

La chronobiologie du cerveau

Patrick LEMOINE

*«Tu sais, quand on est tellement triste, on aime les couchers de soleil»
Le Petit Prince (A. de Saint Exupery)*

Tout d'abord je dois rendre hommage aux organisateurs en particulier pour leur choix de l'heure de la conférence puisque, comme vous le verrez plus loin, il est 18h15 et c'est le moment où la température corporelle chez l'homme est à l'acmé de sa variation circadienne. C'est donc un moment de très bonne vigilance et de très grande efficacité et j'espère que nous pourrons en profiter ensemble.

En venant ici, je pensais à la sagesse populaire qui s'exprime souvent par les dictons. Nous connaissons tous le fameux «araignée du matin... chagrin!». Mais d'où vient cet adage ? D'autres faits sont troublants : j'essaierai par exemple d'apporter quelques explications à certaines données sociales inexplicables de l'INSEE. Ces statistiques en 1987 ont montré que le nombre de suicides réussis en France est plus important le matin que le soir. Deuxièmement, au cours de l'année c'est au moment des solstices, particulièrement au solstice d'été qu'il y a un maximum de suicides. Et enfin, un élément qui est passé inaperçu, qui pourtant selon moi est fondamental, est l'augmentation du nombre de suicides au début de la semaine.

Beaucoup d'entre vous ont pu observer qu'au début de la semaine, il était difficile de reprendre le travail ; tout le monde est fatigué le lundi matin ; il y a d'ailleurs, la police le sait bien, une augmentation des accidents de voiture le lundi matin sur les routes et les instituteurs savent eux aussi qu'il est très difficile de faire travailler les enfants ce jour là ; les plus avisés d'entre eux leur font faire de la gymnastique. Pourquoi y-a-t-il plus de suicides, de fatigue en début de semaine, le matin et au moment des solstices ? Vous savez sans doute que lorsqu'on veut étudier un phénomène au niveau scientifique, il est de bon ton de rechercher des modèles physiologique

Deux modèles de privation

Dans le domaine «chronopsychiatrique», on ne peut pas parler du sommeil seul. On doit toujours parler du sommeil par rapport à l'éveil. Le sommeil en soi n'a pas tellement d'importance ; ce qui compte surtout c'est la journée qui suivra ; c'est la qualité de l'éveil qui conditionne la qualité de la nuit, laquelle influencera la qualité de la journée suivante. Si l'on demande à un sujet sain de ne pas se coucher avant 3-4 heures du matin, et qu'au bout de quelques nuits de ces privations de sommeil de la première partie de la nuit, on l'interroge, on constate un certain nombre de petits symptômes : premièrement, la qualité du sommeil de 4 heures du matin jusqu'au lever est particulière, «un sommeil superficiel, haché, entrecoupé de réveils en sursaut», avec de nombreux rêves qui perturbent le sujet. Souvent au moment de l'éveil matinal, vers 8-10 heures il existe une frilosité, une fatigue et tout au long de la journée cette asthénie perdure avec des épisodes de «fringale», en dehors des horaires des repas, enfin ces sujets ressentent des frissons ou

au contraire ont trop chaud. Et puis, vers 17-18h, inexplicablement, alors qu'ils devraient être fatigués après cette privation de sommeil, ils se sentent en forme et commencent à avoir des activités normales, à ne plus avoir mal à la tête, à ne plus être «ensuqués», et ont envie de prolonger leur soirée. Il y a donc là un phénomène physiologique particulier, ce qu'on appelle un «modèle» chez le sujet sain.

A l'inverse, si l'on sélectionne «des sujets déprimés majeurs» c'est-à-dire souffrant de dépressions importantes théoriquement non réactionnelles à un deuil ou à un stress, et qu'on les empêche de dormir à partir de 3 ou 4 h du matin et qu'on les tient éveillés tout au long de la journée jusqu'au soir, on observe exactement l'inverse. Ces sujets voient souvent «s'évanouir» comme par magie, les symptômes dépressifs ; ils ne sont plus fatigués du tout et se sentent presque en forme ; en psychiatrie on les qualifierait «d'hypomanes». Ils présentent souvent une certaine émotivité voire une anxiété, et le soir ils commencent à se sentir physiquement fatigués.

Donc deux modèles inverses sont constatés : un modèle, chez le sujet sain, de privation de première partie de la nuit qui entraîne des symptômes qui rappellent la dépression, et un autre modèle de privation de la deuxième partie de la nuit chez le sujet déprimé qui entraîne au contraire une diminution de la fatigue et une amélioration de l'humeur.

Modèles chronobiologiques de la dépression

Comment peut-on utiliser des données brutes de cet ordre ? Tout d'abord il faut retourner à une clinique de base, ce que j'appellerai la chronoclinique. Je pense que l'on peut de façon licite faire un diagnostic de dépression majeure même en l'absence de tristesse exprimée, ressentie. Et pour ce faire, il s'agit d'observer la variation des symptômes tout au long du nycthémère. Dans la dépression majeure on retrouve des variations symptomatiques circadiennes stéréotypées. Prenons les 24 heures de la journée d'un déprimé : en général le sujet déprimé est en forme le soir et appréhende d'aller au lit car sachant qu'il va passer une «nuit d'enfer». Et contrairement au sujet anxieux, dit névrotique, son endormissement n'est pas extrêmement long. On observe une latence d'endormissement souvent inférieure à 30 mn. Très souvent ces sujets déprimés disent

qu'ils ont l'impression de rêver rapidement. Ils s'endorment en général brutalement, dans un sommeil profond et parfois «rêvent tout de suite». La première partie de la nuit se déroule correctement, puis intervient un premier réveil vers trois heures du matin. Mon groupe vient récemment de coordonner une étude au niveau national, sur environ 700 patients déprimés et la médiane de l'heure d'éveil nocturne est en effet à 3 heures du matin. Si l'on interroge un patient déprimé sur son état psychologique lorsqu'il se réveille à 3 heures du matin, ce sujet, qui peut être déprimé depuis des mois voire des années et qui présente une «douleur morale» vous dira qu'il se sent bien pendant quelques secondes ou quelques minutes à ce moment précis. Il se sent même lucide, voire euphorique. Mais au bout de quelques secondes ou quelques minutes, ses soucis reviennent sa «douleur revient» et il est à nouveau mélancolique. La deuxième partie de la nuit se déroule aussi de façon stéréotypée ; les patients disent : «il se passe un phénomène bizarre puisque je ne ferme plus l'oeil de la nuit à partir de 3 heures de matin, et pourtant je suis sans arrêt réveillé en sursaut par des cauchemars». Ils ont à la fois l'impression de ne pas dormir et en même temps d'avoir des rêveries désagréables, hachées qui les réveillent en sursaut. Puis le réveil définitif intervient très tôt, vers 4-5 heures de matin. Le sujet est alors épuisé, souvent frileux et ressent une anxiété et la classique douleur morale. Tout au long de la journée cette dépression persiste mais a une certaine tendance à s'alléger et parfois même dans les cas les plus typiques, disparaît complètement vers 17-18 heures et c'est un véritable «état de grâce» tout au long de la soirée. Lorsqu'un rythme circadien de ce type là est observé, le diagnostic de dépression majeure, non réactionnelle peut être affirmé.

La plupart des patients déprimés sont frileux le matin, ont des épisodes de «fringale» à n'importe quel moment de la journée, parfois même au milieu de la nuit (souvent cette fringale est sélective pour certains aliments) et enfin la fatigue qui est à son maximum le matin, a tendance à s'alléger pour parfois disparaître dans la soirée, contrairement à la fatigue physique «normale». En effet, un sujet qui a une activité normale est généralement plus fatigué le soir et se sent reposé le matin.

Il existe un autre modèle chronobiologique de la dépression qui n'est plus le modèle circadien (autour de 24 heures) mais circannuel c'est-à-dire autour de l'année. C'est une entité nosologique qui a été mise en lumière par des chercheurs américains, en particulier de Washington appelée la dépression d'automne ou dépression saisonnière et qui concerne environ 10% des sujets déprimés. C'est un modèle sémiologique assez

stéréotypé retrouvé d'un sujet à l'autre. Ces personnes commencent à se sentir fatiguées et allongent leur nuit. Classiquement, dans la dépression il y a insomnie. Dans ce cas, il y a hypersomnie. Très souvent, elles commencent à se sentir frileuses, également. Et, enfin, symptôme clé et original, elles commencent à développer une appétence particulière et sélective pour les aliments sucrés, une compulsion alimentaire sélective pour les hydrates de carbone. Ces symptômes se constituent en état dépressif et s'aggravent progressivement jusqu'au solstice d'hiver, vers Noël. Puis les symptômes ont tendance à s'alléger progressivement pour disparaître complètement à l'équinoxe de printemps. Parfois, la sortie de la dépression se fait sur le mode d'une hypomanie, voire d'une manie, c'est-à-dire d'un état d'excitation avec insomnie au moment de Pâques. Parmi mes patients, il y a des personnes qui ne se plaignent pas de leur dépression d'hiver qu'elles vivent assez bien mais qui sont très gênées par cette hypomanie de printemps. Puis tout rentre dans l'ordre à l'automne suivant. Ces sujets ont donc leur vie à moitié gâchée par des hivers pathologiques.

Lorsqu'un sujet se met à manger plus, à dormir plus, à devenir frileux et à ne plus bouger, cela fait irrésistiblement penser à une hibernation ou pseudo-hibernation aberrante chez l'homme. Un fait troublant, est l'apparente corrélation entre la photopériode, c'est-à-dire la durée journalière d'ensoleillement ou de luminosité et l'intensité de la dépression. Pour démontrer de façon élégante cette hypothèse, les Américains ont isolé un certain nombre de sujets qui depuis des années rechutaient à l'automne et les ont envoyé, juste avant la rechute dans l'hémisphère sud. Effectivement, cette année là, aucun de ces sujets n'a fait de rechute de dépression saisonnière. D'autre part, vous savez sans doute qu'à l'automne, lorsque le jour décroît, les poules ne pondent pas d'oeufs. Une heure avant le lever du soleil, pendant tout l'automne, les aviculteurs éclairent leur poulailler... et les poules pondent ! Si nous mangeons des oeufs à l'automne et en hiver, c'est uniquement parce que la chronobiologie et son application la photothérapie sont appliquées dans nos campagnes. Les psychiatres ont plagié si je puis dire, ce qui se fait dans les campagnes et ont proposé à leurs patients qui ont des dépressions d'automne et d'hiver de s'exposer à une lumière blanche, brillante, ce qui, d'une certaine façon reproduit le printemps, c'est-à-dire allonge artificiellement la photopériode, jusqu'à Noël. Dans la plupart des civilisations, des cultures et des religions, Noël est une fête de la lumière. Les deux solstices Noël et la Saint Jean qui sont les deux moments à haut risque au niveau de la dépression et du suicide sont les deux fêtes de la lumière. On peut se demander s'il n'y a pas là une espèce de traitement social des moments à risque suicidaire.

J'ai eu l'occasion en 1986 de présider une réunion de chronobiologistes qui se tenait à Cordoba, dans l'hémisphère sud, l'Argentine étant un pays tempéré. Les psychiatres là-bas observent des dépressions saisonnières débutant en mars et se terminant en septembre, c'est-à-dire au moment de l'automne. Et il existe cependant en Argentine un pic de suicide en décembre. De plus, à cette réunion, assistait un professeur de psychiatrie brésilien et qui lui, constatait qu'au Brésil, qui n'est pas un pays tempéré, il n'y avait pas de dépression saisonnière d'automne mais qu'il existait toujours un pic de suicide en décembre. Bien entendu, des interprétations sociologiques pourraient être avancées : décembre est à la fin de l'année, c'est le moment des bilans, on essaie de faire le compte de ce qui s'est passé au cours d'une année. Mais je ne suis pas sûr que cette approche soit suffisante et de façon tout à fait hypothétique on pourrait se demander s'il n'y a pas chez l'homme une partie génétique, atavique, l'homme étant théoriquement issu de l'hémisphère nord, tempéré, et qui aurait perduré au cours des générations avec un pic de suicide au moment du solstice d'hiver et une partie beaucoup plus adaptative dépendant de la photopériode et influencé par la durée du jour tout au long de l'année. Mais ce ne sont là que des hypothèses non vérifiées.

Rythme fondamental de température centrale et bruit

Que peut-on dire sur le plan chronobiologique et non plus sur le plan chronosémiologique ? Il existe un rythme fondamental chez l'homme qui a été décrit d'ailleurs en 1982 par Davy à l'Académie Royale de Médecine Anglaise et qui est le rythme de température centrale. L'homme, comme d'ailleurs les mammifères et les oiseaux, est soumis à des variations d'amplitude de sa température corporelle qui théoriquement a une période d'environ 24 heures et une amplitude plus ou moins grande. Cette variation de la température est très probablement sous contrôle génétique. Or, il existe une corrélation très étroite entre d'une part, la force physique, la vigueur et l'humeur et d'autre part le niveau thermique central. Plus la température s'abaisse, plus on est déprimé, fatigué, et plus elle s'élève, plus on est «en forme». Ceci est un peu schématique, car il existe des décalages liés à d'autres facteurs, mais c'est quand même un bon repère. Alain Reinberg, l'un des principaux leaders mondiaux de la chronobiologie (les 3/8) a montré que les travailleurs postés supportant bien leur travail, sont ceux qui ont une période de variation de leur température centrale de 24 heures dont l'amplitude allait de 0,19 à 0,42 degrés celsius, alors que les sujets qui développent des symptômes comme une irritabilité, une dépression sont ceux qui en moyenne ont une période de leur variation thermique de 24,9 à 25,7 heures et une amplitude

de 0,04 à 0,13 °C. Donc pour travailler selon les 3/8 ou faire régulièrement des voyages transméridiens, il est préférable d'avoir une période de 24 heures et une grande amplitude dans ses variations thermiques. Il existe d'autres facteurs qui interviennent en particulier, les facteurs hormonaux. Je voudrais insister sur l'hormone de croissance, la HGH, l'hormone de croissance humaine qui détermine la croissance chez l'enfant mais qui chez l'adulte est une hormone anabolisante probablement très importante au niveau de la mémoire. Cette hormone peut être sécrétée au cours de la journée lors d'un stress mais la nuit elle n'est libérée qu'au cours du sommeil lent et profond appelé le sommeil Delta, ou stades III et IV. On ne dort correctement que si la température s'abaisse suffisamment et que si l'on est dans un environnement calme. Il existe une étude intéressante citée par M. Jouvet de Lyon, concernant les enfants de Porto-Rico habitant certains quartiers défavorisés, à haut niveau de bruit nocturne où les enfants développent des cas de nanisme, ne grandissent pas. Il suffit d'isoler ces enfants du bruit, pour qu'ils se remettent à grandir. D'où l'importance du bruit dans la prise en compte de l'équilibre chez l'homme.

Dans le même ordre d'idées, Alain Muzet a sélectionné des sujets sains et les a installés dans des locaux parfaitement isolés sur le plan thermique et sur le plan phonique. Il leur a demandé de dormir, tout en enregistrant leur électro-encéphalogramme, leur fréquence cardiaque et leur tension artérielle. Et au cours de la nuit, il les a soumis à un bruit toujours identique. Les trois premières nuits en moyenne, les sujets étaient réveillés et se disaient gênés. Au moment de ce réveil étaient observés une tachycardie, une élévation brève de la tension artérielle et bien entendu un éveil cortical, c'est-à-dire l'apparition de rythme alpha rapide sur l'électro-encéphalogramme. Au bout d'un certain temps, les sujets se sont habitués et n'ont plus été réveillés mais pourtant il a observé toujours sur l'électro-encéphalogramme, un rythme alpha, ce qu'on appelle une réaction d'éveil objective (mais non pas subjective), une tachycardie ainsi qu'une élévation de la tension artérielle. Plus tard encore, les sujets ne se sont plus du tout réveillés. Au niveau cortical il n'y a plus eu d'apparition de rythme alpha, (donc plus de réaction corticale d'éveil) mais toujours, une réponse cardio-vasculaire, c'est-à-dire une tachycardie et un épisode d'élévation de la tension artérielle. Il semble donc qu'il n'existe jamais, chez l'homme, d'habituation cardiovasculaire la nuit, l'homme est un animal qui s'adapte bien et c'est une des raisons de sa réussite éthologique. Ses structures d'adaptation lui permettent de réaliser un filtrage. Seulement ce filtrage se fait «vers le haut», il n'y a plus d'éveil, ni subjectif, ni objectif, mais pas «vers le bas», sur le plan cardiovasculaire. Quelle en est la conséquence ? Sur le plan cardiovasculaire, il semblerait que le fait de dormir en permanence dans un

environnement bruyant, même si le sujet ne se dit pas gêné peut entraîner des complications vasculaires. Je ne vous dirai pas que le traitement de l'hypertension artérielle c'est la boule Quies, mais simplement qu'on peut perdre un ou deux points de tension artérielle simplement avec une meilleure isolation phonique.

Quelle est cette structure qui filtre le stimulus sonore et qui empêche l'éveil du cerveau ? C'est un petit noyau du raphé dorsalis, structure très riche en sérotonine qui, lorsque le sujet ne se réveille pas malgré une stimulation, se met à fonctionner, à être hyperactif. Ce noyau utilise une énergie importante, ce qui pourrait être éventuellement rapproché de certains états de fatigue et pourrait même favoriser l'apparition d'états subdépressifs. Il est donc possible que l'exposition permanente au bruit nocturne rende l'homme moderne plus vulnérable à la fatigue et à la dépression. Enfin, dernier volet sur le bruit, une exposition au bruit entraîne un hyperfonctionnement en sérotonine et en principe, qui dit sérotonine dit contrôle immunitaire. Il a été montré chez l'animal que des expositions permanentes à des stress sonores entraînent des hypo-fonctionnements voire des effondrements immunitaires responsables d'un certain nombre de complications parfois graves. Un interrogatoire, bien conduit et une hygiène bien comprise ne doivent négliger ni le niveau sonore, ni un de ses corollaires, le stress. C'est J. Mouret qui, en France, a le plus insisté sur l'importance du bruit et du stress chez l'homme.

De quelques autres facteurs hormonaux

Il existe bien entendu d'autres facteurs hormonaux que l'hormone de croissance dont la sécrétion serait diminuée dans certains états dépressifs. J'ai dit plus haut que la température était importante mais je n'ai pas mentionné le fait que dans les états dépressifs majeurs, la courbe thermique est extrêmement aplatie, c'est-à-dire que les sujets déprimés n'ont pratiquement plus de variations circadiennes mais ont une courbe de température plate et fonctionneraient presque comme les animaux à sang froid, c'est-à-dire que leur variation de température est fonction de la quantité de mouvement. Normalement, le sujet sain faisant la sieste l'après-midi voit sa température s'élever. Si la nuit il est actif, sa température s'abaissera quand même (ceci explique d'ailleurs qu'au cours d'une nuit de garde, vers 3-4 heures du matin, il y ait un moment de «passage à vide», alors que vers 6-7 heures du matin, alors qu'on a pas dormi de la nuit, on se trouve plus efficace, «plus en forme»). Si les sujets déprimés sont actifs la nuit, leur température s'élève et

s'ils sont inactifs dans la journée, leur température s'abaisse. Il y aurait une certaine perte du contrôle de la thermogénèse chez certains sujets déprimés majeurs.

Enfin, restent à mentionner d'autres hormones importantes, comme par exemple, la mélatonine. Il s'agit d'une substance encore mal connue quand à son rôle, sécrétée par une glande appelée l'épiphyse. L'épiphyse ou glande pinéale résulte de l'invagination intra-cérébrale au cours de l'évolution d'un troisième oeil. Chez certains reptiles, certaines cellules rétiniennes embryonnaires subsistent toujours au niveau de l'épiphyse. Celle-ci secrète de la mélatonine uniquement lorsque le sujet n'est pas exposé à la lumière. Il semblerait que le rythme d'apparition du sommeil paradoxal et de sécrétion de la mélatonine soit dépendants de la même «horloge» interne. En chronobiologie, les oscillateurs tels la mélatonine, la température, désignent certains phénomènes rythmiques fonctionnant selon des mécanismes internes. Existents également des synchroniseurs externes pouvant «remettre à l'heure» dans une certaine mesure les oscillations. Le synchroniseur le plus puissant chez l'homme est l'interaction sociale (par exemple le journal de 20 heures). La sécrétion de la mélatonine semble moins importante chez les sujets déprimés, particulièrement dans les dépressions saisonnières (par exemple à l'automne, lorsque la lumière diminue) et le pic plasmatique de mélatonine semble être en avance par rapport aux sujets sains.

Une autre hormone importante est le cortisol. Il s'agit d'une des hormones du stress. Chaque fois qu'un sujet ressent une émotion, il sécrète du cortisol ; celui-ci reflète une mise en éveil de l'organisme. Il peut se produire une hypersécrétion de cortisol au cours des états de stress permanents et éventuellement des états dépressifs. Lorsqu'un sujet est déprimé, sa courbe de sécrétion de cortisol au lieu de s'abaisser au cours de la nuit reste élevée. En revanche, on ne constate pas au moment de l'éveil de pic plasmatique de cortisol alors que chez un sujet sain lors de l'éveil, se produit une sécrétion de cortisol qui semble peut être représenter une manière de mise en condition de l'organisme, de «mise en forme» permettant d'affronter la journée. Au cours de celle-ci, le sujet sain a un niveau de cortisol inférieur à celui d'un patient déprimé.

Je voudrais faire une mention particulière au sujet des endorphines dont tout le monde peut constater sur lui-même les effets. Il s'agit d'hormones importantes tant au niveau de la dépression que de la fatigue. Les endorphines sont des composés morphiniques

endogènes, donc des hormones liées au plaisir. Il existe très probablement un «problème endorphinique» au cours de la dépression qui est par définition un état de non plaisir. Lorsqu'un sujet fait du jogging ou de la natation, au bout d'un certain nombre de kilomètres, il arrive à un état de fatigue et de douleur musculaire. Puis brutalement apparaît ce qu'il est convenu d'appeler le deuxième souffle. Le sujet se sent à nouveau en forme et redémarre. A ce moment là se produit une sécrétion d'endorphines qui fait «oublier la fatigue et la douleur» en apportant une certaine euphorie. Il n'est que d'aller dans un vestiaire de «joggers» après un marathon pour mesurer l'ambiance ! Je pense que c'est un «shoot» tout à fait respectable mais qu'il faut quand même considérer comme une espèce de drogue. Il est bien connu que les grands sportifs, lorsqu'ils arrêtent brutalement leur entraînement pour une cause ou une autre, arrivent à développer de véritables états de manque. Très souvent, les grands sportifs compensent ce manque par une suralimentation. Beaucoup de cas d'obésité sont observés chez les ex-grands sportifs, de même qu'un certain nombre de conduites alcooliques ou toxicomaniaques. Les endorphines sont de fait importantes pour une bonne hygiène des rythmes à travers le sport et l'activité physique chez le déprimé.

Les enregistrements de sommeil. Données et interprétation

Je vous ai fourni là un certain nombre de données éparses aussi bien cliniques que biologiques. Il me faut maintenant parler des données «polygraphiques» c'est-à-dire des enregistrements de sommeil. C'est ce que dans mon service nous effectuons quotidiennement, l'enregistrement de sommeil étant actuellement le seul examen paraclinique réellement utilisable dans le domaine de la dépression. Il est possible de faire un diagnostic de dépression uniquement à travers l'interprétation de l'enregistrement de sommeil. Nous pensons de plus en plus dans le service, grâce à l'approche du Docteur J. Mouret, physiologiste et neurobiologiste, que par un enregistrement de sommeil bien compris, il est possible d'orienter même le type de traitement anti-dépresseur soit chimique, soit physique.

Sur la figure 1, l'abscisse représente les heures, et l'ordonnée, les différents stades de sommeil. En bas les sujets sont réveillés. Stade 1 : demi-sommeil, stade 2 : sommeil «de remplissage», stade 3 et 4 : sommeil lent profond ; et enfin en haut le sommeil paradoxal, celui pendant lequel se produisent environ 90 à 95% des rêves. Si un sujet est réveillé pendant son sommeil paradoxal, il y a de fortes chances qu'il raconte

un rêve riche, productif, imaginatif, symbolique c'est-à-dire théoriquement utilisable au cours d'une cure psychanalytique, alors que s'il est réveillé au cours d'une autre période de sommeil, il ne rapportera pas de rêve ou bien il se souviendra de rêves «banaux»

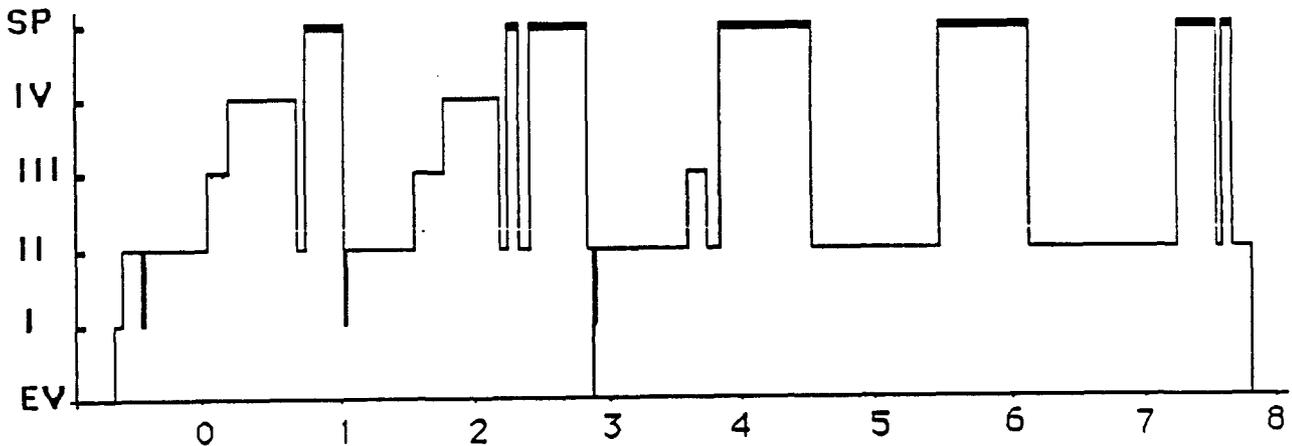


Figure 1

inutilisables théoriquement comme matériel psychanalytique. Dans un tracé normal, le sommeil profond se passe plutôt dans la première partie de la nuit. Il y a peu ou pas d'éveil et le sommeil paradoxal se produit plus de 90 minutes après l'endormissement. Sur un enregistrement de sujet dépressif l'apparition du sommeil paradoxal est précoce. On admet qu'un sujet présentant un épisode de sommeil paradoxal en moins de 60 minutes après endormissement à une heure pas trop tardive, est très probablement déprimé. Il n'existe, à ma connaissance, que deux maladies qui entraînent ce phénomène, la dépression et la narcolepsie, qui d'ailleurs est très souvent accompagnée d'une dépression. De plus dans la dépression, la quantité de sommeil profond diminue. De nombreux éveils se produisent. Enfin dans la deuxième partie de la nuit, on constate un aspect haché du sommeil avec de nombreux éveils, beaucoup de micro-épisodes de sommeil paradoxal ce qui procure cette impression de ne pas dormir tout en ayant énormément de rêves particulièrement angoissants. Le tout dernier tracé est le résultat d'un traitement antidépresseur. La latence

de l'apparition du sommeil paradoxal s'est considérablement allongée. Le sujet a très peu d'éveil, et il y a réapparition de sommeil lent profond. Un tel hypnogramme permet d'une part de faire un diagnostic de dépression et souvent d'autre part, d'orienter le traitement antidépresseur. De plus, au cours de la prise en charge d'un sujet déprimé, il faut envisager d'une part le traitement de l'épisode dépressif et d'autre part, la prophylaxie de la rechute. A la limite, traiter un épisode dépressif n'est pas très compliqué. Les antidépresseurs sont efficaces environ trois fois sur quatre. Mais les choses se compliquent en matière de prévention des rechutes. Je crois que dans les années à venir, la chronothérapie prendra beaucoup d'importance et permettra dans un certain nombre de cas de prophylaxie efficace des rechutes dépressives.

Premier point , les rythmes de sommeil. Il est bien connu que les sujets qui font les 3/8, les hôtesse de l'air, les pilotes ont une incidence de dépression particulièrement élevée. De plus, un voyage vers l'ouest a un effet plutôt anti-dépresseur stimulant, alors que vers l'est existe un effet dépresseur. Pourquoi ? Lors d'un déplacement vers l'ouest, le sujet se met en avance de phase ; il est toujours plus facile de se tenir en éveil alors que lorsque voyageant vers l'est il se met en retard de phase- il est beaucoup plus difficile de s'obliger à dormir que de s'obliger à se tenir éveillé. Il s'agit d'un modèle expérimental de traitement chronothérapique de la dépression.

Traitements chronothérapiques

Il existe un synchroniseur puissant et utilisable chez l'homme, dans l'approche prophylactique de la rechute dépressive, qui est l'heure d'éveil. Lorsqu'un sujet a présenté un ou plusieurs épisodes dépressifs, il doit pratiquement obligatoirement s'éveiller et se lever à la même heure tous les jours, même le week-end. Dépression à rechute = grasse matinée interdite ! Il est très probable que le fait d'allonger artificiellement ses nuits le samedi et le dimanche entraîne une espèce de fatigue, une «viscosité» intellectuelle, de frilosité, des maux de tête et le lundi matin des démarrages difficiles, alors qu'un horaire de lever régulier et constant supprime ces symptômes.

Le deuxième principe que nous mettons en application dans le service est la prise en compte des variations circadiennes de la température. Il est connu depuis longtemps que la température centrale varie selon un rythme circadien chez l'homme et que l'amplitude

de cette courbe thermique est réduite chez le déprimé mais peu de chercheurs ont pensé à utiliser ces données. Nous nous sommes aperçus qu'en demandant au sujet déprimé de se lever de bonne heure (c'est-à-dire aux mêmes horaires que lorsque tout allait bien, à son heure physiologique d'éveil) puis de prendre immédiatement une douche très chaude et d'y rester un certain temps jusqu'à ce qu'il ressente une sensation de chaleur ou bien de faire un peu d'exercice physique afin d'entraîner une élévation de sa température centrale, il s'en suivrait une sensation de bien-être, favorisant le si difficile démarrage de la journée de ces patients.

Un autre point est important. Il s'agit de l'alimentation. L'habitude en France, est de prendre des petits déjeuners plutôt sucrés le matin et de manger plutôt salé le soir. Il apparaît que cette coutume est aberrante sur le plan physiologique. Les sujets déprimés se réveillent à 3 heures du matin, et ceux qui connaissent la médecine traditionnelle chinoise savent que 3 heures du matin est considéré comme «l'heure du foie». L'étude histologique du foie réalisée à des heures différentes du nyctémère, montre que l'hépatocyte a une fonction de synthèse protéique à partir d'environ 3 heures de matin jusqu'à 11 heures du matin et une fonction de glycogénèse de 11 heures du matin à 3 heures du matin. Il est étrange de voir que le sujet déprimé s'éveille le plus souvent au moment où se produit une «bascule» du fonctionnement métabolique au niveau hépatique. C'est là que les expressions de mélancolie (bile noire), «se faire de la bile» prennent tout leur sel. Il est possible qu'un sujet déprimé qui se réveille à 3 heures du matin ait un dysfonctionnement hépatique, souvent d'ailleurs aggravé par les traitements psychotropes qui sont tous des inducteurs enzymatiques. Le foie est obligé pour se défendre contre ces agressions chimiques de sécréter des enzymes qui non seulement détruisent plus rapidement les médicaments mais également les acides aminés contenus dans les aliments perturbant probablement «l'approvisionnement» cérébral en «matière première», le cerveau transformant ces acides aminés en peptides neuromodulateurs. S'il existe un dysfonctionnement hépatique chez un certain nombre de déprimés, et si des rythmes dans le métabolisme hépatique sont observés chez l'homme, il serait peut être utile, comme pour la température, d'en tenir compte. Il est utile dans certains cas de conseiller des petits déjeuners plutôt copieux et protéiques et des diners plutôt sucrés contenant des laitages. Les privations de sommeil : c'est en 1969 que Wyatt, enregistrant le sommeil de sujets déprimés recevant des IMAO (antidépresseurs) a observé au bout de 10 à 15 jours une amélioration de l'humeur contemporaine du moment où se produisait une diminution, voire une disparition

complète du sommeil paradoxal. Partant de l'hypothèse d'un lien entre les deux phénomènes, il a systématiquement réveillé les sujets au moment de l'apparition d'un épisode de sommeil paradoxal. Ce traitement s'est révélé très rapidement efficace mais d'application difficile et exposant les patients à une rechute rapide après le retour à des conditions normales. La privation totale de sommeil, l'application plus facile s'est révélée également efficace mais inconfortable pour le sujet déprimé et l'exposant également à des rechutes rapides.

Puis, afin de tenter de prévenir la rechute dépressive, certaines techniques ont été proposées : la méthode dite d'avance de phase développée dans notre pays par l'équipe de G. Darcourt, à Nice qui demande aux patients déprimés de se lever à 2 heures du matin et de se coucher à 18h pendant une quinzaine de jours et d'avancer également de 6 heures les repas et les activités correspondantes ; il semblerait d'après les publications que les rechutes n'apparaissent pas rapidement, voire pas du tout, alors que dans les deux premières techniques que je vous ai citées les rechutes sont très rapides, en règle le 3ème jour après un retour à un rythme normal et souvent avec un phénomène de retard. La méthode que j'essaie d'explorer dans mon service consiste à respecter la première partie de la nuit qui n'a pas une structure pathologique mais à supprimer la deuxième partie qui est de très mauvaise qualité, tout en considérant que le sujet, au moment où il se réveille, vers 3 heures du matin se sent enthymique. Il semblerait que se produit une «bascule» de l'humeur au milieu de la nuit autour de 3 heures du matin. Tout le «jeu thérapeutique» consiste à précéder ce moment de virage de l'humeur du milieu de la nuit en demandant au sujet de se lever juste avant cet éveil spontané grâce à un enregistrement de sommeil. Nous suivons un certain nombre de sujets ayant des rythmes bien fixés, désirant ne pas prendre de médicaments et acceptant de faire un effort de prise en charge de leur traitement. Ces patients se lèvent, se réchauffent, prennent un repas copieux et s'exposent à une lumière blanche d'au moins 2500 lux pendant 3 heures et pendant 3 nuits consécutives. Tous les stimulants et synchroniseurs à notre disposition sont donc utilisés pour réaliser une «avance de phase» c'est-à-dire tenter de resynchroniser les différents rythmes physiologiques. Les résultats nous ont paru intéressants. Mais pour prévenir une rechute, il est très important pour ces sujets par la suite de s'astreindre à un lever régulier à leur «heure physiologique» (6h, 6h30 ou 7h) telle qu'elle a été définie dès le départ en se basant sur leurs horaires de base lorsqu'ils étaient au mieux de leur forme. Nous suivons une quinzaine de sujets qui se sont astreints à cette discipline et ne prennent plus de médicaments. Ce sont d'anciens patients déprimés, à rechutes et qui actuellement vont bien depuis des durées d'environ 18 mois à 2 ans. Ceci n'est pas encore une donnée

classique mais paraît être une voie de recherche prometteuse bien que limitée dans ses indications et de maniement délicat.

Parmi les méthodes chronothérapeutiques de la dépression, il faut mentionner le lithium qui a un effet de resynchronisation assez remarquable attesté par les enregistrements de sommeil ; les antidépresseurs, comme vous l'avez vu, permettent également un certain effet de resynchronisation, avec allongement de la latence d'apparition du sommeil paradoxal. Cependant, il est nécessaire, selon le mot de J. Mouret, de savoir non seulement prescrire les médicaments mais aussi les «déprescrire». Je crois qu'il est très dommage qu'en médecine au cours des études, la mise en route des traitements psychotropes soit enseignée, presque jamais leur arrêt. Dans mon service tous les patients dans un premier temps sont sevrés lentement de tous leurs traitements. Déprimés depuis des mois, voire des années parfois ils guérissent au cours du sevrage. Cela concerne peut être 15% des dépressions chroniques, résistantes. Deux hypothèses sont possibles pour interpréter ce phénomène : soit les antidépresseurs dépriment à la longue (cela paraît moins probable qu'avec les anxiolytiques prescrits chroniquement), soit l'insomnie consécutive à l'arrêt des drogues réalise une privation de sommeil à action antidépressive. Je ne sais pas quelle est la bonne réponse mais il est certain qu'en France on devrait prescrire beaucoup moins d'anxiolytiques et surtout mieux savoir les interrompre.

Je voudrais conclure sur un exemple littéraire : vous connaissez sans doute tous l'histoire du Petit Prince, cet enfant qui assistait à 43 couchers de soleil sur sa petite planète. J'espère que les Mânes de Saint-Exupéry ne me poursuivront pas si je rends triviale cette histoire clinique d'un Petit Prince qui s'est désynchronisé, a fait une fugue pathologique, a développé un état dépressif qui s'est terminé par un suicide. Alors, les éléments que je vous ai fournis ce soir vous permettront, j'espère, d'arriver à la conclusion du dicton : «araignée du soir, espoir».

Patrick LEMOINE
Unité clinique de psychiatrie
biologique (Lyon-Bron)