003 ; 28(4)694-703.

¹⁰⁵ MOCAËR E, DELALLEAU B, BOYER PA, et al. Comment développer un antidépresseur au mécanisme d'action innovant : l'exemple de l'agomélatine. *M/S: médecine sciences*. 2005 ; 21(10)888-893.

¹⁰⁶ MOCAËR E, DELALLEAU B, BOYER PA, et al. Comment développer un antidépresseur au mécanisme d'action innovant : l'exemple de l'agomélatine. *M/S: médecine sciences*. 2005 ; 21(10)888-893.

¹⁰⁷ BORJA N. DANIEL K. Ramelteon for the treatment of insomnia. *Clinical therapeutics*. 2006 ; 28(10)1540-1555.

Liste des abréviations

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EEG : ElectroEncephaloGramme

EMG : ElectroMyoGramme

EOG : ElectroOculoGraphe

ATP : Adénosine-Triphosphate

HZ : Hertz

IMC : Indice de Masse Corporelle

TNF : Tumor Necrosis Factor

IL : InterLeuKine

AASM : Académie Américaine de la Médecine du Sommeil

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

IAH : Indice d'Apnée Hypopnée

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

APA: American Psychiatric Association

NT: Neurotransmetteur

CA : Calcium

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PET : Tomographie par Émission de Positons

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrenaline

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

VAS : Voies Aériennes Supérieures

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

TDM : TomoDensitoMetri

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le 04/07/2023

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation
Le Directeur d'U.F.R.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

L'étude de l'interdépendance entre la qualité du sommeil et l'épisode dépressif nécessite un cheminement et un raisonnement construits afin de pouvoir ou non établir un lien certain. Le sommeil doit être défini, sa structure étudiée, son rôle expliqué et ses troubles évoqués. La dépression ne peut être comprise que si elle est déterminée, de ses symptômes jusqu'à son traitement.

Nous avons décidé d'étudier le syndrome d'apnée obstructive de sommeil (SAOS) car il figure parmi les troubles du sommeil les plus répandus dans la population. La prévalence de la dépression chez les personnes atteintes de cette pathologie est suffisamment significative pour que l'interdépendance soit avérée.

Le lien établi, une prise en charge de l'épisode dépressif par le biais d'une action sur le sommeil semblait intéressante à étudier. Nous avons donc choisi d'évoquer deux méthodes, peu utilisées jusqu'à ce jour, qui présentaient, nous semblait-il, une approche pertinente mais également différente de celles d'ordinaires utilisées.

L'impact d'un rythme veille/sommeil perturbé dans la survenue de l'épisode dépressif est réel et il s'agissait donc pour nous de tenter de rétablir un cycle régulé susceptible d'entraîner une amélioration des symptômes de la dépression.

La mélatonine, utilisée comme complément dans la prise en charge de l'insomnie, nous a semblé être une possibilité peu exploitée dans le traitement de la dépression. Les résultats ont montré que certains patients répondaient favorablement à cette molécule et ses analogues, nous permettant ainsi, une fois encore de confirmer l'existence réelle du lien entre le sommeil et l'épisode dépressif.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

The interconnection between sleep and depressive episode

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS (facultatif)

The study of the interconnection between the quality of sleep and the depressive episode requires a pathway and good reasoning in order to be able to establish a certain link or not. Sleep must be defined, its structure studied, its role explained and its disorders discussed. Depression can only be understood if it is determined, from its symptoms to its treatment. We decided to study obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) because it is one of the most common sleep disorders in the population. The prevalence of depression in people with this condition is significant enough to demonstrate an interdependence.

Once the link had been established, it seemed interesting to study the treatment of the depressive episode by means of action on sleep. We therefore chose to mention two methods, little used until now, which seemed to us to present a relevant approach but also different from those usually used. The impact of a disturbed sleep/wake rhythm on the occurrence of a depressive episode is real and we therefore tried to re-establish a regulated cycle likely to lead to an improvement in the symptoms of depression.

Melatonin, used as a complement in the treatment of insomnia, seemed to us to be a little exploited possibility in the treatment of depression. The results showed that some patients responded favourably to this molecule and its analogues, thus allowing us, once again, to confirm the real existence of the link between sleep and the depressive episode.

PROPOSITION DE MOTS-CLES

Sommeil, dépression, insomnie, antidépresseurs, troubles du sommeil, rythmes circadiens, SAOS, traitement chronobiologiques, lumbinothérapie, mélatonine, agomélatine, rameltéon.