

La saisonnalité et l'horloge biologique dans les troubles bipolaires

Julia Maruani

▶ **To cite this version:**

Julia Maruani. La saisonnalité et l'horloge biologique dans les troubles bipolaires . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01760358

HAL Id: dumas-01760358

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01760358

Submitted on 6 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017 N° 78

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

La saisonnalité et l'horloge biologique dans les troubles bipolaires

Présentée et soutenue publiquement

le 30 mai 2017

Par

Julia MARUANI

Née le 29 mai 1983 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Pierre A. Geoffroy, CCA

Jury :

M. Le Professeur Frank Bellivier, PU-PH …….. Président

Mme Le Professeur Caroline Dubertret, PU-PH

M. Le Professeur Philippe Fossati, PU-PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under **http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/**

Remerciements

A Monsieur le Professeur F. Bellivier,

Chef de service,Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique
Centres Experts Bipolaire et Dépression Résistante Hôpital Fernand Widal
INSERM UMR-S1144 - VariaPsy Variability of the Response to Psychotropic Drugs
Team 1 leader: Biomarkers of relapse and therapeutic response in addiction and mood disorders

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse,

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée, après mes semestres d'internat dans votre service, en m'accueillant dans votre équipe de recherche lors de mon Master 2. J'ai conscience de l'honneur de travailler à vos côtés et d'avoir beaucoup à apprendre de votre immense expérience.

Que vous soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur C. Dubertret

Chef de service, Service de psychiatrie et addictologie,
Hôpital Louis-Mourier
INSERM U894 (Equipe 1)-Centre Psychiatrie et Neurosciences (CPN)

Votre finesse, votre patience à transmettre votre savoir m'ont enchantée lorsque j'ai été jeune interne dans votre unité. Je vous remercie d'être présente à mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur P. Fossati

Professeur des Universités à la Faculté de Médecine de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
Praticien Hospitalier à l'hôpital Pitié-Salpêtrière
Laboratoire de recherche IUH-A-ICM Social and affective Neuroscience Team (SAN)

Votre sensibilité clinique, vos connaissances, votre dynamisme lorsque j'ai été interne dans votre service forcent mon admiration. Merci pour vos enseignements. Je vous remercie d'être présent à mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur P.A. Geoffroy

Psychiatre & Médecin du sommeil
Chef de Clinique Assistant
Hôpital Fernand Widal, AP-HP, Service de Psychiatrie du Pr. Frank Bellivier
Centre Expert des Troubles Bipolaires, Fondation FondaMental
INSERM UMR-S1144
Université Paris Diderot (Paris 7)

Merci pour ton soutien indéfectible, le temps précieux que nous avons partagé, y compris dans des moments de complexité au laboratoire lors de mon master 2, et surtout pour ton amitié.
Ta disponibilité et tes qualités humaines, m'ont été d'un grand soutien dans l'écriture de cette thèse. Je me réjouis de travailler à tes côtés dans les années à venir.

A mes parents, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir élevée avec tant d'amour, et d'aimer passionnément mes enfants à leur tour.

Une mention spéciale à **ma sœur Anna** adorée et à **Max**, que j'aime et j'admire plus que tout. Vous êtes depuis toujours présents et aimants.

A Sacha et Simon, mes amours de neveux pour la vie

A **ma grand-mère** adorée mamivette !

A Annie et Jean François, Stéphane et Jules ma seconde famille.

A **Stéphane, Emilie, Arielle, Sonia, Nadia, et Marie** mes meilleurs amis pour la vie.

Et au reste de la Dream Team Best Friends Forever : **Quentin, Amélie, François, Mathilde, Emilie, Ludo, Adria, Romain, Gégé, Lu, Ju, Rodolphe, Paul, Stéphanie, Yann et Lou.**

A mes supers co-internes et amis de médecine **Mariam, Isabelle, Jean et Elsa** pour tous nos souvenirs pendant notre internat, et notre amitié si précieuse.

A Vanessa et Marie, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance permanente à mon égard et votre amitié.

A Bertrand, l'amour de ma vie, je te dédie cette thèse. Merci pour ton soutien précieux pendant toutes ces années d'étude, ta joie de vivre et nos nombreux fous rires.

A Noa et Ella, mes enfants, que j'aime passionnément et bien plus encore…

Citation

“Le printemps maladif a chassé tristement

L'hiver, saison de l'art serein, l'hiver lucide,

Et, dans mon être à qui le sang morne préside

L'impuissance s'étire en un long bâillement.”

Stéphane Mallarmé

Poésies (1866)

“Le monde marche ! Pourquoi ne tournerait’ il pas ? ”

Arthur Rimbaud ;

Une saison en enfer (1873)

TABLE DES MATIERES

Remerciements 2

Citation 6

1 Introduction 11

2 Histoire du concept de saisonnalité dans les Troubles Bipolaires et définitions. 14

3 Epidémiologie. 18

3.1 Prévalence générale selon la perspective d'étude 18

3.1.1 Approche catégorielle 18

3.1.2 Approche dimensionnelle 19

3.1.3 Approche épidémiologique en utilisant des registres d'admissions 20

3.1.4 Conclusion des approches utilisées 21

3.2 Caractéristiques (cliniques) associées selon la perspective d'étude 21

3.2.1 Approche catégorielle 21

3.2.2 Approche dimensionnelle 21

3.2.3 Approche épidémiologique : caractéristiques des pics d'admissions 22

3.3 Conclusion du chapitre Epidémiologie 22

4 Physiologie des rythmes saisonniers 23

4.1 Introduction 23

4.2 Photopériodisme : adaptation de l'organisme à la photopériode 23

4.3 Substrat neuro-anatomique et base moléculaire et électro-physiologique de l'horloge biologique 24

4.3.1 Les NSC : horloge centrale saisonnière et circadienne 26

4.3.1.1 Les principaux gènes de l'horloge 26

4.3.1.2 Entraînement de l'horloge biologique par la photopériode et les cycles jour/nuit. 28

4.3.1.3 Autres mécanismes impliqués dans la synchronisation à la photopériode 29

4.3.2 Horloges périphériques 31

4.3.3 Système mélatoninergique 33

4.3.3.1 Trajet anatomique 33

4.3.3.2 Synthèse de la mélatonine et régulation 34

4.3.3.3 Récepteurs de la mélatonine 38

4.3.3.4 Rôle de la mélatonine dans la régulation des rythmes biologiques. 38

4.4 Conclusion chapitre Physiologie des rythmes saisonniers 42

5 Physiopathologie des Troubles bipolaires de caractéristique saisonnière : synthèse des données scientifiques. 43

5.1 Synthèse des données scientifiques actuelles chez les sujets sains et avec TAS. 43

5.1.2 Horloge biologique 44

5.1.3 Systèmes monoaminergiques: rôle des neurotransmetteurs 46

5.1.3.1 La sérotonine 46

5.1.3.2 Les catécholamines 51

5.1.3.2.1 La dopamine 51

5.2 Synthèse des données scientifiques actuelles chez les sujets avec Troubles Bipolaires 52

5.2.1 Horloge biologique et troubles bipolaires 52

5.2.2 Système monoaminergique : rôle des neurotransmetteurs 56

5.2.3 Influence réciproque des systèmes monoaminergiques et l'horloge biologique 57

5.2.3.1 Influence réciproque du système sérotoninergique et l'horloge biologique (figure 13) 57

5.2.3.2 Influence réciproque du système dopaminergique et l'horloge biologique 60

5.2.3.3 Influence réciproque du système noradrénergique et l'horloge biologique 61

5.3 Vulnérabilité génétique du caractère saisonnier 61

5.3.1 Saisonnalité et TAS 62

5.3.1.1 Système sérotoninergique 62

5.3.1.2 Mélatonine 62

5.3.1.3 Horloge moléculaire 63

5.3.2 Saisonnalité et TB 63

5.3.2.1 Horloge biologique 63

5.4 Conclusion chapitre physiopathologie des troubles de l'humeur à caractéristiques saisonnières 66

6 Comparaison des rythmes circadiens des patients saisonniers et des patients non saisonniers dans le Trouble Bipolaire 69

6.1 Introduction 69

6.2 Hypothèse 70

6.3 Objectifs 70

6.4 Matériel et méthodes 71

6.4.1 Population 71

6.4.2 Evaluation des patients 72

6.4.2.1 Evaluation diagnostique clinique et génétique 72

6.4.2.2 Evaluation des rythmes circadiens de veille/sommeil (Etude des chronotypes et des rythmes circadiens) 72

6.4.2.3 Evaluation subjective des rythmes circadiens et du sommeil 73

6.4.2.4 Evaluation objective des rythmes circadiens et du sommeil 75

6.4.3 Analyses statistiques : Etude des chronotypes et du sommeil des patients bipolaires 78

6.5 Résultats 79

6.5.2 Populations avec TB avec caractéristique saisonnière (CS+) et sans caractéristique saisonnière CS- (tableau 3) 79

6.5.3 Analyse des variables subjectives des rythmes circadiens et de sommeil (tableau 4) 82

6.5.4 Analyse des variables objectives des rythmes circadiens et de sommeil (tableau 5) 84

6.5.5 Analyse multivariée par régression logistique binaire (tableau 6) 86

7 Discussion 88

7.1 Synthèse des principaux résultats 88

7.2 Discussion des résultats et perspectives de recherche 88

7.2.1 Discussion des résultats de l'analyse univariée 88

7.2.1 Discussion des résultats de l'analyse multivariée 90

7.3 Tableaux de synthèse et axes de recherche sur les traitements et les marqueurs saisonniers dans les TB CS + ... 98

8 Conclusion 101

9 Bibliographie 102

1 Introduction

Les troubles bipolaires (TB) sont des troubles psychiatriques sévères, d'origine multifactorielle et aux présentations cliniques très hétérogènes (1). Cette maladie débute à un âge précoce avec un début des troubles avant 21 ans pour la moitié des sujets atteints (2) et présente une forte morbi-mortalité (OMS), à l'origine d'une mauvaise qualité de vie avec un impact fonctionnel important (3). Ces troubles affectent 1 à 4% de la population mondiale (4) et sont caractérisés par la récurrence d'épisodes thymiques dits « maniaques » (définis par une élation de l'humeur et de l'énergie, une agitation psychomotrice et un trouble du sommeil) ou « dépressifs » (définis par une tristesse de l'humeur, une baisse d'énergie, un ralentissement psychomoteur et un trouble des conduites instinctuelles).

. On définit classiquement selon le *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders,* 5eme édition (DSM- 5)(5) :

- le TB de type I : défini par des épisodes maniaques et dépressifs, ce sous-type de TB peut être diagnostiqué sur la base d'un seul épisode maniaque,
- le TB de type II : défini par la présence d'épisodes dépressifs et d'épisodes hypomaniaques qui n'ont pas réuni les critères de l'épisode maniaque,
- la cyclothymie : définie par des périodes associant des symptômes hypomaniaques et dépressifs qui n'ont pas réunis les critères de l'épisode dépressif majeur,
- et le TB non spécifié : définit par des symptômes hypomaniaques et dépressifs qui ne réunissent pas les critères diagnostiques des sous-types définis précédemment.

L'étiologie du trouble bipolaire est encore mal connue et implique l'interaction entre des facteurs génétiques (héritabilité d'environ 80%) et environnementaux (6). Néanmoins, un nombre important de travaux scientifiques démontre l'implication d'anomalies des rythmes biologiques dans les TB (7, 8). Ces anomalies des rythmes chronobiologiques apparaissent lors de toutes les phases de la maladie et incluent des changements de l'humeur, de l'appétit, de l'énergie, et des anomalies du rythme veille/sommeil et des rythmes circadiens. Les anomalies circadiennes sont impliquées dans la pathogenèse des TB et apparaissent comme des marqueurs

centraux des TB. Ces anomalies circadiennes ont été mises en évidence sur le plan clinique à l'aide de l'actigraphie et des questionnaires (avec des troubles du sommeil et des rythmes circadiens en phase aigue et en phase de rémission), mais également sur le plan génétique avec l'implication des gènes principaux de l'horloge. En effet, plusieurs études ont pu associer les TB à des vulnérabilités génétiques des systèmes circadiens et mélatoninergiques (9).

De nombreuses études ont aussi évoqué la présence d'anomalies infradiennes (i.e. cycles > 24 heures) et notamment saisonnières de ces rythmes comportementaux et physiologiques dans les TB (10). La saisonnalité correspond aux variations saisonnières de plusieurs facteurs environnementaux tels que la photopériode (i.e. la longueur des jours), l'intensité de la lumière, la température extérieure, et la disponibilité de la nourriture liées à la rotation annuelle de la terre autour du soleil (11). La saisonnalité semble être un facteur de vulnérabilité important des TB à plusieurs égards. En premier lieu, des études récentes soulignent que la prévalence du caractère saisonnier des épisodes thymiques dans le TB est élevée avec environ 25% des patients avec TB qui présentent des épisodes dépressifs de récurrences saisonnières (12) et 15% qui présentent une récurrence saisonnière de leurs épisodes maniaques (13). Par ailleurs, des pics d'hospitalisation saisonniers sont observés avec deux pics d'hospitalisation pour les épisodes maniaques au cours du printemps/été et de l'automne et deux pics d'hospitalisation pour les épisodes dépressifs caractérisés en fin automne/ début hiver et l'été. D'autre part, les patients atteints de TB subissent d'importantes variations saisonnières de leurs symptômes: les études montrent que cette vulnérabilité saisonnière est plus importante chez les patients avec TB que chez les patients avec trouble unipolaire ou chez les sujets contrôles indiquant une plus grande vulnérabilité chronobiologique des TB (13). Enfin, la caractéristique saisonnière est associée à un sous-groupe de patients avec TB présentant un profil clinique plus sévère (âge de la maladie plus précoce, augmentation du nombre d'épisodes thymiques et des cycles rapides et plus de trouble du comportement alimentaire associé)(12).

Ainsi, la saisonnalité et les TB semblent très étroitement associés. Néanmoins, les mécanismes physiopathologiques sous jacents liant les TB à la saisonnalité sont encore mal connus. Des mécanismes photopériodiques semblent interagir avec les systèmes circadiens et pourraient être impliqués ainsi dans la pathogenèse du TB (14-16). Dans ce contexte de données scientifiques démontrant l'implication d'effets saisonniers et d'anomalies des rythmes circadiens dans les TB,

j'ai souhaité étudier la présence éventuelle de marqueurs de vulnérabilité des rythmes circadiens associée à la saisonnalité dans les TB. L'objectif de mon travail est donc d'identifier des marqueurs traits circadiens de cette vulnérabilité à l'effet des saisons chez les patients atteints de TB.

Pour se faire, je présenterai dans un premier temps l'histoire du concept de saisonnalité dans les TB ainsi que l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques des TB associés à partir de données de la littérature. Puis, la physiologie des rythmes infradiens impliquant l'horloge biologique et le système mélatoninergique sera présentée. Les principaux mécanismes pouvant être impliqués dans la physiopathologie des troubles de l'humeur avec saisonnalité seront ensuite traités. Enfin, nous présenterons les résultats de l'étude des marqueurs traits circadiens de cette vulnérabilité à l'effet des saisons chez les patients atteints de TB et les perspectives de recherche qui en découlent.

2 Histoire du concept de saisonnalité dans les Troubles Bipolaires et définitions.

L'influence de la lumière et des saisons sur l'humeur ou les comportements instinctuels est connue par une grande partie de la population à un degré plus ou moins marqué. L'influence des saisons sur l'humeur, ou sur au moins un aspect du comportement (par exemple l'alimentation, le sommeil, les activités, etc.), concernerait en effet environ un quart de la population générale (17-19).

En médecine, l'histoire du concept de la saisonnalité n'est pas récente et apparaît dès les premières descriptions médicales: cette cyclicité saisonnière de l'humeur a été évoquée dès l'antiquité par des médecins grecs. Hippocrate est le premier à rapporter l'importance des saisons sur les changements d'humeur. Il considérait que « Quiconque désire étudier la médecine sérieusement doit d'abord observer le déroulement des saisons». On peut également citer Aretée de Cappadoce qui écrivait : « les léthargiques doivent être exposés aux rayons du soleil, car leur maladie est due aux ténèbres ».

Les liens spécifiques entre les saisons et la psychiatrie sont apparus à partir du 19e siècle. En 1825, Esquirol a décrit le cas d'un patient en rémission d'une dépression par trois villégiatures en Italie en automne-hiver lors de 3 années consécutives (20). Kraepelin, en 1913, estimait que 4 à 5% des patients souffrant de psychose maniaco-dépressive ont une périodicité saisonnière, de type automnal, de leurs épisode dépressif, et de type printanière, de leurs épisodes hypomaniaques : « la dépression apparaît dès l'automne et disparaît au printemps, laissant place à un état d'excitation » (21) (22). Après Kraepelin, de nombreux psychiatres rapportèrent une association entre les saisons et l'incidence des épisodes dépressifs et des épisodes maniaques (tels que Lewy et collaborateurs qui ont publié en 1980 le cas d'un patient avec TB, régulièrement déprimé en hiver et maniaque en été, qui a spectaculairement répondu à un traitement par photothérapie (23)). Lewy a mis en évidence par la suite la suppression de la sécrétion de la mélatonine par la lumière intense chez l'Humain et est ainsi le premier médecin à émettre l'hypothèse que la dépression en hiver serait en lien avec une sécrétion

pathologiquement tardive de la mélatonine (24). Ces premières observations ont amené Rosenthal en 1984 à décrire la notion de dépression saisonnière (désignée par l'acronyme anglophone SAD pour Seasonal Affective Disorder) et à faire ses premiers essais de photothérapie. Rosenthal proposa alors la dépression saisonnière au National Institute of Mental Health (NIMH) pour être reconnue en tant qu'entité nosographique. C'est à partir d'une étude menée sur 29 patients, qu'il définit la dépression saisonnière comme un syndrome devant répondre aux critères suivants :

A. Episodes dépressifs majeurs récurrents
B. Survenant en automne ou en hiver, pendant au moins 2 années consécutives, et en rémission au printemps ou à l'été suivant
C. En l'absence d'autre trouble psychiatrique de l'axe 1 du DSM III
D. En l'absence de variation saisonnière des paramètres psychosociaux pouvant faire évoquer une dépression réactionnelle (stress au travail par exemple).

Dans cette série de cas, parmi les 29 patients souffrants de dépression saisonnière, 76% des patients ont un trouble bipolaire de type II, 17% des patients ont un trouble bipolaire de type I et seulement 7 % des patients ont un trouble unipolaire. Par ailleurs, les symptômes dépressifs des patients retrouvés dans cette étude sont caractéristiques de la dépression bipolaire avec des symptômes d'hypersomnie, d'hyperphagie avec un craving pour les glucides, une prise de poids, et un ralentissement psychomoteur. Cette étude montrait aussi une vulnérabilité de la femme aux dépressions saisonnières avec un sex-ratio femme/homme égal à 6,3/1. Enfin, elle souligne une corrélation entre la survenue des épisodes dépressifs et les changements de longueurs du jour et souligne dans ses résultats, l'effet antidépresseur de l'allongement de la photopériode par l'exposition matinale à la lumière blanche artificielle. Peu après, Eastwood en 1985 retrouvait que 81 % des patients souffrant de trouble de l'humeur (sur 30 patients, 25 patients avec TB et 5 patients avec troubles unipolaires) ont une distribution saisonnière de leur épisode (19). En 1978 il avait déjà rapporté une exacerbation saisonnière des épisodes thymiques chez un patient atteint de psychose maniacodépressive (25). C'est en 1987 que la caractérisation « saisonnalité » des troubles de l'humeur a fait son apparition dans le DSM III-R suite à l'initiative du NIMH où un consensus est adopté reconnaissant la pertinence de cette spécification (spécification qui était absente du DSM III publié en 1980). Le DSM III-R stipule qu'un trouble thymique toute polarité

confondue est saisonnier s'il y a un minimum de 3 épisodes thymiques successifs sur 3 années consécutives et la présence d'une relation cyclique régulière entre le début des épisodes du trouble de l'humeur et une période particulière de 60 jours dans l'année.

Puis dans la version suivante du DSM IV-TR, les critères de saisonnalité ont évolué et se sont centré uniquement sur les épisodes dépressifs récurrents. Ils se définissaient alors par les critères suivants :

A. une relation temporelle régulière entre la survenue des épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire de type I ou II ou du trouble dépressif majeur récurrent et une période particulière de l'année en excluant les cas de relation évidente entre la saison et un stress psychosocial ;

B. des rémissions complètes (ou un virement de la dépression en une manie ou une hypomanie) survenant aussi au cours d'une période particulière de l'année ;

C. la présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs au cours des deux dernières années, confirmant la présence d'une relation temporelle saisonnière selon la définition des critères A et B et en l'absence d'épisode non-saisonnier au cours de la même période;

D. et un nombre d'épisodes dépressifs majeurs saisonniers plus important que les épisodes dépressifs majeurs non saisonniers au cours de la vie entière du sujet.

Enfin, dans sa dernière version du DSM-5, la caractéristique saisonnière est élargie à l'ensemble des polarités (manie, hypomanie, dépression). Les critères de la caractéristique saisonnière des épisodes thymiques sont :

A. une relation temporelle entre l'apparition régulière d'épisodes dépressifs, hypo-maniaques ou maniaques et un moment particulier de l'année (par exemple à l'automne ou l'hiver) dans le trouble bipolaire de type I ou II.

B. des rémissions complètes (ou un changement des dépressions à des épisodes maniaques ou d'hypomaniaques ou vice versa) se produisent également à un temps caractéristique de l'année (par exemple, la dépression disparaît au printemps).

C. Dans les 2 dernières années, les épisodes dépressifs, maniaques, hypomaniaques de l'individu ont démontré une relation temporelle de saison, telle que définie ci-dessus, et une absence d'épisode non saisonnier de cette polarité durant cette période de 2 ans.

D. Les manies, hypomanies ou dépressions saisonnières sont sensiblement plus nombreuses que les épisodes non saisonniers qui se sont produits au cours de la vie de l'individu.

En parallèle de cette vision DSM d'une spécification saisonnière portée sur un trouble bipolaire ou unipolaire, subsiste dans les critères internationaux de l'ICD (9 ou 10) le concept d'un trouble indépendant appelé trouble affectif saisonnier (TAS), qui reprend les critères du SAD proposé par Rosenthal (21). Ce trouble est inclus dans les troubles dépressifs récurrents et regroupe les deux types de trouble de l'humeur : bipolaire et unipolaire. Ce trouble correspond à la tendance saisonnière des épisodes dépressifs caractérisés récurrents à se produire le plus souvent pendant l'automne ou l'hiver et à disparaître spontanément au printemps ou en été.

3 Epidémiologie.

Trois approches épidémiologiques ont été utilisées dans l'analyse de l'effet des saisons sur les troubles bipolaires(13):

A) Une évaluation impliquant l'analyse des registres de soins (hospitaliers, cliniques et externes) et permettant d'évaluer les pics d'admissions au cours des saisons pour les différents types d'épisodes thymiques (dépressifs, maniaques, et mixtes).

B) Une approche catégorielle permettant d'évaluer la tendance saisonnière des épisodes aigus thymiques selon les critères du DSM.

C) Une approche dimensionnelle permettant d'évaluer les fluctuations de l'humeur et du comportement à travers les saisons grâce à des échelles telles que le SPAQ (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire) au sein de la population générale ou des patients avec trouble de l'humeur .

Ces trois approches ont ainsi permis de caractériser l'impact des saisons dans le TB à un niveau épidémiologique, à un niveau groupal et également individuel.

3.1 Prévalence générale selon la perspective d'étude

3.1.1 Approche catégorielle

Peu d'études ont examiné la saisonnalité par le biais de cette approche catégorielle. En utilisant les critères DSM-III de la saisonnalité, une seule étude , celle de Hunt et collaborateurs a observé que 15% des patients atteints de TB présentent un caractère saisonnier de leurs épisodes maniaques (26). Selon la définition du DSM-IV, deux études ont montré que 23% des patients atteints de TB présentent un caractère dépressif saisonnier (27), (28). Ce résultat est confirmé par l'étude de Geoffroy et collaborateurs (3) qui retrouve que ¼ des patients bipolaires souffrent d'un caractère saisonnier de leurs épisodes dépressifs. Cette prévalence dépasse celle reconnue de la dépression saisonnière chez les patients déprimés unipolaires qui est autour de 10 à 20%

(29) et souligne que les TB sont probablement les troubles de l'humeur les plus sujets aux effets saisonniers. En revanche, Il n'existe pas encore à ce jour d'étude utilisant les critères du DSM-5 explorant tous les types de polarité dans le caractère saisonnier.

3.1.2 Approche dimensionnelle

Les sujets atteints de TB subissent d'importantes variations saisonnières de leurs symptômes. De nombreux auteurs ont montré que la prévalence des variations saisonnières pathologiques est bien plus importante chez les patients avec TB comparés aux individus avec dépression unipolaire saisonnière et aux individus non malades d'après des études utilisant le SPAQ (19, 30-32). Pour rappel, le SPAQ est l'instrument d'évaluation le plus utilisé dans les études épidémiologiques pour examiner de manière dimensionnelle les effets des saisons sur la symptomatologie du TB et des autres troubles de l'humeur. Cet auto-questionnaire a été conçu par Rosenthal comme un outil de dépistage de la dépression saisonnière, appelée actuellement le trouble affectif saisonnier (TAS). Le SPAQ est sensible mais insuffisamment spécifique pour l'identification d'une dépression saisonnière. En effet, sa sensibilité est de 0,94, sa spécificité à 0,73 et la valeur prédictive positive à 0,45 (29, 33). De ce fait, le SPAQ apparaît être un outil de dépistage de 1ère intention mais un outil diagnostic peu utile. Il doit être complété par les critères du DSM-IV-TR ou de la CIM10 pour poser le diagnostic de TAS. Ainsi par exemple, l'étude de Thompson et collaborateurs qui utilise le SPAQ montre qu'en hiver tous les groupes de patients (avec TAS, ou avec TB, ou trouble dépressif unipolaire) mangent plus, dorment plus et prennent du poids. En revanche cette étude montre que la prévalence des variations saisonnières pathologiques est bien plus importante chez les patients avec TB (34). De même, Shin et collaborateurs à l'aide du SPAQ observent que les patients avec TB et caractère saisonnier présentent davantage de fluctuations de l'humeur et des comportements que des patients avec trouble dépressif unipolaire avec ou sans caractère saisonnier, et que des sujets contrôles sains. De plus, ces auteurs montrent que les patients avec TB sans caractère saisonnier présentent des fluctuations saisonnières comparables à celles rencontrées chez les patients avec TAS (32). D'autres études ont exploré l'effet majeur des saisons sur les symptômes de l'humeur, y compris des études prospectives (35) et indiquent que les sujets avec TB subissent d'importantes variations saisonnières de leurs symptômes ; ces variations saisonnières apparaissent d'une

particulière importance chez ces patients comparés aux individus avec dépression unipolaire saisonnière ou TAS.

3.1.3 Approche épidémiologique en utilisant des registres d'admissions

Cette approche de la saisonnalité par l'étude des taux d'admission en hospitalisation des patients avec TB indique des variations saisonnières avec des pics des épisodes de l'humeur, qui diffèrent selon la polarité de l'épisode avec un pic d'épisodes dépressifs élevé en hiver et un pic moins élevé en été (16 études, représentées en bleu dans la figure 1 ci-dessous) ; un pic d'épisodes maniaques récurent au printemps/été et un pic moins élevé en automne (27 études, en rouge). Pour les épisodes mixtes, les données sont moins fiables, composées de moins d'études, mais il semblerait qu'il y ai un pic au cours du début du printemps ou en milieu/fin de l'été (4 études significatives, représentées en vert) (13).

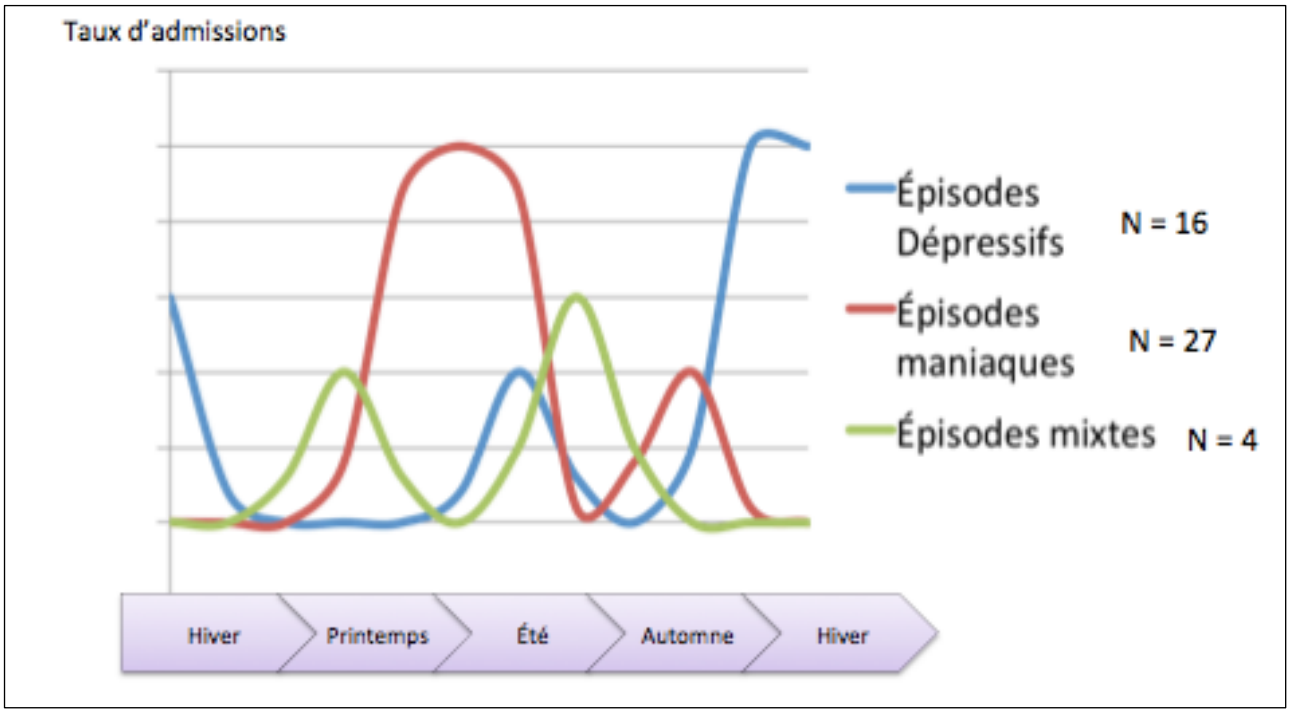


Figure 1: Représentation par polarité des épisodes de l'humeur d'un trouble bipolaire des pics d'admissions par saison. (Pignon B & Geoffroy PA, Annales Médico-Psy, 2015)

3.1.4 Conclusion des approches utilisées

Ainsi ces trois approches ont permis d'objectiver d'une part la forte association entre le TB et la saisonnalité, d'autre part le fait que les fluctuations saisonnières de l'humeur sont importantes dans les TB.

3.2 Caractéristiques (cliniques) associées selon la perspective d'étude

En plus d'être fréquente et intense, cette caractéristique saisonnière semble également associée à un profil du TB plus sévère. En effet, ces études permettent également d'identifier les caractéristiques cliniques associées à la saisonnalité du TB.

3.2.1 Approche catégorielle

L'étude de Geoffroy et collaborateurs montre que la spécificité saisonnière est beaucoup plus fréquente (1,99 fois plus fréquente) chez les patients avec un TB de type 2 (31%) que de type 1 (19%) (12). D'autre part, les patients avec TB à caractéristique saisonnière ont un risque 2 fois plus élevés de cycles rapides, 3 fois plus élevé d'antécédents personnels de trouble du comportement alimentaire, plus de rechute thymique (notamment 1,13 fois plus d'épisodes dépressifs caractérisés), un âge de début plus précoce (12, 27).

Enfin, les études montrent que les caractéristiques cliniques du TB associé à un caractère saisonnier sont différentes selon le sexe: les hommes ont d'avantage de récurrences dépressives et un TB de type 2; les femmes ont quant à elle plus de troubles des conduites alimentaires et de cycles rapides (12).

3.2.2 Approche dimensionnelle

L'approche dimensionnelle a également permis d'observer une fluctuation saisonnière des symptômes sévères de l'humeur tel que l'agressivité, la suicidalité, les symptômes psychotiques, et les troubles des fonctions neurocognitives (12). En effet Rajajärvi et collaborateurs ont observé que les patients avec TB qui rapportent avoir des fluctuations saisonnières de leurs symptômes à l'aide du SPAQ présentent des fluctuations saisonnières des scores à certains tests neuropsychologiques (notamment les tests qui évaluent les fonctions visuo-constructives, le

raisonnement visuo-spatial, l'attention auditive, la mémoire de travail, et la mémoire verbale) (36).

3.2.3 Approche épidémiologique : caractéristiques des pics d'admissions

Les nombreuses études explorant les pics d'admission saisonniers révèlent que les pics saisonniers sont observés partout dans le monde (37). En revanche l'impact de la latitude sur le caractère saisonnier du TB est discuté. Les effets seraient plus forts dans les zones climatiques de l'hémisphère nord que de l'hémisphère sud (37). Mais ces variations saisonnières existent même dans les zones climatiques présentant peu de variations saisonnières (38). De même il pourrait exister des différences d'effets saisonniers selon le sexe et l'âge avec des pics saisonniers plus présents chez les femmes jeunes (39).

3.3 Conclusion du chapitre Epidémiologie

Les trois approches épidémiologiques utilisées dans l'analyse de l'effet des saisons dans le TB indiquent qu'à la fois les épisodes de la maladie, mais aussi les symptômes, subissent les effets des saisons. Par ailleurs, ces effets des saisons semblent plus importants chez les sujets avec TB comparés à des sujets sains et à des sujets avec dépression unipolaire, même de caractéristique saisonnière. De plus, l'évaluation catégorielle des patients avec TB de caractéristique saisonnière indique que la symptomatologie du TB est en elle-même plus sévère. En effet, les patients avec TB à caractéristique saisonnière présentent davantage un TB de type II, plus de troubles des conduites alimentaires, de cycles rapides et davantage de récurrences thymiques. Enfin les études dimensionnelles montrent que les caractéristiques thymiques, suicidaires, psychotiques et l'agressivité apparaissent subir des fluctuations saisonnières.

Au vu de cette vulnérabilité saisonnière toute particulière des TB, il m'a paru important de faire une revue de la littérature sur les mécanismes physiologiques de la saisonnalité dans un premier temps, puis de décrire les mécanismes physiopathologiques déjà connus dans la littérature sous-tendant les effets des saisons dans le TB.

4 Physiologie des rythmes saisonniers

4.1 Introduction

La rotation de la terre sur son axe combinée à la révolution annuelle de la terre autour du soleil entraîne des variations journalières et saisonnières de plusieurs facteurs tels que la photopériode (i.e. la longueur des jours), l'intensité de la lumière, la température extérieure, et la disponibilité de la nourriture (40). Les organismes ont dû développer des capacités d'adaptation biologique en fonction des saisons (hiver, été) pour pouvoir survivre et se reproduire. Cette adaptation des mammifères dans le temps est permise par une horloge innée biologique qui permet de s'adapter à la fois aux saisons et aux cycles circadiens jour/nuit (i.e. d'une période de 24h),, via des phénomènes de synchronisation à des signaux de temps donnés par l'environnement (ou « zeitgebers ») (40). Ainsi l'ensemble des mammifères présente un rythme circadien, et saisonnier des fonctions physiologiques (température, production et sécrétion d'hormones, sommeil, et activités comportementales).

Parmi les variables climatiques saisonnières, la longueur du jour ou photopériode constitue le signal environnemental le plus puissant pour surveiller et prévoir avec précision la période de l'année. Cette variation de la longueur du jour est liée à la révolution de la terre autour du soleil Ainsi la photopériode a été le zeitgeber le plus étudié que ce soit chez l'animal ou chez l'homme dans l'adaptation de l'horloge biologique aux saisons.

Dans ce chapitre de thèse, nous rappellerons la physiologie de l'adaptation de l'horloge biologique aux rythmes saisonniers photopériodiques. Nous verrons alors que ce sont les mêmes acteurs principaux qui jouent un rôle dans l'adaptation aux cycles circadiens jour/nuit et aux cycles saisonniers photopériodiques.

4.2 Photopériodisme : adaptation de l'organisme à la photopériode

La **photopériode** se définit par la longueur du jour au cours d'un cycle lumière/obscurité de 24h. Plus précisément, il s'agit de la longueur des heures lumineuses par rapport aux heures sombres sur une période de 24h.

La découverte du photopériodisme a été faite par J Tournois en 1912, qui montre que le chanvre et le houblon fleurissent mieux si la durée du jour est courte. En 1920, W. Garner et H. Allard aux États-Unis établissent plus précisément les bases du photopériodisme: ils montrent que le tabac (Nicotiana tabacum Maryland Mammoth) ne fleurit qu'en journée courte. Ces mêmes auteurs démontrent l'effet d'un éclairement faible nocturne de lumière blanche (quelques dizaines de lux) pour empêcher la floraison du soja.

Le **photopériodisme** est un processus partagé entre de multiples espèces allant des plantes jusqu'aux mammifères. Il correspond à la capacité des plantes et des animaux à mesurer la longueur du jour (photopériode) pour se figurer la période de l'année. Plus précisément, il s'agit de l'ensemble des processus biologiques de **réponse** des êtres vivants aux changements saisonniers liés à la photopériode et qui permet aux organismes de s'adapter de façon appropriée aux changements de saisons au cours d'une année.
Chez les plantes, il apparaît comme un processus régulateur de la floraison au cours des saisons. chez les mammifères et autres vertébrés, il correspond aux phénomènes de migration, de mue, d'activation de la reproduction, d'hibernation et la prise alimentaire selon la photopériode (11).

En plus de la notion d'adaptation de l'organisme aux changements progressifs de la durée du jour, le photopériodisme englobe aussi la notion d'adaptation de l'organisme aux changements de niveaux d'éclairage ambiant au cours de la journée. Car c'est par la détection des changements de luminosité ou d'éclairage au cours de la journée que l'organisme détecte les changements de la durée du jour. C'est par ces mécanismes adaptatifs que la photopériode devient l'indicateur principal des changements de saison (40).

4.3 Substrat neuro-anatomique et base moléculaire et électro-physiologique de l'horloge biologique

Chez les vertébrés vivants (mammifères et oiseaux) dans des régions qui vont des zones tropicales aux zones polaires, la photopériode est un puissant synchronisateur des changements saisonniers dans le système endocrinien, immuno-inflammatoire, métabolique et de l'humeur (11) (10).

Ce photopériodisme saisonnier, de même que l'alternance circadienne jour/nuit, se traduit par une adaptation de l'horloge biologique interne impliquant ses deux acteurs principaux que sont les noyaux supra-chiasmatiques (NSC), et la mélatonine sécrétée par la glande pinéale (représentés dans la figure 2 ci-dessous). Nous verrons aussi que les horloges périphériques qui sont sous la dépendance des NSC jouent un rôle essentiel dans la synchronisation des rythmes biologiques à ce photopériodisme et à l'alternance jour/nuit(figure 2).

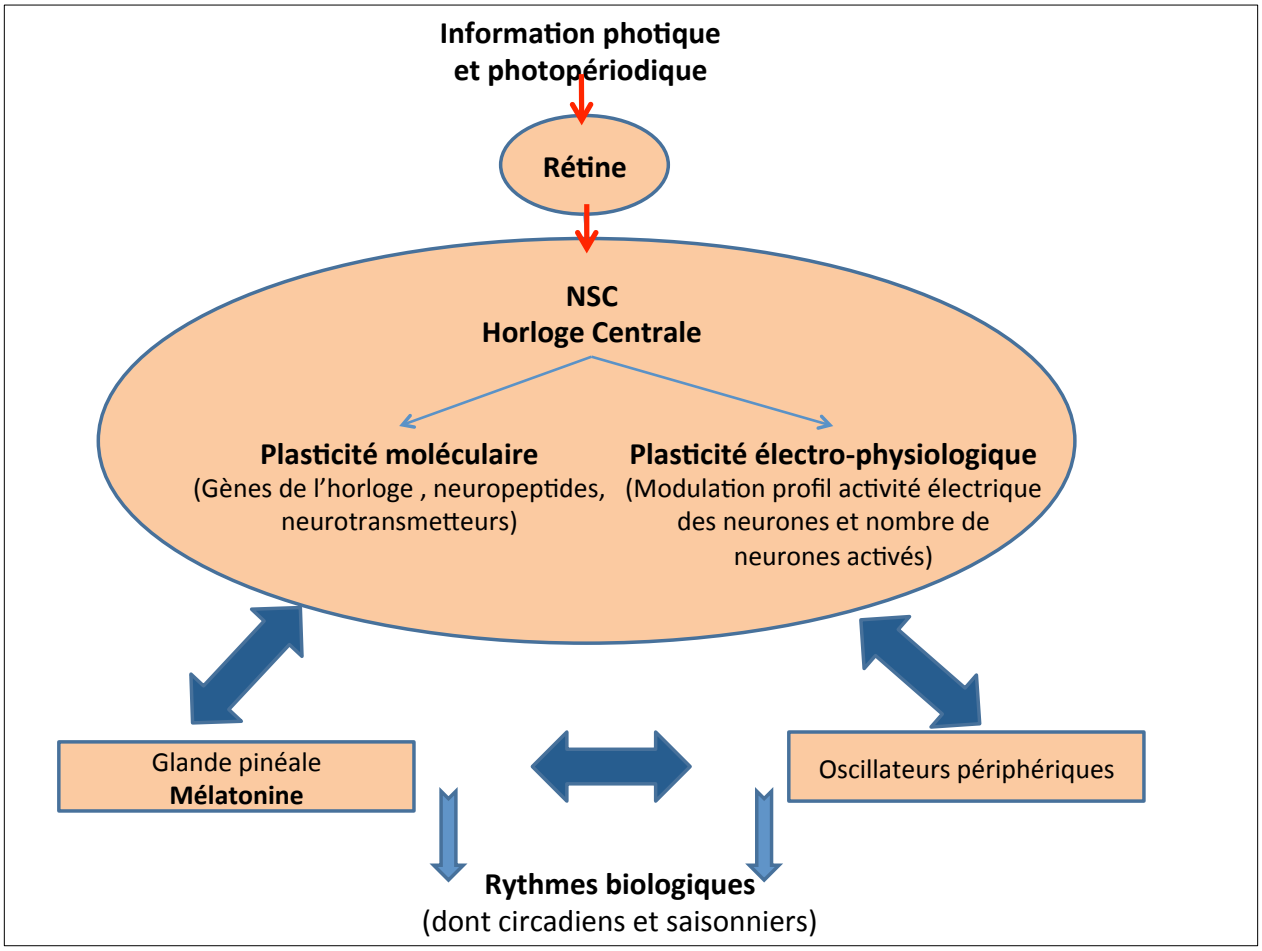


Figure 2. De l'entraînement photopériodique aux rythmes biologiques grâce aux fonctions interconnectées des 3 acteurs principaux de l'horloge biologique : les NSC, la glande pinéale et les oscillateurs périphériques.

Légende figure 2 : L'information photique et photopériodique est transmise aux NSC à partir de la rétine via le tractus rétino-hypothalamique (TRH). Ce signal photique (modulé selon les cycles jour/nuit) et les changements photopériodiques entre les différentes saisons sont intégrés par

l'horloge centrale grâce à la plasticité moléculaire et électro-physiologique des NSC. Cette représentation interne de l'heure de la journée et de la longueur du jour est transmise à la glande pinéale et aux oscillateurs périphériques par des voix efférentes. La mélatonine est sécrétée selon un rythme circadien et saisonnier par la glande pinéale. La mélatonine à son tour via ses récepteurs au niveau central (NSC) et périphérique avec les oscillateurs périphériques régulent les rythmes biologiques (rythmes circadiens et saisonniers).

4.3.1 Les NSC : horloge centrale saisonnière et circadienne

L'horloge centrale, située dans les NSC, synchronise les rythmes circadiens et saisonniers. Il s'agit du pacemaker principal des rythmes biologiques et est constitué précisément d'un réseau de 20 000 neurones localisés dans les NSC, à la base de l'hypothalamus antérieur au dessus du chiasma optique. Les NSC sont les premières structures du cerveau à percevoir l'information lumineuse provenant de la rétine à partir du tractus rétino-hypothalamique. Les NSC encodent ensuite l'information photique et photopériodique à la fois sur un plan moléculaire et électro-physiologique. Cette adaptation à la photopériode est permise par des changements d'expression des gènes de l'horloge, et de plusieurs neurotransmetteurs responsables de modifications d'activité électrique de ses neurones en fonction des rythmes circadiens et saisonniers (40).

4.3.1.1 Les principaux gènes de l'horloge

Les mécanismes moléculaires principaux qui sous-tendent la génération des rythmes de l'horloge central dans les NSC comprennent un réseau complexe de boucles de rétrocontrôle de réactions de transcription-traduction activatrices et inhibitrices interdépendantes (représentés dans la figure 3 ci-dessous) dont le résultat est l'expression rythmique des principaux gènes de l'horloge(40).

Dans une première boucle de rétroaction, les protéines CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) et BMAL1 (Brain and Muscle ARNT Like 1) (aussi connu comme ARNTL1 Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like protein 1) s'hétérodimérisent et initient la transcription de deux familles de gènes *PER* (les gènes Période *PER1* et *PER2*) et *CRY* (les gènes de cryptochromes *CRY1* et *CRY2*) en se liant à leur séquence E-box (figure 3). L'hétérodimère CLOCK / BMAL1 fournit un entraînement positif sur les séquences E-box activatrices dans *PER* et *CRY* ainsi que des centaines d'autres gènes de l'horloge, de sorte que ces

gènes sont fortement transcrits pendant la journée. Les protéines PER et CRY accumulées, phosphorylées s'hétérodimérisent et transloquent vers le noyau, inhibent leur propre transcription par rétroaction négative en inhibant le complexe BMAL1 - CLOCK pendant la nuit (41). Le complexe est ensuite dégradé et le complexe BMAL1/CLOCK peut activer un nouveau cycle de transcription pendant la journée. Dans cette boucle intervient aussi la protéine TIMELESS qui forme un hétérodimère avec PER et contribue à l'inhibition du complexe BMAL1/CLOCK.

Une seconde boucle de régulation implique aussi l'hétérodimère BMAL1/CLOCK, qui active la transcription de récepteurs nucléaires orphelins associés à l'acide rétinoïque, REV-ERBs α (ou NR1D1 Nuclear Receptor subfamily 1 group D member 1) et RORA (RAR-related Orphan Receptors). Après retour dans le noyau, les protéines REV-ERBs α et RORA régulent à leur tour la transcription du gène BMAL1 : RORA active alors que REV-ERBs α réprime la transcription du gène BMAL1 (figure 3).

D'autres mécanismes moléculaires agissent dans la périodicité de l'horloge endogène. La famille des caséines kinases (Ck1 ε et δ) est impliqué dans la phosphorylation de PER et CRY et régule leur turn-over en régulant leur dégradation (figure 3). La kinase glycogène synthase GSK3β phosphoryle les protéines TIMELESS et REV-ERBα. NPAS 2 (Neuronal PAS Domain Protein 2) a aussi un rôle très important dans la périodicité circadienne : il peut également former un complexe transcriptionnel actif avec BMAL1 et PER3. Il a également été démontré que *NPAS*2 influence la durée et la phase de sommeil chez les humains (42).

Cette expression rythmique des gènes de l'horloge explique le caractère rythmique de très nombreuses fonctions physiologiques telles que le cycle veille-sommeil, l'alimentation, la thermorégulation, la sécrétion hormonale, le métabolisme lipido-glucidique (41, 43).

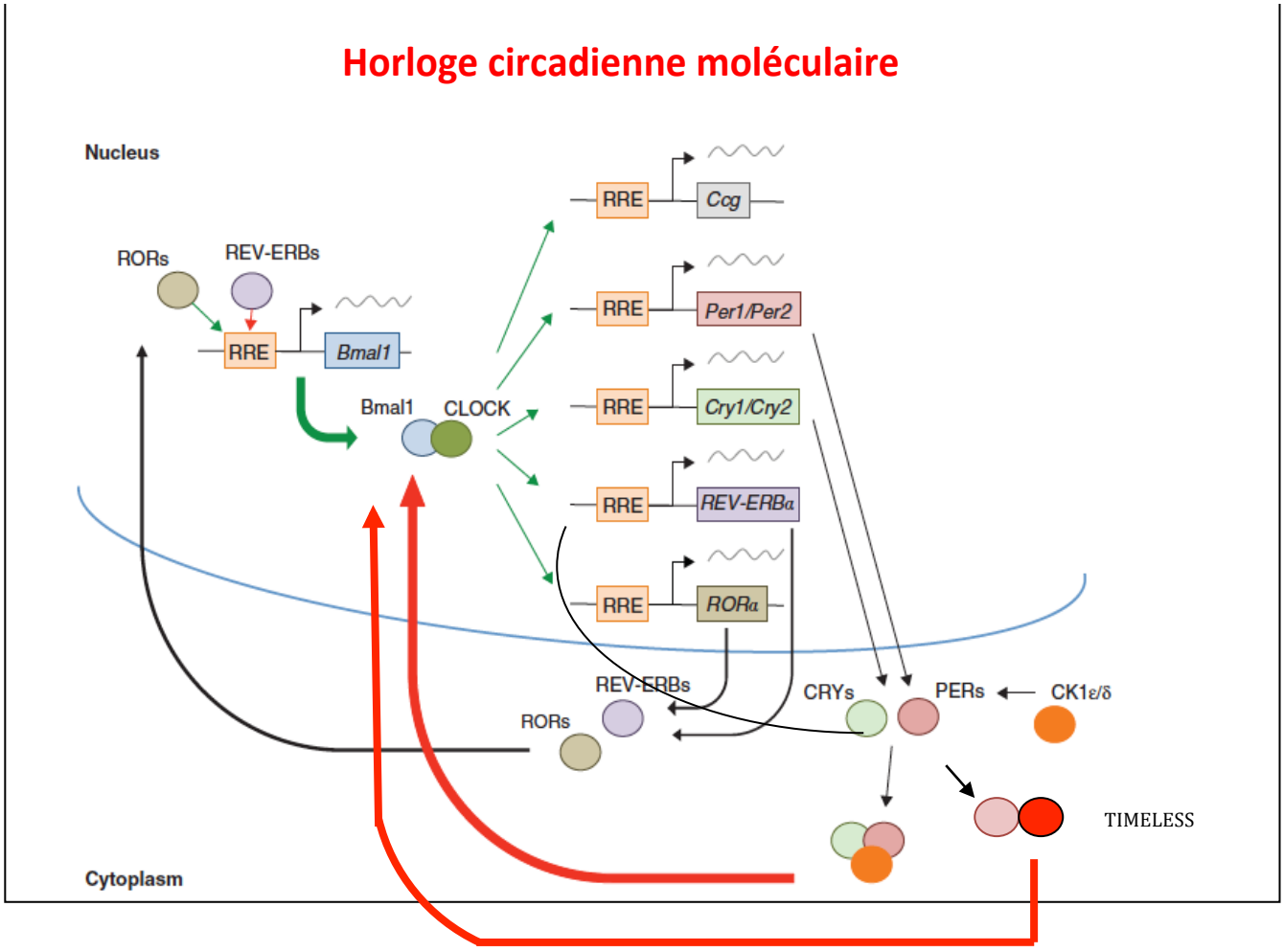


Figure 3: Interactions moléculaires des principales boucles de rétroaction de l'horloge biologique (44) (45).

Légende figure 3 : Les flèches rouges représentent les boucles inhibitrices (PER/CRY phosphorylés et PER/TIMELESS inhibent le complexe BMAL1/CLOCK). La flèche noire correspond à la régulation de la transcription du gène BMAL1 (RORA active alors que REV-ERBs α réprime la transcription du gène BMAL1).

4.3.1.2 Entraînement de l'horloge biologique par la photopériode et les cycles jour/nuit.

L'entrainement correspond à la relation stable par laquelle la période endogène s'ajuste à la période de l'environnement. Ce phénomène d'entraînement de l'horloge biologique aux donneurs de temps se réalise grâce à la synchronisation des NSC aux zeitgebers photiques et non photiques (tels que le rythme alimentaire, l'activité locomotrice, la température extérieure, la mélatonine). Par ce phénomène d'entraînement, les NSC produisent un signal de sortie

permettant d'orchestrer l'ensemble des rythmes biologiques et de s'adapter aux changements de l'environnement, notamment saisonniers.

Les signaux lumineux sont des donneurs de temps importants car ils permettent de transmettre à l'organisme grâce aux NSC non seulement les informations sur l'alternance quotidienne de la lumière et l'obscurité due à la rotation de la terre, mais également les informations photopériodiques, dues à la révolution de la terre autour du soleil, grâce en partie à une modulation de l'expression rythmique des gènes de l'horloge. Les NSC reçoivent en effet par l'intermédiaire du tractus rétino-hypothalamique un signal d'entrée rétinien provenant des cellules de la couche ganglionnaire qui contiennent un photopigment dénommé mélanopsine et qui sont dépolarisées par la lumière (46). A partir de ce signal lumineux, l'expression des gènes de l'horloge va être régulée au niveau des NSC. Ainsi, la photopériode modifie l'expression des gènes de l'horloge des NSC contenant une boîte E-box (*PER1, PER2, CRY1, Rev-erbα*), alors que *BMAL1* et *CRY2* ne sont pas affectés (47). De même, l'alternance quotidienne jour/nuit induit des changements de conformation de la protéine CRY, l'expression de certains gènes circadiens *(PER, DEC1*) et un remodelage de la chromatine (48, 49). Ce signal d'entrée module l'expression rythmique des gènes de l'horloge au niveau des NSC. Ces informations rythmiques sont relayées à d'autres parties du cerveau, dont la glande pinéale qui va sécréter de façon rythmique la mélatonine par activation de la transcription de l'AA-NAT, mais aussi aux oscillateurs périphériques par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

4.3.1.3 Autres mécanismes impliqués dans la synchronisation à la photopériode

Nous avons vu que les NSC ont un rôle central dans la génération des rythmes biologiques et que les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces générations de rythmes sont basés sur des boucles de rétroaction qui régulent la transcription des gènes de l'horloge. Les NSC en détectant et en encodant les informations photiques, vont percevoir et coder les changements de longueur du jour (photopériode) et entraîner des changements saisonniers dans les voies et structures d'aval (glande pinéale, oscillateurs périphériques) afin de s'adapter aux saisons. En plus de la modulation rythmique de l'expression des gènes de l'horloge, il existe une plasticité neuronale des NSC qui permet une adaptation aux rythmes biologiques (représentée dans la figure 2). Dans

les NSC, ces mécanismes d'adaptation à la photopériode incluent des changements d'expression des neurotransmetteurs, et des gènes de l'horloge, ce qui entraîne des changements de l'activité électrique rythmique. L'ensemble de ces adaptations aux rythmes biologiques dans les NSC seront responsables de changements d'autres structures du cerveau, y compris la glande pinéale qui joue un rôle majeur dans la régulation des cycles saisonniers en sécrétant la mélatonine comme nous le verrons plus loin.

Au niveau **électro-physiologique**, la détection du rayonnement lumineux est une des principales fonctions des NSC par leur capacité à détecter les changements de niveau d'éclairage ambiant au cours du cycle jour/nuit. La capacité du NSC à détecter des changements dans l'éclairement est une condition préalable pour déterminer la durée de la journée et donc les changements dans la photopériode. Les NSC sont ainsi en phase avec les changements progressifs de la longueur du jour. Les réponses des neurones aux variations d'intensité lumineuse et donc de longueur du jour se traduit par une variation du nombre et du profil de neurones activés électriquement (50). La réponse des neurones à la lumière est centrée majoritairement autour des intensités de lumière qui se produisent à l'aube et au crépuscule. Cette plage de réponse des neurones est relativement étroite par rapport à la plage des intensités de lumière qui se produit réellement dans l'environnement. Les neurones transmettent le signal «jour/nuit». Les NSC ne peuvent discriminer que faiblement les intensités de lumière qui se produisent tout au long de la journée (par exemple ils ne parviennent pas à discriminer si la journée est ensoleillée ou nuageuse). C'est ainsi la variation en nombre et en profil d'activité électrique des cellules dans les NSC qui permet de faire la différence entre les photopériodes courtes et longues. L'activité électrique combinée des neurones produit des oscillations électriques aboutissant à un signal de sortie rythmique(40) (50).

A niveau **moléculaire**, en plus des variations de l'expression des gènes de l'horloge induite par la lumière, plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans la synchronisation de neurones dans les NSC et jouent un rôle clé dans le codage « saisonnier » des NSC :

Le *peptide intestinal vasoactif* (VIP) dans les neurones des NSC ventraux permet la synchronisation des neurones de l'horloge. Son absence atténue l'activité électrique et ainsi la rythmicité moléculaire. Chez la souris l'absence de VIP ou de son récepteur provoque la perte

des rythmes circadiens et une incapacité à s'adapter au cycle lumière / obscurité (51). L'importance du VIP dans l'adaptation saisonnière a pu être mis en évidence chez des souris Knock-out (KO) pour VIP qui ne montraient pas de différence d'activité électriques entre les photopériodes longues et courtes et qui étaient incapables de coder l'information périodique (52).

Concernant *l'Arginine-Vasopressine* (AVP), son expression rythmique est entraînée par des boucles de rétroaction moléculaire intrinsèque de l'horloge circadienne centrale. Son rythme d'expression est soumis à des changements photopériodiques avec un pic d'expression plus élevé en photopériode longue que courte (53). Par ailleurs, il a été démontré in vitro que l'AVP restaure la rythmicité et la synchronie des NSC chez des souris déficientes en VIP (54) .

La photopériode affecte aussi *l'équilibre inhibition-excitation Gabaergique.* GABA est le neurotransmetteur le plus répandu dans les NSC. Chez les souris, en photopériode longue, les neurones sont majoritairement excitateurs, en photopériode courte les neurones sont plus inhibiteurs (55).

La photopériode modifie aussi *l'équilibre de la dopamine et somatostatine*. Ceci souligne l'influence importante de la photopériode sur la neurotransmission (56).

Ces données démontrent la capacité des NSC à s'adapter aux rythmes saisonniers grâce à une plasticité neuronale des NSC tant à un niveau électrique que moléculaire en réponse à la photopériode. Ces deux niveaux, moléculaire et électro-physiologique, entraînent un ensemble de changements dans les voies et structures d'aval (glande pinéale, oscillateurs périphériques) afin de s'adapter aux saisons.

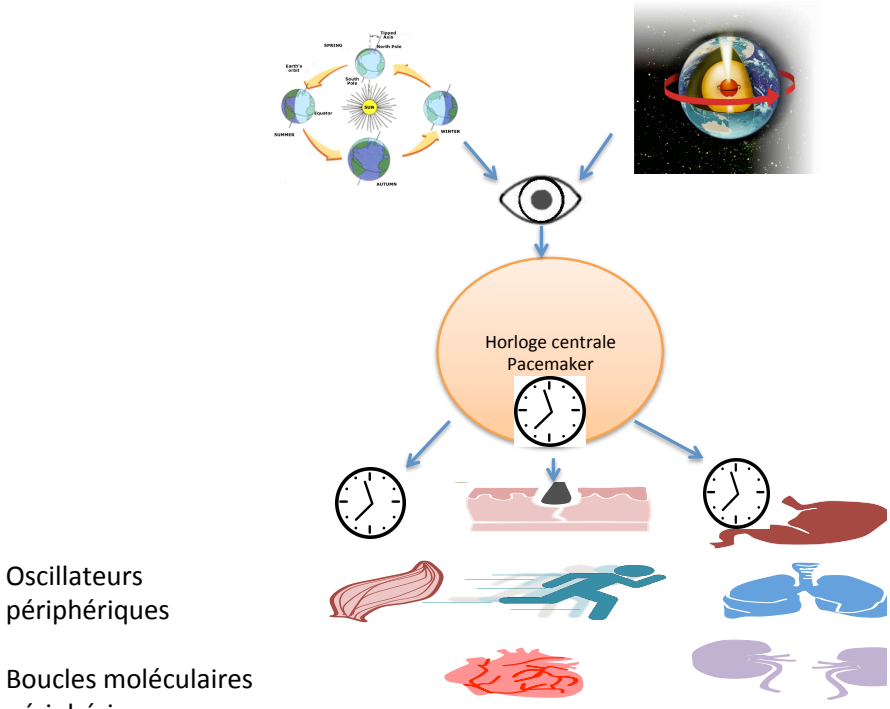
4.3.2 Horloges périphériques

Chez les vertébrés, la plupart des cellules périphériques contiennent des oscillateurs circadiens endogènes (foie, glandes surrénales, cœur, tissus neuroendocrines, muscles squelettiques, etc.) (57, 58), appelés « horloges périphériques » (59). Les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces horloges périphériques sont les mêmes mécanismes qui sous-tendent l'horloge centrale, cependant leur action est synchronisée par les NSC (figure 4). Les NSC synchronisent ainsi les horloges périphériques via des voies humorales et neuronales (60). Il est démontré que lorsque

les NSC sont dysfonctionnels, les horloges périphériques se désynchronisent rapidement (58) (61).

La synchronisation des horloges périphériques au cycle lumière-obscurité est également essentielle pour adapter l'ensemble des changements physiologiques aux saisons. La photopériode module ainsi l'expression des gènes de l'horloge dans les tissus périphériques. Par exemple chez le rat, l'exposition à des photopériodes différentes affecte l'expression de *Per* 1 dans le foie et *Per* 2 dans le cœur et le poumon (62).

Synchronisation des horloges périphériques au signal photique et photopériodique des saisons via les NSC



<u>Figure 4:</u> Synchronisation des horloges périphériques aux saisons et au cycle lumière/obscurité par le Pacemaker central. Modulation différentielle de l'expression des gènes de l'horloge selon les tissus périphériques par la photopériode

4.3.3 Système mélatoninergique

La mélatonine est une neurohormone synthétisée pendant la nuit dans le cerveau par la glande pinéale. La sécrétion de mélatonine est régulée par la lumière au cours du cycle jour / nuit sous le contrôle de l'horloge centrale située dans les NSC (63).

4.3.3.1 Trajet anatomique

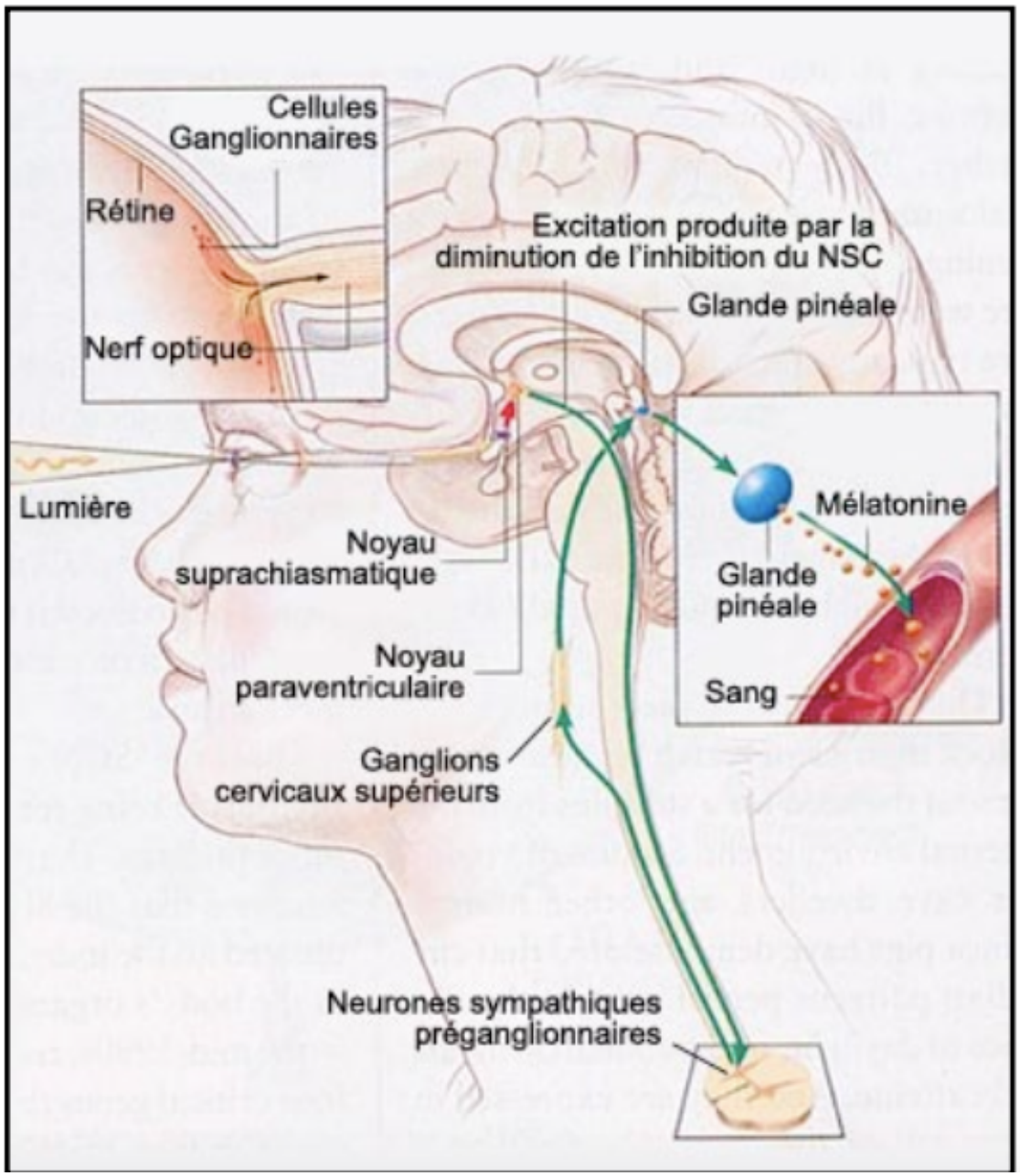
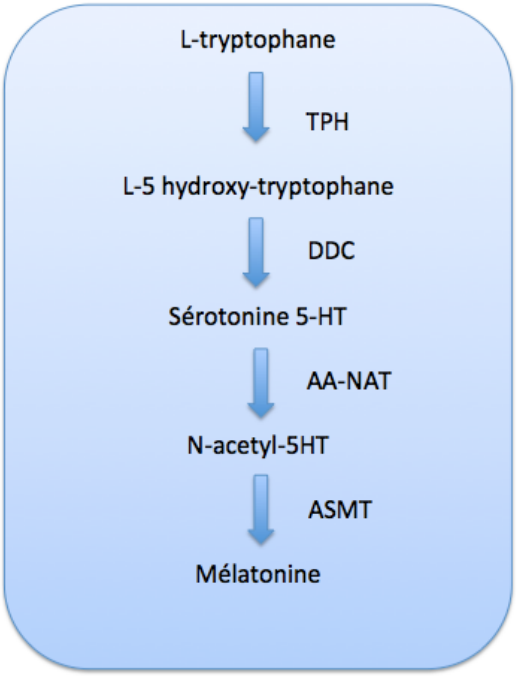


Figure 5: trajet anatomique de la lumière à la glande pinéale

Le signal lumineux arrive sur les photorécepteurs de la rétine situés au niveau de la couche nucléaire externe (figure 5 ci-dessus). Il ne s'agit ni de cônes ni de bâtonnets (qui servent à la vision) mais de cellules spécialisées qui se trouvent disséminées parmi les cellules ganglionnaires. Ces cellules de la couche ganglionnaire contiennent un photopigment dénommé mélanopsine et sont dépolarisés par la lumière (46). Elles permettent la transformation du signal lumineux en signal électrique qui suit le tractus rétino-hypothalamique. Les potentiels d'action arrivent alors aux NSC puis aux noyaux paraventriculaires (NPV) de l'hypothalamus antérieur. Les neurones du NPV se projettent sur la corne latérale de la moelle épinière et font synapses avec les neurones sympathiques pré-ganglionnaires de la zone intermédio-latérale de la moelle thoracique. Ceux-ci se projettent alors sur les ganglions cervicaux supérieurs dont les fibres noradrénergiques sympathiques post-ganglionnaires se projettent ensuite dans la glande pinéale (signifie en forme de pignon de pin) (64).

4.3.3.2 Synthèse de la mélatonine et régulation

Synthèse de la mélatonine



Légende :

TPH : tryptophane hydroxylase
DDC : 5-http décarboxylase
AANAT : arylalkylamine N-acétyl transférase
ASMT : acétylsérotonine méthyltransferase

Figure 6 : Voie de synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale

Pendant la nuit, la noradrénaline est libérée des terminaisons nerveuses sympathiques des ganglions cervicaux supérieurs se projetant sur les pinéalocytes. La noradrénaline stimule les récepteurs adrénergiques post synaptiques α1 et β2 sur les pinéalocytes déclenchant une forte augmentation intracellulaire d'adénosine mono-phosphate (AMPc). Cette augmentation d'AMPc active une enzyme la sérotonine N-acétyltransférase connue aussi sous le nom de Arylakylamine N-acétyltransférase (AA-NAT).

La sérotonine, issue du tryptophane via l'action de deux enzymes la tryptophane hydroxylase (TPH) et la 5 http-decarboxylase (DDC), est ensuite acétylée pour former de la N-acétyl-sérotonine grâce à l'AA-NAT (figure 6). La N-acetylserotonine est ensuite méthylée par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) appelée aussi l'Acétyle Sérotonine-Methyl-Transférase (ASMT) pour former la mélatonine (figure 6).

La mélatonine est ainsi synthétisée dans les pinéalocytes à partir de la sérotonine. Une fois formée, la mélatonine n'est pas stockée à l'intérieur de la glande pinéale mais diffuse dans le sang et le liquide céphalorachidien (65).

1. **<u>Régulation de la synthèse de la mélatonine</u>**

Il existe deux mécanismes principaux de régulation de la synthèse de la mélatonine :

i. L'afférence noradrénergique, dont l'activité rythmique est contrôlée par l'horloge centrale et qui correspond à la voie de régulation principale de la synthèse de la mélatonine. Elle permet la régulation de l'activité de l'AA-NAT et de l'ASMT.

   L'activité de la l'AA-NAT augmente la nuit et diminue le jour contrairement à l'ASMT qui présente une activité plus stable pendant le nycthémère.

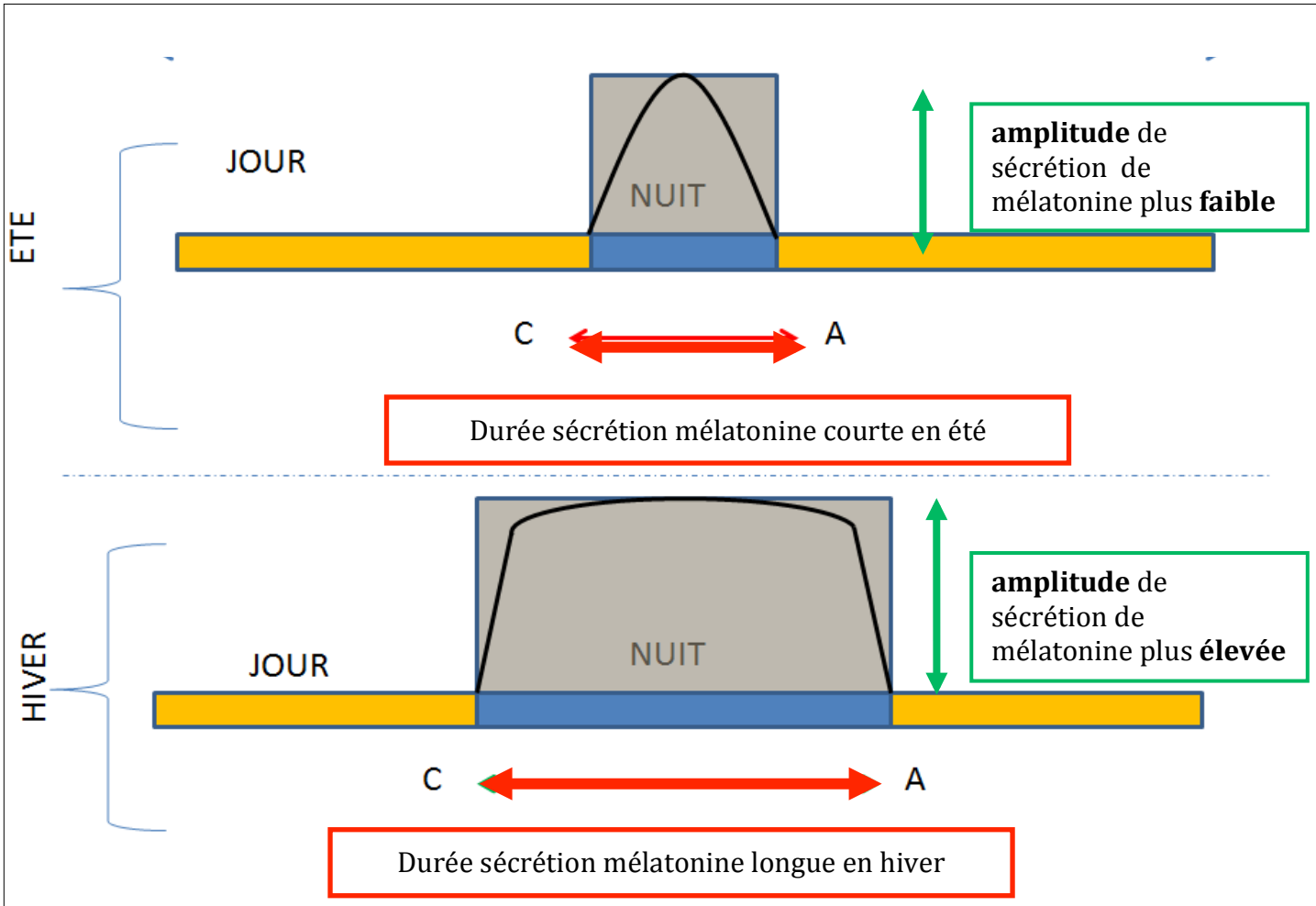
   Lors de l'exposition à la lumière, la diminution du taux d'AA-NAT induit une diminution de synthèse et donc de sécrétion de mélatonine. Lors d'une longue photopériode, le crépuscule retardé entraîne plus tardivement l'augmentation d'AA-NAT dans la nuit et l'aube avancé induit plus précocement la diminution d'AA-NAT, entrainant une durée de

sécrétion de mélatonine plus courte pendant les nuits d'été et inversement plus longue pendant les nuits d'hiver (40). La mélatonine sert ainsi de signal transmettant des informations concernant l'heure du jour et la longueur du jour.

L'activité de l'ASMT est également régulée tous les soirs par l'afférence noradrénergique, mais contrairement à l'AA-NAT, sa régulation se fait sur le long terme en raison de la stabilité dans le temps beaucoup plus élevée (demi-vie de plus de 24h) par rapport à l'AA-NAT (demi-vie de 3 à 5 min). Même si les mécanismes impliqués dans la régulation photopériodique de l'ASMT sont mal connus, les études montrent que l'activité de l'ASMT présente aussi une variation photopériodique dans la glande pinéale avec une activité plus élevée pendant les nuits d'hiver plus longues. Cette enzyme constitue un paramètre important dans la transmission de l'information photopériodique. En effet au cours de la journée l'activité de l'AA-NAT est inférieure à l'activité de l'ASMT; l'AANAT est le facteur limitant de la synthèse de mélatonine. Cependant pendant la nuit, l'activité de l'ASMT est inférieure à l'activité de l'AA-NAT et devient ainsi l'enzyme limitante. Par conséquent toute variation de l'activité de nuit de l'ASMT module le taux de synthèse de la mélatonine et la variation photopériodique de l'activité de l'ASMT entraîne la variation photopériodique de l'amplitude du pic de sécrétion de la mélatonine.

Ainsi l'AA-NAT et l'ASMT sont impliquées dans la régulation de la synthèse la mélatonine mais ont des fonctions différentes: l'AA-NAT en initiant et en interrompant la synthèse de la mélatonine induit des variations photopériodiques de la durée de sécrétion mélatonine alors que l'ASMT joue sur les variations photopériodiques de l'amplitude de cette synthèse nocturne de mélatonine (63). Ces variations photopériodiques sont représentées ci-dessous dans la figure 7.

ii. Outre l'afférence noradrénergique, beaucoup de neuropeptides semblent également contribuer à la régulation de la synthèse de la mélatonine en modulant les effets de la noradrénaline sur la glande pinéale. Les neuropeptides, tels que le VIP et le neuropeptide Y, semblent potentialiser les effets de la noradrénaline (63).



Légende :

NSC Noyaux supra chiasmatiques

NVP noyaux paraventriculairex

NSPG noyaux sympathiques préganglionnaires

GCS : Ganglions cervicaux supérieurs

courbe sécrétion mélatonine

Figure 7: Rythmicité saisonnière de la sécrétion de la mélatonine: adaptation de sa synthèse à la photopériode (longueur des heures lumineuses par rapport aux heures sombres sur une période de 24h)

4.3.3.3 Récepteurs de la mélatonine

La mélatonine diffuse à travers les membranes biologiques avec facilité, et exerce ses actions dans presque toutes les cellules de l'organisme. Ses effets sont médiés par des récepteurs spécifiques. La mélatonine est impliquée dans diverses fonctions physiologiques, tels que la propension au sommeil, le contrôle des rythmes et de l'alternance éveil/sommeil, la régulation de la pression artérielle, la régulation du rythme circadien, les fonctions de la rétine, la détoxification des radicaux libres, le contrôle de la croissance tumorale, la protection des os, la régulation de la sécrétion de bicarbonate dans le tractus gastro-intestinal mais également la régulation des rythmes biologiques circadiens et saisonniers (63, 64).

Chez les mammifères, la mélatonine se lie aux récepteurs membranaires mélatoninergiques 1 et 2 (MT1 et MT2). Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G (64). Ces récepteurs sont exprimés au niveau central mais sont également exprimés dans les organes et les cellules périphériques. Au niveau central, les récepteurs MT1 sont présents dans les NSC, la région pré-mamillaire, le NPV, le cortex cérébelleux, l'hippocampe et l'ensemble du néocortex. Les récepteurs MT2 sont localisés principalement dans les NSC et dans l'hippocampe. La mélatonine parvient à ces sites de fixation par 2 voies : la voie sanguine et la voie du LCR (66). Au niveau périphérique, les récepteurs MT1 sont majoritairement présents dans la pars tuberalis de l'hypophyse et dans le rein, les récepteurs MT2 sont localisés dans la rétine (63, 64).

4.3.3.4 Rôle de la mélatonine dans la régulation des rythmes biologiques.

La mélatonine a non seulement un rythme circadien de sécrétion mais également **un rythme saisonnier de sécrétion**. Chez les mammifères, la production nocturne (circadienne et saisonnière) de mélatonine est principalement en lien avec l'horloge centrale, située dans les NSC de l'hypothalamus, qui contrôle la libération de noradrénaline des afférences sympathiques pinéales denses. En effet, comme nous l'avons vu précédemment la concentration circulante de mélatonine augmente avant le coucher, reste élevée pendant le sommeil nocturne, et diminue rapidement dans le temps de l'éveil et reste à proximité au-dessous du seuil de détection pendant

la journée. Sa durée de sécrétion reflète la longueur de la période obscure. Par ailleurs, son amplitude de sécrétion augmente pendant les longues nuits d'hiver. Sa sécrétion est ainsi en lien avec la photopériode (40). La durée du pic de sécrétion nocturne et l'amplitude du pic sont deux paramètres importants dans la transmission des informations photopériodiques de l'environnement au corps (63).

Les NSC expriment en retour des récepteurs de la mélatonine. La mélatonine a un système de rétroaction sur l'horloge moléculaire. Il s'agit d'un synchroniseur endogène (zeitgeber interne) qui stabilise les rythmes biologiques (65). Il s'agit d'un agent chronobiotique (substance qui ajuste les oscillations de l'horloge centrale biologique). La première preuve : l'apport de 2 mg de mélatonine a permis une avance endogène du rythme circadien et une production d'un endormissement plus précoce. Elle peut médier un décalage de phase au niveau de l'horloge centrale moléculaire (une avance de phase en fin de journée, un retard de phase dans la nuit). Cet effet chronobiotique de la mélatonine est attribué à son action sur les récepteurs MT1 situés sur les NSC. La mélatonine a une influence directe sur l'activité électrique et métabolique des NSC (figure 8). La pinéalectomie a des effets d'ailleurs sur la rythmicité circadienne (40).

D'autres études ont montré que l'apport exogène de mélatonine change la phase (i.e. le temps) des rythmes du corps (sommeil, température, mélatonine endogène, cortisol) (67, 68). Au niveau intracellulaire, la mélatonine influence l'expression rythmique des gènes de l'horloge ; la tombée de la nuit et la levée du jour modulent l'expression des gènes de l'horloge. La mélatonine interagit avec les gènes de l'horloge pour transmettre le signal de lumière aux tissus. L'apparition de la sécrétion de la mélatonine à la tombée de la nuit induise l'expression de CRY 1. Le signal de fin de sécrétion de la mélatonine à l'aube induit l'expression de PER 1. Les changements photopériodiques de la durée de sécrétion de mélatonine induit un changement dans les pics d'expression de ces deux gènes. Les modifications de sécrétion de la mélatonine liées au changement photopériodique induit des changements d'expression des gènes de l'horloge (64). La mélatonine est ainsi le transducteur biochimique de l'information photopériodique à toutes les autres cellules du corps, y compris aux neurones des NSC. En effet la mélatonine est un donneur de temps interne en signalant l'heure de la journée et en indiquant les variations saisonnières (11).

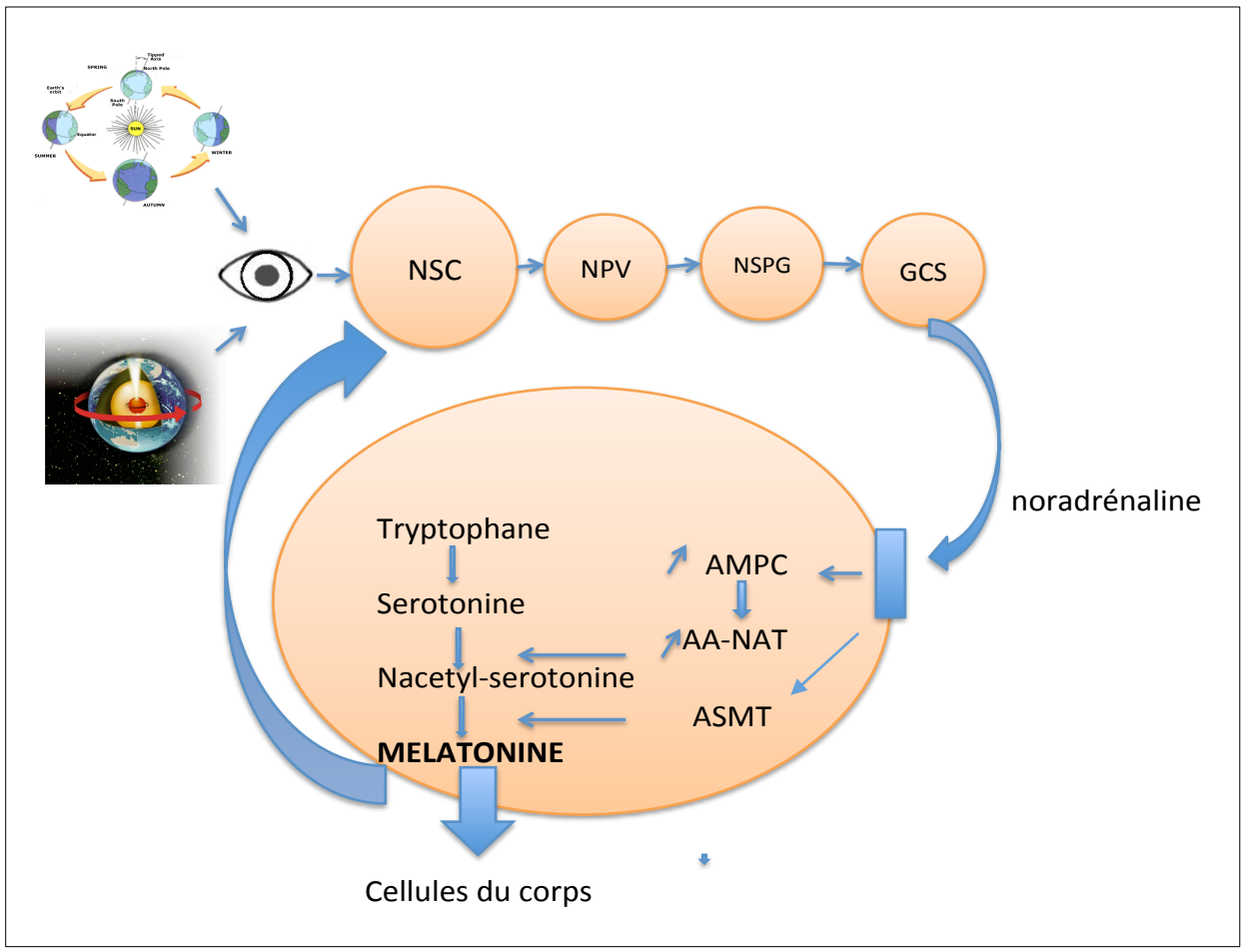


Figure 8 : Entraînement de l'horloge centrale par les saisons et le cycle lumière/obscurité et schématisation de l'interaction entre noyaux supra-chiamatiques et glande pinéale (chaîne de synthèse de la mélatonine à partir du tryptophane transformé en sérotonine puis en mélatonine).

Le schéma ci-après est un schéma global récapitulatif de la voie de régulation de la sécrétion saisonnière de la mélatonine et de son entraînement de l'horloge centrale :

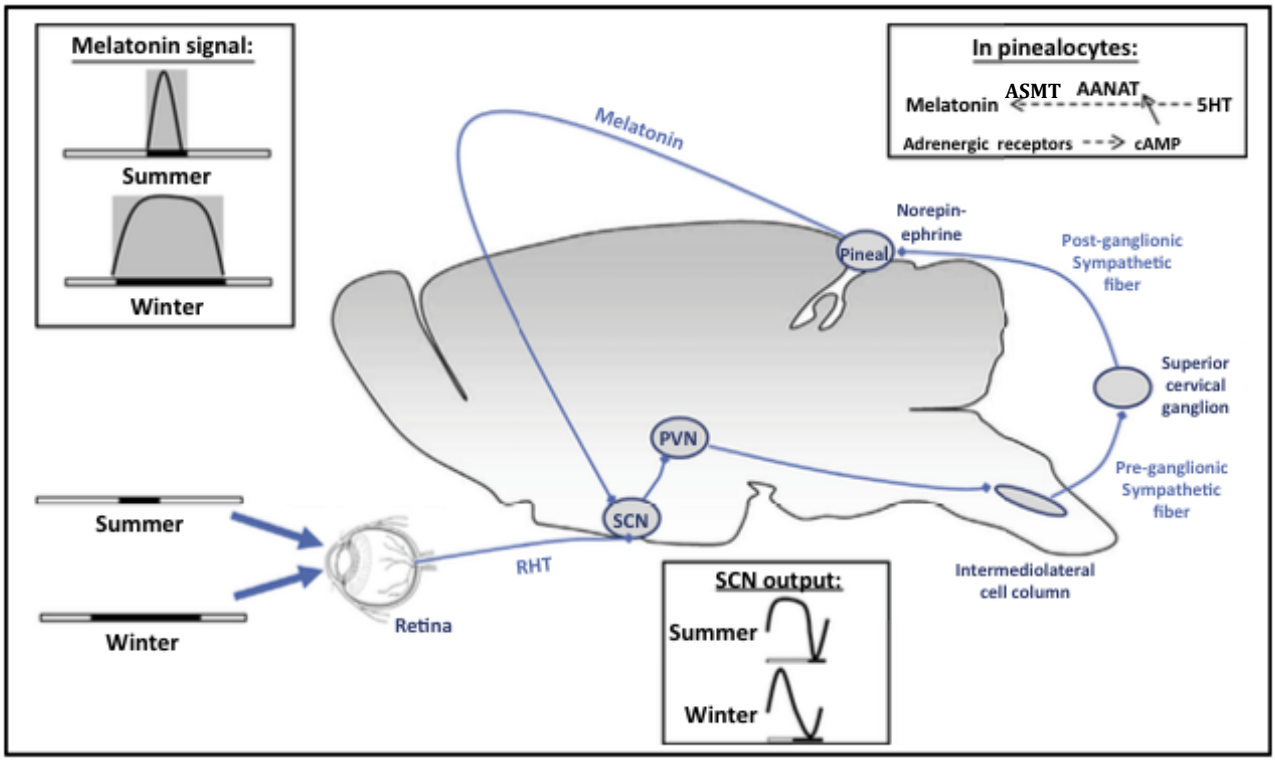


Figure 9 : Schéma de la voie de régulation de la sécrétion saisonnière de la mélatonine :

La lumière synchronise l'horloge principale avec le cycle jour-nuit, et les informations photiques reçues par la rétine atteignent les noyaux suprachiasmatiques (NSC) via le tractus rétinohypothalamique (RHT). La photopériode influe sur l'activité électrique, biologique et moléculaire des NSC (plasticité), ce qui permet aux NSC de coder pendant de longs jours d'été et de courts jours d'hiver. Cette information photopériodique est ensuite transmise des NSC à la glande pinéale via une voie efférente polysynaptique qui se déplace à travers le noyau paraventriculaire (PVN) vers la colonne de cellules intermédiaires latérales de la moelle épinière thoracique, vers le ganglion cervical supérieur et enfin aux fibres post-ganglionnaires sympathiques qui innervent la glande pinéale. La noradrénaline est libérée de ces terminaisons nerveuses sympathiques la nuit, stimulant les récepteurs post-synaptiques α1 et β2 adrénergiques sur les pinéalocytes, ce qui entraîne une forte augmentation des taux intracellulaires d'AMPc. Cette augmentation de l'AMPc active l'AA-NAT. Les niveaux oscillants de l'AA-NAT activée entraînent la synthèse rythmique et la sécrétion de la mélatonine. Pendant les courtes nuits d'été

(c'est-à-dire une longue photopériode), le signal de la mélatonine nocturne est comprimé temporellement; en revanche, le signal est relativement prolongé pendant de longues nuits d'hiver (c'est-à-dire une photopériode courte). La photopériode induit également des changements dans l'amplitude de sécrétion de la mélatonine par l'intermédiaire de l'ASMT. Ces changements induits par la photopériode dans la sécrétion de la mélatonine ont de grands effets sur la physiologie et le comportement saisonniers.

4.4 Conclusion chapitre Physiologie des rythmes saisonniers

Dans ce chapitre, nous avons décrit l'ensemble des mécanismes physiologiques permettant à l'organisme de s'adapter à la photopériode saisonnière.

Ce chapitre a permis de mettre l'accent sur le fait qu'il existe une unique horloge biologique dont la plasticité moléculaire et électrophysiologique permet l'adaptation aux zeitgebers photiques (cycle lumière obscurité, cycle de la longueur des heures du jour par rapport aux heures sombres). Par ailleurs, ce chapitre souligne également le fait que la photopériode est un synchronisateur puissant des changements saisonniers via la mélatonine qui est l'hormone centrale d'adaptation à l'effet des saisons, en lien direct avec la photopériode. En effet, sa sécrétion est en lien avec la photopériode (40), sa durée de sécrétion reflète la longueur de la période obscure et son amplitude augmente pendant les longues nuits d'hiver. En cela, elle devient un zeitgeber non photique puissant dans l'adaptation aux saisons et induit secondairement des changements d'expression des gènes de l'horloge (64). La mélatonine devient ainsi le transducteur biochimique de l'information photopériodique à toutes les autres cellules du corps y compris aux neurones des NSC. **La mélatonine représente donc un donneur de temps interne en signalant l'heure de la journée et les variations saisonnières.**

Enfin l'adaptation aux autres zeitgebers non photiques tels que l'humidité, la température ou la pression atmosphérique, sont peu étudiés chez l'animal et chez l'homme. Pourtant ces variables climatiques jouent certainement un rôle majeur dans l'adaptation de l'organisme aux saisons puisque nous l'avons vu précédemment l'influence du climat sur les troubles de l'humeur saisonniers est discuté. Cependant comme on le verra dans le chapitre ci-dessous Physiopathogie des Troubles bipolaires de caractéristique saisonnière, la lumière reste le facteur environnemental clé dans l'adaptation de l'organisme aux saisons.

5 Physiopathologie des Troubles bipolaires de caractéristique saisonnière : synthèse des données scientifiques.

Depuis une vingtaine d'années, nombreux chercheurs et cliniciens se sont intéressés aux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la saisonnalité des troubles de l'humeur, et notamment aux TAS. Certaines études ont mis l'accent davantage sur les facteurs chronobiologiques (l'horloge biologique impliquant l'horloge centrale, la mélatonine et les mécanismes photopériodiques, dont l'une des fonctions importantes est de coder des signaux lumineux saisonniers et initier des réponses saisonnières), d'autres ont plus évalué les processus cérébraux qui pourraient jouer un rôle dans la vulnérabilité saisonnière en mettant l'accent sur les principaux neurotransmetteurs du cerveau comme la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine (69). Les paragraphes qui suivent résument ainsi les données scientifiques actuelles sur les mécanismes chronobiologiques et les processus cérébraux du trouble affectif saisonnier qui atteint des patients souffrant de troubles unipolaires et bipolaires, puis plus spécifiquement les données actuelles sur la physiopathologie du Trouble Bipolaire avec caractéristique saisonnière. Nous verrons alors qu'il existe très peu de littérature spécifique sur la physiopathologie de l'effet des saisons dans les TB. Suite à cela, nous verrons les différents mécanismes génétiques qui sous-tendent ces facteurs de vulnérabilité. L'ensemble de ces données inciterons à envisager la saisonnalité dans les troubles de l'humeur comme un trouble complexe qui résulte de l'interaction de plusieurs facteurs de vulnérabilité agissant aux niveaux de l'horloge biologique et du système monoaminergique (8).

5.1 Synthèse des données scientifiques actuelles chez les sujets sains et avec TAS.

Le trouble affectif saisonnier (TAS) est la tendance saisonnière des épisodes dépressifs caractérisés récurrents à se produire lors d'une même période de l'année, le plus souvent pendant

l' automne ou l'hiver avec une rémission spontanée au printemps ou en été (21) Ce trouble est une maladie chronique, invalidante, et sévère avec un risque de récidive élevé chaque année à la même période. Sa prévalence varie entre 0,4% et 16% dans la population générale selon la latitude, l'âge, le sexe et la méthode de mesure utilisée (29, 70). Les trois quarts des personnes concernées sont des femmes et plus la latitude est élevée, plus la prévalence est élevée. En effet beaucoup de personnes dans les latitudes nordiques souffrent de troubles affectifs saisonniers (TAS), probablement en réaction à la réduction de la lumière du soleil. Cette maladie a beaucoup intéressé les chercheurs car son risque de récidive est élevé (environ 2/3 des patients avec TAS sont confrontés à la récurrence des épisodes dépressifs l'hiver) et ce trouble ne se résout que chez 14 à 18% des patients. Par ailleurs, 22% à 42% des patients continuent à souffrir du TAS dans les 5 à 17 ans suivant le diagnostic initial, et 33% à 44% développent un schéma non saisonnier dans les épisodes ultérieurs (71).

5.1.2 Horloge biologique

La rythmicité saisonnière inhérente des épisodes dépressifs et la sensibilité des patients aux conditions environnementales lumineuses avec un taux du TAS plus élevé à des latitudes élevées, suggèrent une implication d'une privation de lumière pendant les courtes journées d'automne et d'hiver dans la genèse du TAS. Les recherches sur l'origine du TAS se sont ainsi focalisées sur les mécanismes chronobiologiques c'est à dire le rôle de l'horloge biologique avec son adaptation à la photopériode (longueur des heures sombres par rapport aux heures lumineuses sur une période de 24h) dans la pathogénie du TAS (72).

i. Hypothèse du retard de phase dans le TAS

L'hypothèse du retard de phase suppose que le trouble de l'humeur saisonnier soit lié au retard de certains rythmes circadiens internes par rapport à l'horloge externe. Lewy est un des premiers scientifiques à avoir suggéré l'implication d'un retard de phase des rythmes circadiens (tel que un retard de phase dans la sécrétion de la mélatonine) bouleversant leur synchronisation aux donneurs de temps (tel que la longueur du jour) (73). Plusieurs études ont observé un retard de

phase dans les rythmes circadiens chez les patients souffrant de TAS (comparativement aux témoins) par la mesure de la Dim Light Melatonine Onset (DLMO) (73, 74). La DMLO mesure le début de sécrétion endogène vespérale de la mélatonine par la glande pinéale en condition expérimentale de lumière faible (sujets placés 3h en lumière très faible <50 lux). Il s'agit d'un marqueur de cyclicité circadienne qui reflète la phase du rythme circadien. Une autre étude chez 68 patients avec TAS a constaté que 71% présentent un retard de phase, tandis que 29% présentent une avance de phase (75) suggérant plus globalement l'implication d'un décalage de phase dans la genèse du TAS.

Après ces découvertes, plusieurs voies thérapeutiques ont été étudiées :

-la photothérapie ou la luminothérapie dans l'hypothèse d'un décalage de phase en lien avec une diminution de l'exposition à la lumière. La photothérapie exercerait son effet en corrigeant ce retard et par voie de conséquence synchroniserait les rythmes circadiens entre eux (76, 77)

-l'administration de la mélatonine comme hormone de régulation des rythmes circadiens (agissant ainsi sur la phase) et impliqué dans la régulation du sommeil (78, 79).

Deux méta-analyses (80, 81) ont montré que la luminothérapie le matin permet une avance de phase de la DMLO et que chez les patients avec TAS, elle a un effet antidépresseur corrélé au degré d'avance de phase induite. Terman a pu en effet corréler l'amplitude de l'avance de phase (mesurée par la différence d'horaire de la DLMO avant et après traitement) induite par la photothérapie avec le bénéfice thérapeutique mesuré sur les échelles d'évaluation des symptômes dépressifs (80). Un traitement par mélatonine a aussi montré une efficacité dans le TAS corrélée à l'avance de phase induite chez des patients qui avaient un retard de phase initial (75). Dans cette dernière étude, Lewy montre aussi que même aux faibles doses physiologiques, la mélatonine peut causer des avances ou des retards de phase selon le moment auquel elle est administrée (75).

Depuis ces premières études, d'autres auteurs ont souligné l'association des troubles de l'humeur et notamment du TAS avec la perturbation des rythmes circadiens et du cycle veille-sommeil (82-84) et beaucoup d'études ont regardé les effets de la manipulation des rythmes circadiens par la luminothérapie ou la mélatonine dans le traitement du TAS et ont pu confirmer

leur efficacité. En effet le TAS peut être traité en allongeant la période d'exposition à la lumière chaque jour avec la lumière à spectre large (la lumière resynchronise la phase des rythmes circadiens en permettant une avance de phase) (76, 77, 85) ou en donnant des petites doses quotidiennes de mélatonine pour entraîner les rythmes circadiens (75, 86)

ii. Hypothèse de l'implication de l'amplitude et de la durée de sécrétion de la Mélatonine

D'autres auteurs tels que Rosenthal se sont aussi intéressés à la sécrétion de la mélatonine et de sa potentielle implication dans l'étiopathogénie du TAS, la mélatonine étant l'hormone signalant par une modification de son amplitude et de sa durée de sécrétion les changements de photopériode induite par les saisons (21). A l'heure actuelle, la plupart des études ont comparé les rythmes de sécrétion de mélatonine des patients avec TAS et ceux de sujets contrôles. Ces études indiquent que les patients avec TAS ont des fluctuations saisonnières de leur sécrétion de mélatonine plus importante que les sujets sans TAS (87), (88, 89).

5.1.3 Systèmes monoaminergiques: rôle des neurotransmetteurs

5.1.3.1 La sérotonine

La plupart des recherches dans les troubles de l'humeur saisonniers ont porté sur le système sérotoninergique car la sérotonine est d'une part un neurotransmetteur ayant le plus clairement un rythme saisonnier dans son métabolisme et sa disponibilité (90) avec une diminution pendant l'hiver. D'autre part il s'agit du neurotransmetteur ayant la plus forte influence sur le fonctionnement de l'horloge biologique impliquée comme on l'a vu précédemment dans la saisonnalité et que cette influence est réciproque (69).

i. Rythmicité saisonnière de la neurotransmission sérotoninergique chez les sujets sains.

L'activité sérotoninergique est influencée par l'exposition à la lumière et les saisons. En effet, les concentrations dans le liquide céphalorachidien (LCR) et plasmatiques de sérotonine (5HT) et de

son précurseur, le Tryptophane, un acide aminé essentiel, varient selon les saisons (91): dans leur étude, Lambert et collaborateurs montrent d'une part un turnover de la production de sérotonine dans le cerveau modulé par les saisons et d'autre part une production de sérotonine par le cerveau directement reliée à la lumière blanche du soleil avec une quantité augmentant rapidement avec la luminosité (turnover affecté par le changement de luminosité quelque soit le mois de l'année avec des valeurs plus élevées sur les beaux jours que les jours ternes). Cette étude corrobore celle de Carlson et collaborateurs (90) qui rapporte des variations saisonnières de la concentration de 5HT dans l'hypothalamus en post mortem d'un groupe de sujets sains, avec une concentration de 5HT la plus basse l'hiver (décembre-janvier) et une augmentation graduelle pendant le printemps et l'été avec un pic à l'automne.

Par ailleurs, la disponibilité du site de liaison du transporteur de la recapture de la sérotonine (SERT) à travers les saisons dans différentes régions du cerveau de sujets sains a également été étudiée à travers des études par SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). En effet, compte tenu de son rôle important dans la neurotransmission sérotoninergique (recapture de la sérotonine au niveau pré-synaptique) et des variations saisonnières des concentrations cérébrales de sérotonine et d'autres marqueurs sérotoninergiques à travers les saisons, il a été supposé qu'il existe aussi une variation saisonnière du transporteur de la recapture de la sérotonine (SERT). Les études ont montré que la densité du SERT et l'affinité de la sérotonine au SERT étaient plus élevées en automne et en hiver comparativement au printemps et à l'été. La fluctuation saisonnière de la concentration de la sérotonine serait ainsi en lien avec la fluctuation de son lien au SERT à travers les saisons (92) .

L'ensemble de ces résultats sur les fluctuations saisonnières de la sérotonine, de ses catabolites, de ses récepteurs, et de son transporteur, a été retrouvé dans des études portant sur des sujets sains (18). Ainsi, 25% des individus sains expérimentent des changements saisonniers dans leur humeur et leur comportement l'hiver avec un impact quotidien sur leur qualité de vie (18). C'est pourquoi beaucoup d'auteurs se sont intéressés à la saisonnalité des monoamines et ont trouvé, comme nous l'avons vu précédemment, des preuves évidentes de changements saisonniers des biomarqueurs centraux associés à la régulation de l'humeur (tels que la réduction du récepteur 5HT1A dans les régions limbiques en hiver, l'altération du turnover sérotoninergique dans tout

le cerveau en hiver et une concentration plus élevé du SERT en hiver par rapport au printemps /été)(91-93).

ii. Rythmicité saisonnière de la neurotransmission sérotoninergique chez sujets avec TAS et implication dans la physiopathologie du TAS.

Plus récemment, des recherches ont porté sur les fluctuations de la densité et de l'affinité au transporteur de la recapture de la sérotonine (SERT) dans le TAS par SPECT et ont découvert des fluctuations saisonnières de plus grande amplitude du SERT chez les sujets avec TAS comparativement aux sujets sains dans toutes les régions du cerveau (y compris dans les régions ayant un rôle clé dans la régulation de l'humeur tel que le Cortex Cingulaire Antérieur (CCA) et le traitement cognitif des émotions Cortex Préfrontal (CPF)) (94). Le SERT devenant ainsi le principal biomarqueur central identifié dans la pathologie du TAS. Une étude toute récente a montré une réduction significative de la disponibilité du SERT dans certaines régions du cerveau (tels que le Cortex Cingulaire Antérieur (CCA), le Cortex préfrontal (CPF)), après 2 semaines de traitement par luminothérapie associée à une réduction des symptômes dépressifs chez des patients avec TAS suggérant que l'effet de la luminothérapie passerait par une diminution de la liaison de la sérotonine au SERT et ainsi une augmentation de la concentration de sérotonine extracellulaire (70).

Cette étude met l'accent sur le fait qu'il est ainsi possible que la lumière participe à la fluctuation saisonnière de la liaison de la sérotonine au transporteur de la recapture de la sérotonine, autrement dit que la sécrétion de sérotonine soit modulée par la lumière. Ils montrent également que chez les patients avec TAS, les symptômes dépressifs pourraient être en lien avec un taux extracellulaire de sérotonine diminué lié à une augmentation de la liaison de la sérotonine au transporteur de recapture de la sérotonine via la diminution d'exposition à la lumière l'hiver.

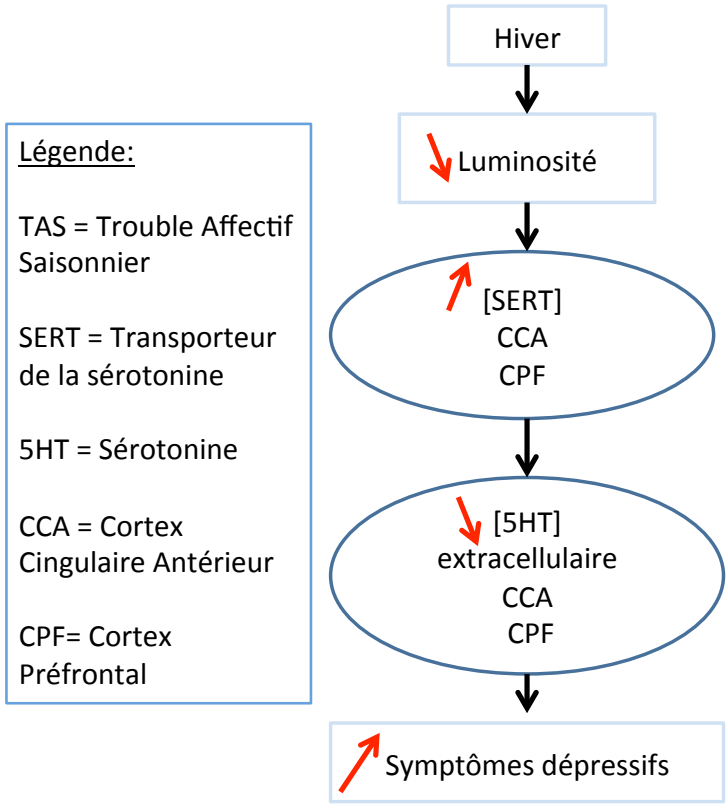


Figure 10 : Rythmicité saisonnière. Effet d'une diminution de la photopériode sur la neurotransmission sérotoninergique des patients avec TAS

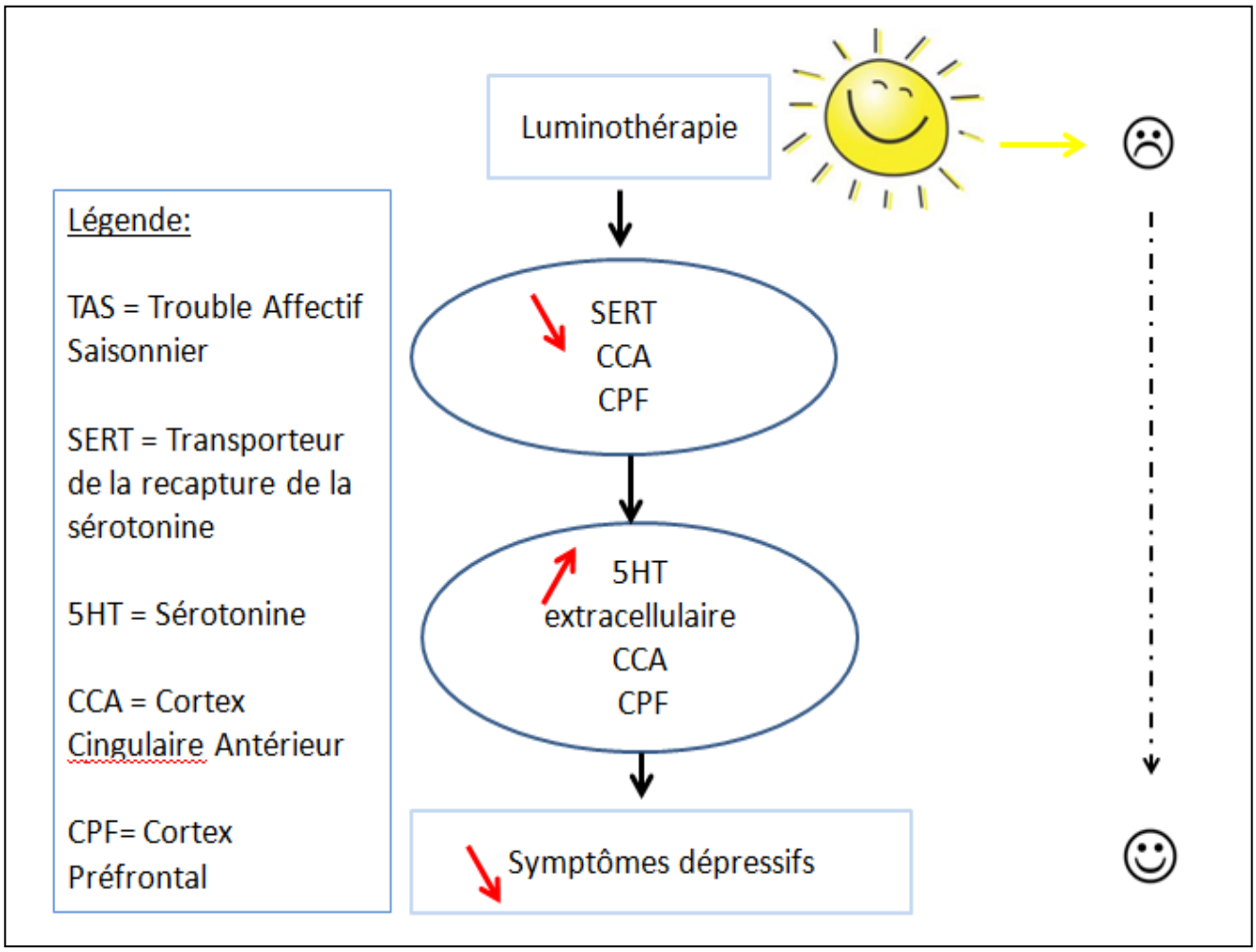


Figure 11 : Mécanisme d'action de la luminothérapie chez les patients avec TAS.

En revanche, la compréhension des mécanismes sous-jacent à la réduction du lien de la sérotonine au SERT suite à la luminothérapie n'a pas été encore approfondie. Une explication possible est que la lumière induit une signalisation directe entre la rétine et le noyau dorsal du raphé dorsal et aussi, une signalisation indirecte, par le noyau suprachiasmatique aux noyaux médians du raphé. À son tour, cette signalisation aux noyaux médians du raphé peut moduler le déclenchement de neurones sérotoninergiques efférents dans ces structures pour diminuer les niveaux de SERT dans les régions du cerveau sous-corticales et corticales.

5.1.3.2 Les catécholamines

5.1.3.2.1 La dopamine

La dopamine jouerait également un rôle dans la physiopathologie des troubles de l'humeur saisonniers. En effet, la dopamine joue un rôle clé non seulement au niveau cérébral par exemple dans la régulation du cycle veille/sommeil (95) mais encore dans l'adaptation aux cycles lumière/ obscurité au niveau des photorécepteurs de la rétine (96).

TAS et dopamine

Des anomalies rétiniennes à l'électrorétinogramme ont pu être observées pendant la phase dépressive en automne/hiver chez les sujets avec TAS par rapport aux sujets sains. Après 4 semaines de luminothérapie, cet examen se normalisait (97).

D'autres études ont suggéré l'implication du système dopaminergique cérébral dans le TAS. Ainsi, il a pu être observé une réduction de la disponibilité du transporteur de la dopamine dans le TAS (98). Par ailleurs, la photothérapie semble restaurer la fonction du SERT, et stimulerait aussi la production de dopamine au niveau de la rétine (99).

5.2 Synthèse des données scientifiques actuelles chez les sujets avec Troubles Bipolaires

5.2.1 Horloge biologique et troubles bipolaires

Lewy est un des premiers auteurs à avoir formulé l'hypothèse que les patients avec TB présentaient des perturbations de leurs rythmes biologiques. En effet en 1985, il émet l'hypothèse que le processus de suppression de la sécrétion de mélatonine par la lumière serait altéré chez les patients avec TB. Plus précisément, il suggère que les patients avec TB ont une suppression de la sécrétion de mélatonine pour des luminosités plus faibles que des sujets sans TB (100).

Dans son étude réalisée chez 4 patients avec TB et 6 volontaires sains, il trouve que chez les patients avec TB l'exposition à une fluorescence de 500 lux à 2 h du matin conduit à la diminution de 50% de la sécrétion de mélatonine alors que cette exposition n'a aucun effet chez les sujets contrôles (100). Une fluorescence à 1500 lux réduit complètement la sécrétion de mélatonine chez les patients à des concentrations observées pendant la journée soit moins de 10 pg/ml. En revanche, chez les sujets contrôles, une réduction de la mélatonine de 60 % est observée à cette même intensité. L'auteur conclut ainsi à une hypersensibilité de la sécrétion de la mélatonine en réponse à la lumière. Cette augmentation de réactivité à la lumière pourrait expliquer une augmentation de la vulnérabilité aux changements de saison chez les patients avec TB. Cette hypersensibilité aux stimuli externe est d'ailleurs souvent rapporté chez les patients avec TB (port de lunette de soleil à l'intérieur de la maison) et l'expérience réalisée par Lewy a été confirmée par une technique de potentiels évoqués visuel (101).

Par ailleurs de nombreuses perturbations des rythmes biologique ont été associés au TB aussi bien pendant les épisodes thymiques qu'en période de rémission (9). Les marqueurs circadiens principalement étudiés dans les TB sont les rythmes veille sommeil, les rythmes des sécrétions hormonales de la mélatonine (plasmatique, urinaire, salivaire) et du cortisol (plasmatique ou salivaire) et le rythme circadien de la température corporelle. Ces rythmes endogènes sont définit par différents marqueurs circadiens dont la phase, la période et l'amplitude de ces rythmes.

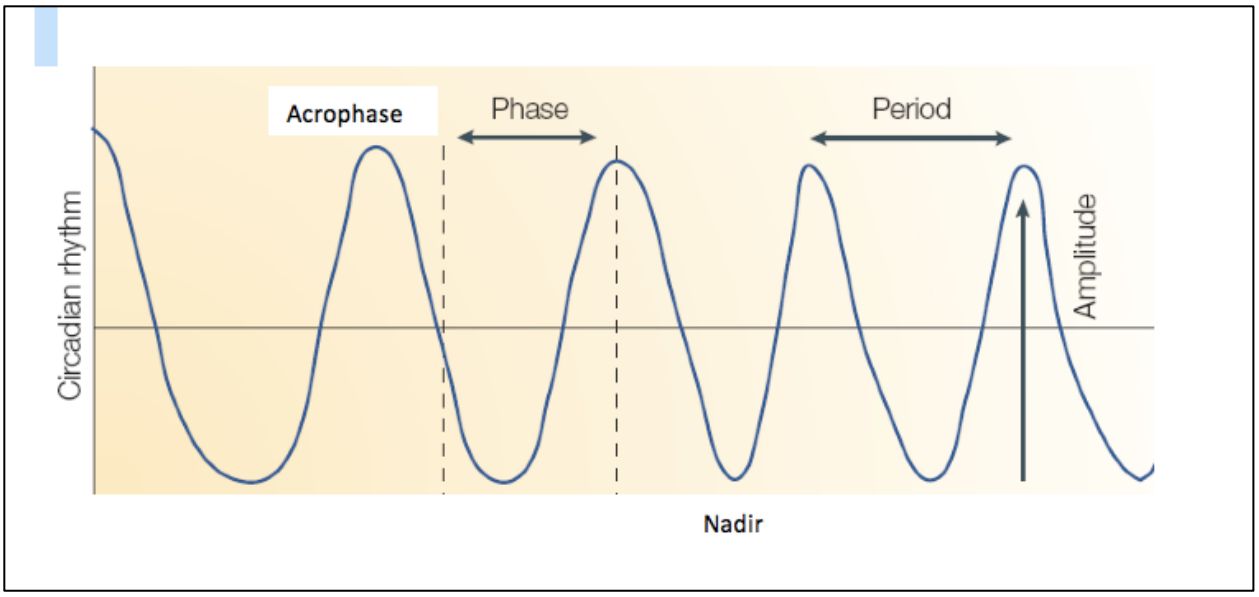


Figure 12 : Schéma de l'acrophase, du nadir, de la phase, de la période, de l'amplitude d'un rythme circadien (102)

i. Rythme veille sommeil

Le rythme veille/ sommeil représente un des principaux marqueurs des rythmes circadiens. Il est mesuré par différentes techniques telles que les agendas du sommeil, les questionnaires chrono typiques et l'actigraphie. Ces différentes techniques ont permis de mettre l'accent sur des variations circadiennes de matinalité-vespéralité, d'amplitude et de stabilité dans les TB. En effet, les patients avec TB comparativement à des sujets contrôles présentent une préférence de phase circadienne pour le soir (103, 104), une moins bonne amplitude de leur rythme circadien avec une sensibilité à la réduction du sommeil (avec un état plus léthargique suivant la réduction de sommeil ou languide) et une moins bonne stabilité de leur rythme circadien avec une difficulté à s'adapter aux changements de rythmes (rigide). En effet dans son étude, Carole Boudebesse et collaborateurs (103), comparant des patients avec TB en rémission et des contrôles sains, confirme des études antérieures (104, 105) qui montrent que les patients avec TB sont plus enclins à un chronotype vespéral grâce à l'utilisation d'un questionnaire de préférence de phase (le *Composite Scale of Morningness* CSM), et ont une typologie circadienne plus

languide et plus rigide évaluée grâce à un questionnaire le *Circadian Type Inventory* CTI . Ce questionnaire évalue les dimensions de stabilité des rythmes (flexibilité/rigidité) et d'amplitude des rythmes (langueur/ vigueur). Par ailleurs, des anomalies des cycles veille sommeil ont également été mis en évidence grâce à l'actigraphie, qui est un outil de mesure écologique et objectif de l'activité veille/sommeil. Ainsi, une méta-analyse récente portant sur 9 études comparant les paramètres actigraphiques du sommeil de 202 patients avec TB en rémission par rapport à 210 sujets contrôles sains montre des anomalies persistantes : une durée du sommeil plus longue, une latence d'endormissement plus longue, une efficacité du sommeil moins bonne, un réveil après le premier endormissement plus fréquent chez les patients avec TB comparativement aux contrôles (106). Par ailleurs, d'autres études, en plus des anomalies des paramètres basiques du sommeil (index de fragmentation du sommeil plus élevé…) mettent en évidence une plus grande variabilité des paramètres actigraphiques chez les patients avec TB témoignant d'une plus grande instabilité des rythmes circadiens(107). En effet ces études montrent une stabilité inter-quotidienne plus pauvre, et une variabilité dans l'heure du coucher, l'heure du réveil ou dans la durée et l'efficacité du sommeil(13).

ii. Marqueurs endogènes : Mélatonine, Cortisol, température corporelle

La Mélatonine

La synthèse de la mélatonine est hautement rythmique : elle présente normalement un taux très bas le jour, augmente progressivement après le début de nuit pour atteindre un pic entre 23h et 3h du matin puis chute rapidement après le début d'exposition à la lumière. Chez les patients avec TB en période de rémission, le rythme circadien de la sécrétion de la mélatonine est altéré. Les concentrations de mélatonine plasmatiques sont inférieures chez les patients avec TB comparativement à celles des sujets sains au cours de la nuit (que ce soit à l'état basal ou après l'exposition à 500 lux administré entre 2 et 4 h du matin). Ces altérations apparaissent indépendamment de l'état thymique du patient (108). Par ailleurs, le pic de sécrétion de la mélatonine est plus tardif en condition d'obscurité nocturne chez les patients avec TB comparativement aux sujets contrôles. Le pic de mélatonine est le meilleur indicateur des décalages de phase, il signe ainsi un retard de phase chez les patients avec TB (109) qu'on retrouve chez les patients atteints de TAS. Ce retard de phase est plus important chez les patients

avec TB que chez les patients avec trouble unipolaire (110). Enfin, plusieurs études confirment celle de Lewy qui rapporte que la diminution des concentrations plasmatiques nocturnes de mélatonine en réponse à la lumière sont deux fois plus importantes à la fois en phase aigu et en euthymie chez les patients comparativement à des témoins sains (111). La diminution de la concentration de mélatonine dans le sérum et l'hypersensibilité à la lumière sont ainsi proposées comme des marqueurs traits des TB. L'hypersensibilité constitue aussi un endophénotype du TB car il est fortement héritable (elle est retrouvée chez les apparentés sains de patients atteints de TB) et des études de jumeaux montrent que la suppression de mélatonine à 500 lux et la concentration de mélatonine ont une forte composante génétique (111).

Le cortisol

La sécrétion de cortisol suit aussi un cycle hautement rythmique sur 24h : le cortisol diminue progressivement le jour, atteint son nadir environ 2 h après le début du sommeil puis subit une augmentation aigue en seconde partie de nuit jusqu'à un maximum tôt le matin. Ce rythme est perturbé chez les patients avec TB comparativement aux contrôles : la cortisolémie est plus élevée pendant la nuit et son nadir est plus précoce (avance de phase) (8).

La température corporelle

La température corporelle suit aussi un rythme circadien fort : elle atteint son acrophase en soirée vers 17 heures, puis suit une diminution pendant la nuit et atteint son minimum tôt le matin vers 5 heures du matin (112). Les études des variations circadiennes de la température corporelle ciblant des patients souffrant avec TB sont peu nombreuses et sont en faveur de perturbations seulement en phase dépressive : la température corporelle nocturne serait augmentée et de phase légèrement avancée au cours d'un EDC chez les patients avec TB comparativement à des sujets sains et se normaliserait en phase de rémission (113).

En conclusion, ces anomalies de l'horloge interne biologique pourraient être à l'origine de l'incapacité de cette horloge à s'adapter aux modifications environnementales comme celles entraînées par les saisons.

5.2.2 Système monoaminergique : rôle des neurotransmetteurs

De nombreuses études ont montré que les anomalies du système sérotoninergiques (5-HT) sont aussi impliquées dans l'étiologie du trouble bipolaire (114). Mais à notre connaissance aucune étude n'a ciblé les TB avec caractéristiques saisonnières. Par exemple, aucune étude de neuroimagerie n'a ciblé l'évaluation de la densité du transporteur de recapture de la sérotonine (SERT) chez les patients avec TB et épisodes thymiques saisonniers. Ainsi, les recherches ont porté sur les fluctuations du transporteur de la recapture de la sérotonine dans les TB. En effet, plusieurs études ont utilisé la tomographie par émission de positons pour comparer la densité de ce transporteur chez des sujets déprimés souffrant de TB et chez des sujets sains mais ont trouvé des résultats incohérents. Certaines rapportent une liaison de la sérotonine avec le transporteur de sérotonine régionale altérée, mais ne s'accordent pas sur les régions du cerveau qui diffèrent et le sens de la différence de liaison par rapport aux volontaires sains (115, 116). Une autre étude sur les sujets avec TB en période aigue d'épisode dépressif majeur et sans médicament a signalé une hétérogénéité régionale, avec une liaison au transporteur plus élevée dans les régions corticales et sous-corticales et une liaison au transporteur plus faible dans le tronc cérébral, par rapport aux sujets sains (117). Enfin, une troisième étude de six sujets avec TB n'a trouvé aucune différence entre les sujets avec TB et les sujets contrôles (118). Ces résultats divergents peuvent résulter de facteurs méthodologiques, tels que l'utilisation de différents radioligands et des différentes méthodes de mesures pour estimer la densité du SERT ou l'affinité au SERT. Les sous-types de Troubles bipolaires ou l'état d'humeur peuvent aussi probablement être associés à une liaison différente entre la sérotonine et son transporteur dans les TB. Cette possibilité est suggérée par une étude SPECT de patients bipolaires euthymiques trouvant une liaison entre la sérotonine et son transporteur faible au milieu du cerveau chez les sujets bipolaires I comparativement aux sujets bipolaires II et aux sujets contrôles sains(119); cependant ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres études d'imagerie (116, 117). Néanmoins, il ressort de ces études qu'il ne faut pas oublier que les TB sont des maladies très hétérogènes et qu'il est important d'affiner le phénotype pour la recherche des biomarqueurs traits aux TB, dont le caractère saisonnier serait un phénotype d'intérêt.

Les fluctuations saisonnières des symptômes thymiques dans les TB sont de plus grande

amplitudes que ceux dans les TAS : en effet les TB présentent de plus grandes fluctuations saisonnières de leur humeur, de leur activité sociale, de leur poids, de leurs habitudes de sommeil, et de leur durée totale de sommeil que des patients avec trouble dépressif unipolaire avec ou sans caractère saisonnier. Par ailleurs, les TB avec caractéristiques saisonnières sont associées à des caractéristiques plus sévères. Les patients avec TB semblent ainsi plus particulièrement susceptibles aux perturbations des rythmes infradiens que les patients avec dépressions récurrentes saisonnières. Il serait ainsi intéressant d'étudier ce marqueur cérébral dans le groupe homogène de patients avec TB avec caractéristique saisonnière (versus sans caractéristique saisonnière) car des modifications de rythmicité saisonnière de ce neurotransmetteur pourraient certainement être impliqués dans la physiopathologie du trouble bipolaire avec caractéristiques saisonnières.

Concernant les autres monoamines (dopamine et noradrénaline), aucune étude ciblant les patients avec TB à caractéristique saisonnière n'a encore été réalisée. Cependant, ces systèmes lient des relations étroites avec l'horloge biologique et sont très certainement impliqués dans la physiopathologie de la vulnérabilité saisonnière dans le TB. Des études en la matière sont ainsi attendues.

5.2.3 Influence réciproque des systèmes monoaminergiques et l'horloge biologique

5.2.3.1 Influence réciproque du système sérotoninergique et l'horloge biologique (figure 13)

Les chapitres précédents ont montré que l'horloge biologique et le système sérotoninergique semblent contribuer tous deux dans la saisonnalité des troubles de l'humeur.
Ces réseaux de régulation du cerveau sont largement entrelacés sur le plan anatomique avec des connexions de circuits réciproques, et au niveau moléculaire avec l'expression d'éléments génétiques clés pour la signalisation sérotoninergique dans les neurones de l'horloge des NSC et l'expression des gènes de l'horloge clés dans les neurones sérotoninergiques. Ces liens

réciproques de la sérotonine et de l'horloge centrale ont probablement ainsi leur importance dans la pathologie des troubles de l'humeur saisonniers dont les TB avec caractéristiques saisonnières

Connexions neuro-anatomiques

L'horloge biologique et le système sérotoninergique sont largement liés à un niveau neuro-anatomique.

Pour rappel, le système sérotoninergique cérébral est composé de neurones sécrétant spécifiquement du 5HT, situés principalement dans le cerveau médian, et expriment un réseau de gènes codant pour des facteurs de transcription clés de la régulation de l'expression des gènes sérotoninergiques (69), des enzymes clés de la synthèse de la sérotonine comme la tryptophane hydroxylase (TPH2), des récepteurs spécifiques du 5-HT, et des transporteurs, tels que le transporteur de la recapture de la sérotonine (SERT).

Les liens neuroanatomiques entre le système sérotoninergique et l'horloge biologique se font à deux niveaux : au niveau de l'horloge centrale dans les NSC et au niveau de la glande pinéale

Les noyaux supra-chiasmatiques (NSC), dans lesquels se situe l'horloge centrale comme nous l'avons vu, contiennent un des plus denses plexus terminal sérotoninergique du cerveau : les NSC reçoivent une innervation sérotoninergique directement du noyau médian du raphé et indirectement du noyau dorsal du raphé par l'intermédiaire du feuillet inter-géniculé. Les NSC se projettent en retour vers ces noyaux sérotoninergiques notamment par l'hypothalamus dorsomédian.

Les études actuelles montrent que la sérotonine au niveau des NSC a deux rôles principaux : elle est tout d'abord un régulateur direct des rythmes biologiques, elle module la période et la phase des rythmes. En effet, la perturbation de la fonction sérotoninergique par lésion des noyaux du raphé ou des neurones sérotoninergiques entraîne une diminution de l'amplitude et une altération de la période des rythmes circadiens (120). La sérotonine provenant des noyaux du raphé médian semble ainsi augmenter la stabilité globale de la rythmicité circadienne (121). Deuxièmement, la sérotonine module également la synchronisation photique de l'horloge centrale : la sérotonine module la réponse de l'horloge centrale à la lumière (120, 122). En effet, la sérotonine module l'information visuelle nécessaire à l'entraînement photique à deux niveaux :

- elle inhibe la réponse photique de l'horloge centrale en agissant sur les

récepteurs localisés au niveau pré-synaptique sur les voies terminales du tractus rétino-hypothalamique au niveau des NSC

- elle réduit la sensibilité à la lumière par son action post-synaptique sur les neurones des NSC (la destruction des neurones sérotoninergique du raphé augmente la sensibilité à la lumière (123)).

Les liens entre sérotonine et rythmes biologiques sont aussi présents au niveau de la glande pinéale, lieu de sécrétion de la mélatonine (124). La mélatonine est synthétisée de façon rythmique au niveau de la glande pinéale à partir de la sérotonine en réponse aux signaux provenant de l'horloge centrale dans les NSC (synchronisation et régulation de la sécrétion de la mélatonine par l'horloge centrale dans les NSC). Le tryptophane est un précurseur limitant de la synthèse de la sérotonine et donc de la mélatonine car il présente une variabilité biologique significative au cours d'une période de 24H.

Connexions Moléculaires:

Sur le plan moléculaire, les molécules clés du réseau de signalisation de la sérotonine, comme le transporteur de la recapture de la sérotonine SERT et les récepteurs 5-HT1B, 5-HT2C sont exprimés dans les NSC où ils modulent l'expression rythmique des gènes de l'horloge (120, 125, 126). À son tour, le réseau de gènes de l'horloge biologique est exprimé dans les neurones du raphé sérotoninergiques et régule de façon circadienne l'expression des gènes clés sérotoninergiques (127).

Illustration des liens entre ces deux systèmes sur le plan clinique

Le lien potentiel de la sérotonine et de l'horloge biologique est déjà bien illustré dans le TAS.
En effet comme on l'a vu, le TAS est considéré à la fois comme un trouble des rythmes biologiques (retard de phase, altération de la sécrétion mélatonine) et un déficit en concentration extracellulaire de sérotonine via la diminution d'exposition à la lumière l'hiver (70).
Il est ainsi probable que la sérotonine et l'horloge biologique aient des influences convergentes sur les variations rythmiques de l'humeur.

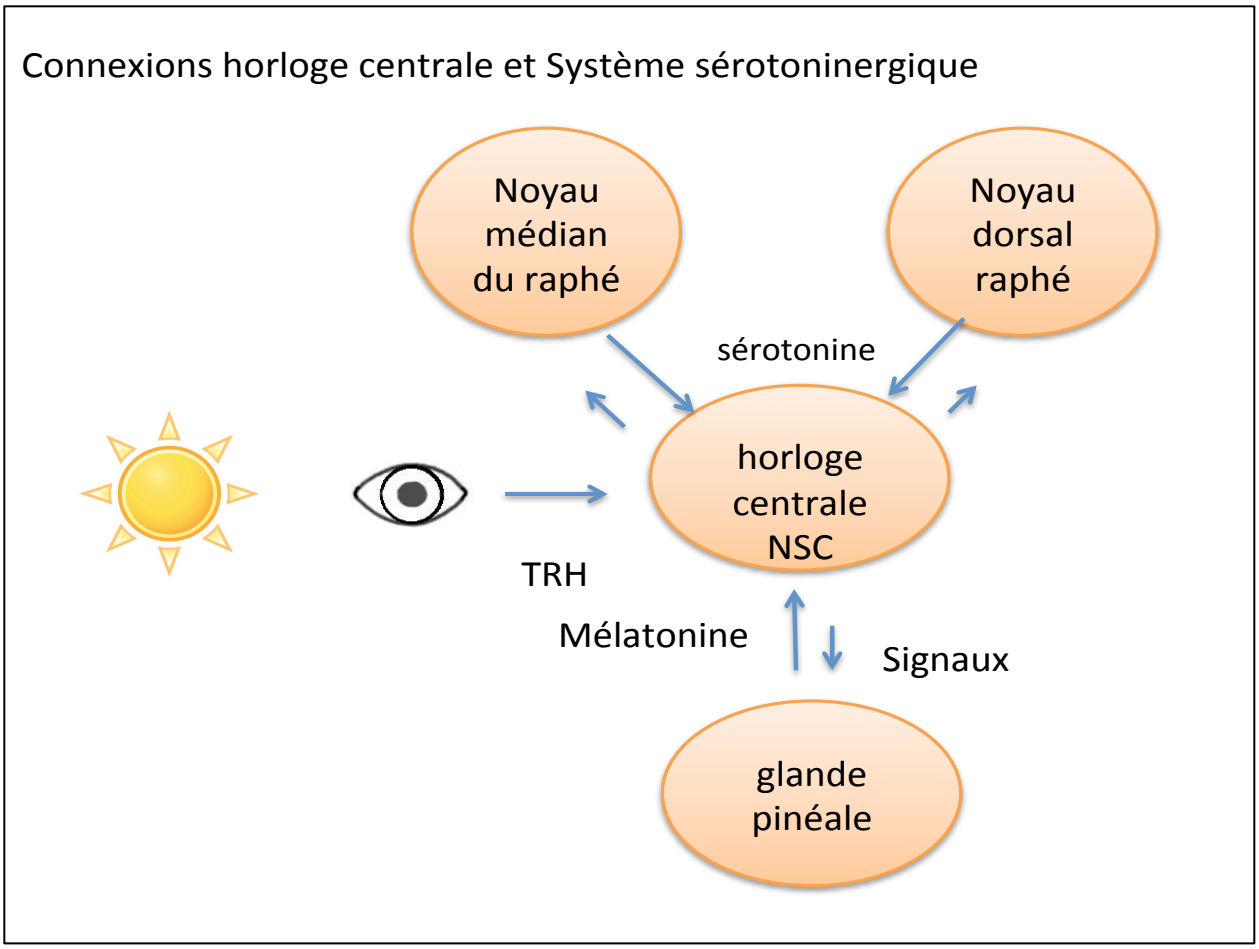


Figure 13 : Influence réciproque du système sérotoninergique et de l'horloge biologique

5.2.3.2 Influence réciproque du système dopaminergique et l'horloge biologique

Il existe également une influence réciproque entre l'horloge biologique et le système dopaminergique : les molécules impliquées dans la neurotransmission dopaminergique présentent des variations rythmiques circadiennes (128). D'autre part une étude suggère que les signaux dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale impliqués dans la régulation du cycle veille sommeil médiés par le récepteur D2 régulent l'activité du complexe CLOCK/BMAL1 (129). Cependant les mécanismes des effets de la neurotransmission dopaminergique sur les rythmes circadiens ne sont pas encore connus, et des études sont attendues.

5.2.3.3 Influence réciproque du système noradrénergique et l'horloge biologique

La noradrénaline quant à elle, en plus d'avoir une rythmicité circadienne, a un rôle important dans la synthèse de la mélatonine au niveau de la glande pinéale (130). La libération nocturne de la noradrénaline dans la glande pinéale active les récepteurs β adrénergiques pour stimuler l'adénylate cyclase et élever l'AMPc et induire ainsi une régulation de première étape de la synthèse de la sérotonine en mélatonine (40). Or, comme nous l'avons vu précedemment en détails, la mélatonine est le messager chimique non seulement de l'information transition jour-nuit mais encore de l'information saisonnière en étant sensible à la longueur de la nuit (63).

5.3 Vulnérabilité génétique du caractère saisonnier

Plusieurs publications sont en faveur de l'existence de facteurs génétiques dans la saisonnalité et la physiopathologie du trouble de l'humeur saisonnier.
Les données actuelles sur la génétique de la saisonnalité proviennent de trois types d'études : des études de jumeaux, des études d'agrégations familiales et des études de génétiques moléculaires (gènes candidats et GWAS) :

Deux études de jumeaux suggèrent une vulnérabilité génétique à la saisonnalité (des études de jumeaux ont montré une héritabilité de la saisonnalité). Une large étude de 4638 paires de jumeaux adultes d'Australie montre que les facteurs génétiques sont responsables de 29% de la variance de la saisonnalité avec une forte influence génétique sur les changements de l'humeur et des comportements saisonniers (131). Une autre étude de jumeaux incluant 339 paires de jumeaux retrouve des facteurs génétiques comptant pour 45,5% chez les hommes et 30,5% chez les femmes de la variance pour la saisonnalité (132).
- Des études d'agrégations familiales ont montré une augmentation du risque relatif de développer un TAS chez des parents de patients atteints de TAS par rapport à la population générale (13 à 17% chez parents au premier degré versus 1,4 à 9,7 % de prévalence dans la population générale) (70, 72).

Enfin des études génétiques moléculaire GWAS ou d'association aux gènes candidats suivants : les Core Clock Genes les gènes principaux de l'horloge centrale, les gènes impliqués dans la voix de synthèse de la mélatonine et les gènes du système sérotoninergique et dopaminergique, ont été menées. La plupart de ces études génétiques ont évalué l'influence génétique sur la saisonnalité dans le TAS (regroupant des populations atteints de trouble unipolaire et bipolaire) ; seulement deux études ont évalué directement l'influence génétique de la saisonnalité dans les TB (133) (42).

5.3.1 Saisonnalité et TAS

5.3.1.1 Système sérotoninergique

Des études d'associations ont retrouvé une association significative entre l'allèle court du promoteur du transporteur de la sérotonine (S 5HTTLPR) et la saisonnalité et le TAS (134) ; entre un polymorphisme –1438A/G du promoteur du gène codant pour le récepteur 5HT2A et la saisonnalité (135) et le TAS (136) .

5.3.1.2 Mélatonine

Une association significative entre un polymorphisme du gène codant pour *GRP50* (le SNP Rs2072621) et la saisonnalité chez des patients bipolaires et unipolaires souffrant de dépression saisonnière a pu être mise en évidence. Cependant cette association a été retrouvée uniquement chez la femme. Le GRP50 fait partie du métabolisme de la mélatonine, il appartient à la sous famille des récepteurs à la mélatonine comme les récepteurs MT1 et MT2 partageant 45 % de leur séquence en acide aminé. Il s'agit d'un récepteur orphelin car il ne se lie pas à la mélatonine ou à un autre ligand connu.

GPR50 est capable de s'hétérodimériser avec MT1 et MT2 et ainsi d'empêcher la liaison de MT1 et MT2 à la mélatonine. Un polymorphisme de *GRP50* pourrait entraîner une modification de la fonctionnalité de GRP50 et pourrait avoir des conséquence sur le système mélatoninergique.

5.3.1.3 Horloge moléculaire

Deux études indiquent que le développement du TAS est associé à des variantes des gènes principaux de l'horloge : une étude suggère une associations du TAS avec une substitution d'acide aminé dans NPAS2 (471 Leu / Ser) (137), l'autre met en évidence une association entre le TAS et une combinaison de polymorphismes de trois gènes régulant l'horloge interne : *PER 2*, *ARNTL* et *NPAS2* (138).

5.3.2 Saisonnalité et TB

Une étude génétique par GWAS a évalué l'influence génétique de la saisonnalité dans les TB, plus particulièrement l'influence génétique dans les épisodes maniaques à caractère saisonnier et a identifié plusieurs régions génomiques pertinentes, avec l'association la plus importante obtenue dans un intron du gène du facteur-1A nucléaire (NF1A), qui est impliqué dans la transcription cellulaire et la réplication de l'ADN (133).

5.3.2.1 Horloge biologique

Plusieurs études génétiques se sont intéressées aux gènes codants pour les deux enzymes clés impliquées dans la biosynthèse de la mélatonine (l'AANAT et l'ASMT). Une étude indique qu'un polymorphisme (rs4446909) du promoteur du gène ASMT est associé au TB (139) . En effet, cette étude montre que ce polymorphisme est associé à un taux de transcriptions plus faible de son ARN messager et à un niveau d'activité moins important de cette enzyme. Pour rappel, l'ASMT est l'enzyme impliquée dans la régulation de l'amplitude (ou le taux) de mélatonine. Alors que l'AA-NAT est plus impliquée dans le contrôle de la phase de sécrétion de la mélatonine. Ainsi une activité moindre de l'ASMT signe une difficulté de l'organisme à produire de la mélatonine. Un variante génétique associé à un niveau d'activité enzymatique plus faible peut influencer les variables liées à l'amplitude du sommeil actigraphique, mais également l'adaptation de l'organisme aux saisons. Concernant le sommeil, une étude a justement étudiée la relation entre ce variant et les schémas de sommeil dans un échantillon de patients avec TB en rémission et des sujets sains (évaluation par un auto-questionnaire le PSQI et l'actigraphie).

Cette étude a montré que ce génotype est associé à une durée de sommeil plus longue et à des niveaux d'activité plus élevés pendant les périodes de sommeil, ce qui correspond à une moins bonne qualité de sommeil que la normale (140). Ces résultats sont compatibles avec la découverte antérieure que ces caractéristiques circadiennes (durée de sommeil plus longue et à des niveaux d'activité plus élevés pendant les périodes de sommeil) sont associées au TB (141). En revanche, aucune étude n'a étudié l'association de ce polymorphisme du promoteur de l'ASMT avec la caractéristique saisonnière du TB; or ce variant du gène promoteur ASMT pourrait constituer un bon candidat pour son association avec des phénotypes saisonniers, l'horloge biologique étant partagée entre les rythmes circadiens et saisonniers.

En effet les perturbations de l'ASMT pourraient expliquer les anomalies de sécrétion de la mélatonine observée décrites précédemment chez les patients avec TB. Cette anomalie de réglage de l'horloge centrale peut conduire à son incapacité à s'adapter à l'environnement social, comme les saisons.

Par ailleurs, toujours sur le plan génétique, plusieurs études ont montré l'association de polymorphisme des gènes circadiens aux Troubles Bipolaires. Mais seulement une étude a évalué plus spécifiquement l'association des 24 gènes circadiens à la saisonnalité dans le TB et a retrouvé une association robuste entre le polymorphisme Rs6738097 du gène *NPAS2* et la saisonnalité dans le trouble bipolaire (42). *NPAS2* fait partie des gènes principaux de l'horloge centrale. Comme on la vu dans un précédent chapitre, il s'hétérodimérise avec BMAL1 et active l'expression de PER et de CRY qui a leurs tours s'heterodimerisent et inhibent l'activité du complexe BMAL1 et NPAS 2 (voir figure 14 ci dessous).

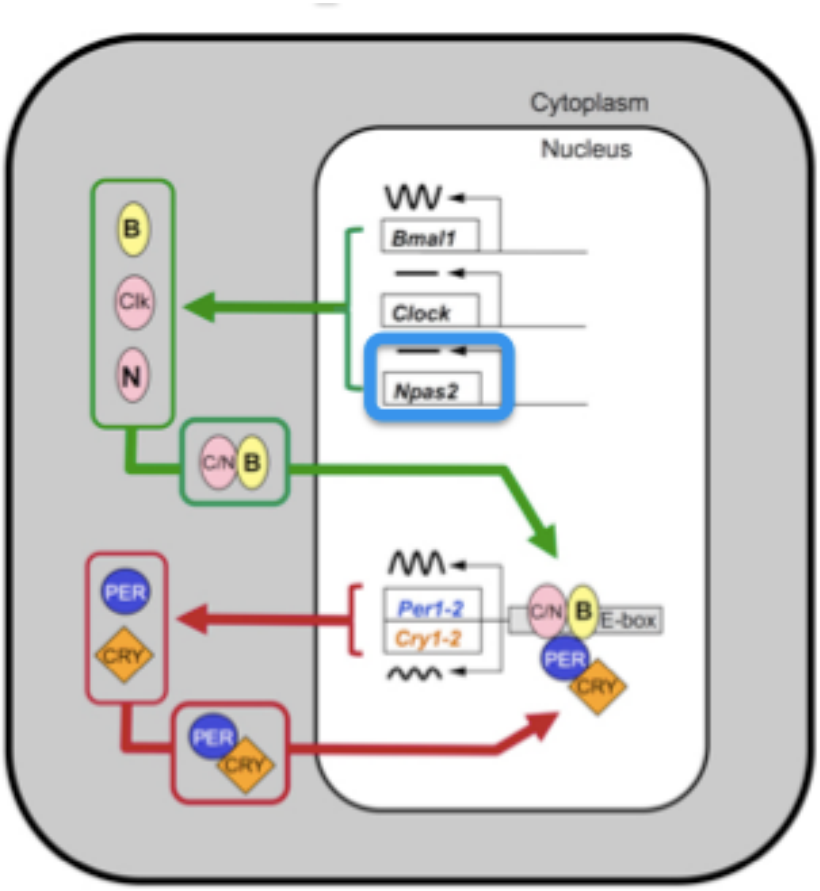


Figure 14 : Rôle de NPAS 2 dans la régulation des rythmes biologiques

Légende : L'hétérodimère BMAL1 / NPAS2 activent l'expression des gènes de la période (PER) et du cryptochrome (CRY) agissant comme facteurs de transcription dirigés vers les promoteurs PER et CRY via des éléments E-box. Les protéines PER et CRY forment un hétérodimère et suppriment l'activité du BMAL1 / NPAS2 complétant la boucle de rétroaction.

Ces résultats confortent l'hypothèse d'une implication de l'horloge interne dans la physiopathologie de la saisonnalité dans les troubles de l'humeur et démontre plus spécifiquement que des variations génétiques de *NPAS2* pourraient être un des marqueurs de susceptibilité du TB à l'effet des saisons (42).

5.4 Conclusion chapitre physiopathologie des troubles de l'humeur à caractéristiques saisonnières

Comme le montre ma revue de la littérature, l'objectif principal de la plupart des études publiées a été d'explorer les mécanismes physiopathologiques du TAS. Ce trouble est fréquent, sévère et récurrent également. Et comme nous l'avons vu, plusieurs biomarqueurs de cette pathologie ont été identifiés.

Cependant, il a été démontré que les fluctuations saisonnières dans les TB sont plus importantes que dans les TAS. En effet, les patients atteints de TB présentent de plus grandes fluctuations saisonnières de leur humeur, de leur activité sociale, de leur poids, de leurs habitudes de sommeil, et de leur durée totale de sommeil que des patients avec trouble dépressif unipolaire avec ou sans caractère saisonnier, et que des témoins sains. Les patients avec TB semblent ainsi plus particulièrement susceptibles aux perturbations des rythmes infradiens que les patients avec dépressions récurrentes saisonnières. Malheureusement très peu d'études ont recherché des marqueurs potentiels spécifiques du TB saisonnier.

Par ailleurs, qu'il s'agisse du TAS ou du TB avec caractéristique saisonnière, les études sur l'étiopathogénie de ces troubles se sont centrées soit sur les biomarqueurs chronobiologiques soit sur les biomarqueurs centraux sérotoninergiques. Mais aucune recherche récente n'a tenté d'intégrer les rythmes biologiques et les approches des neurotransmetteurs monoaminergiques à la psychopathologie du TB à caractéristique saisonnière. Or comme le modèle théorique proposé par Harvey dans les TB intégrant le sommeil, les troubles circadiens et la dysrégulation émotionnelle (8), au vu de ces données de la littérature sur la saisonnalité dans les TB, on pourrait aussi proposer un modèle théorique multifactoriel schématisant l'influence des saisons sur les TB.

Le modèle suivant (figure 15) reconnait une vulnérabilité génétique au TB avec caractéristique saisonnière et suggère une relation entre les facteurs environnementaux, la plasticité de l'horloge biologique à l'effet des saisons, le système monoaminergique :

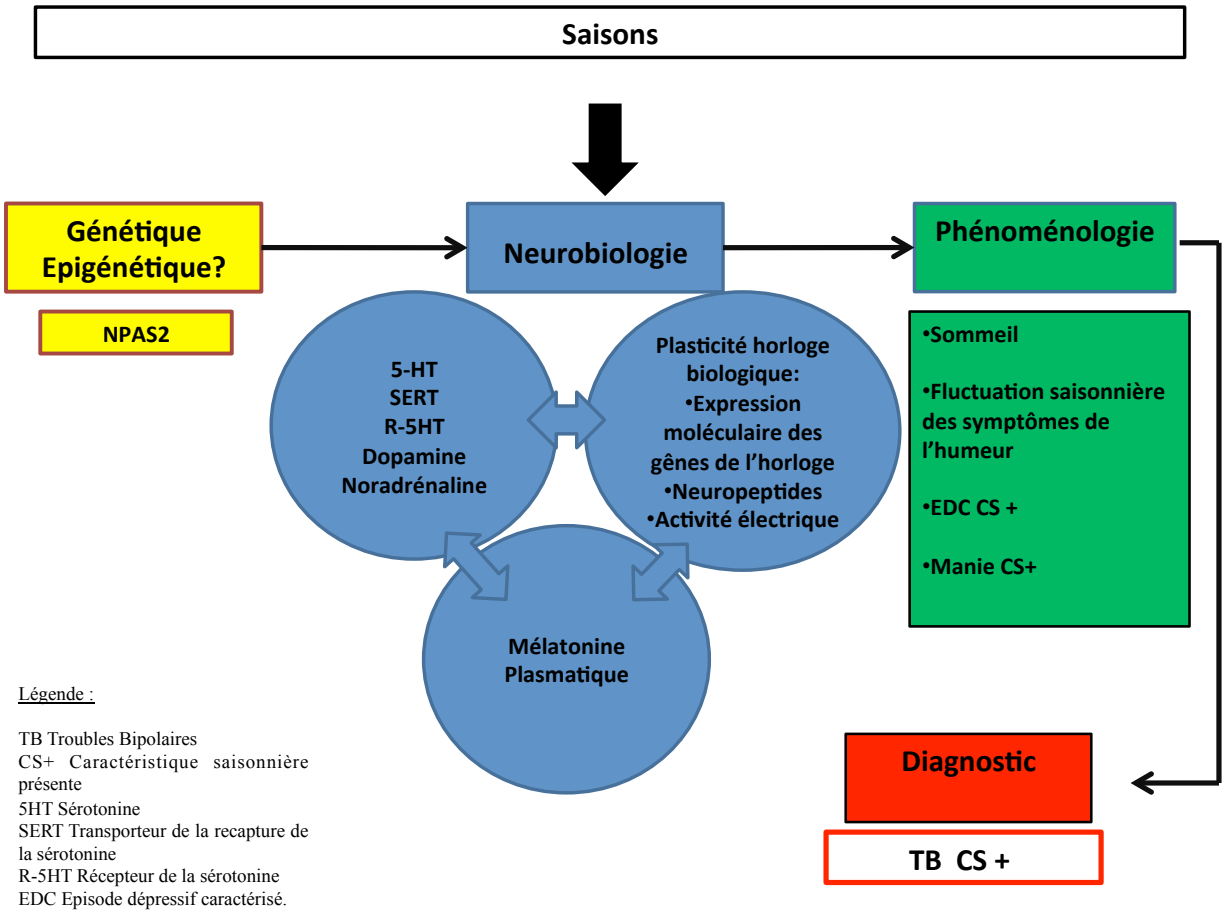


Figure 15 :Schéma du modèle de compréhension des TB à caractéristique saisonnière

Et parmi les facteurs environnementaux, même si les principales variables environnementales qui changent avec la saison, telles que la lumière, la température et l'humidité, sont inter-corrélées et qu'il est difficile de différencier leur impact, au vu de l'effet de la luminothérapie sur les marqueurs circadiens et le SERT dans les différentes études, il est plausible que ce soient bien les variations saisonnières de l'exposition à la lumière et donc de la photopériode qui aient le plus d'influence dans ce modèle. (Voir figure 16 ci-après)

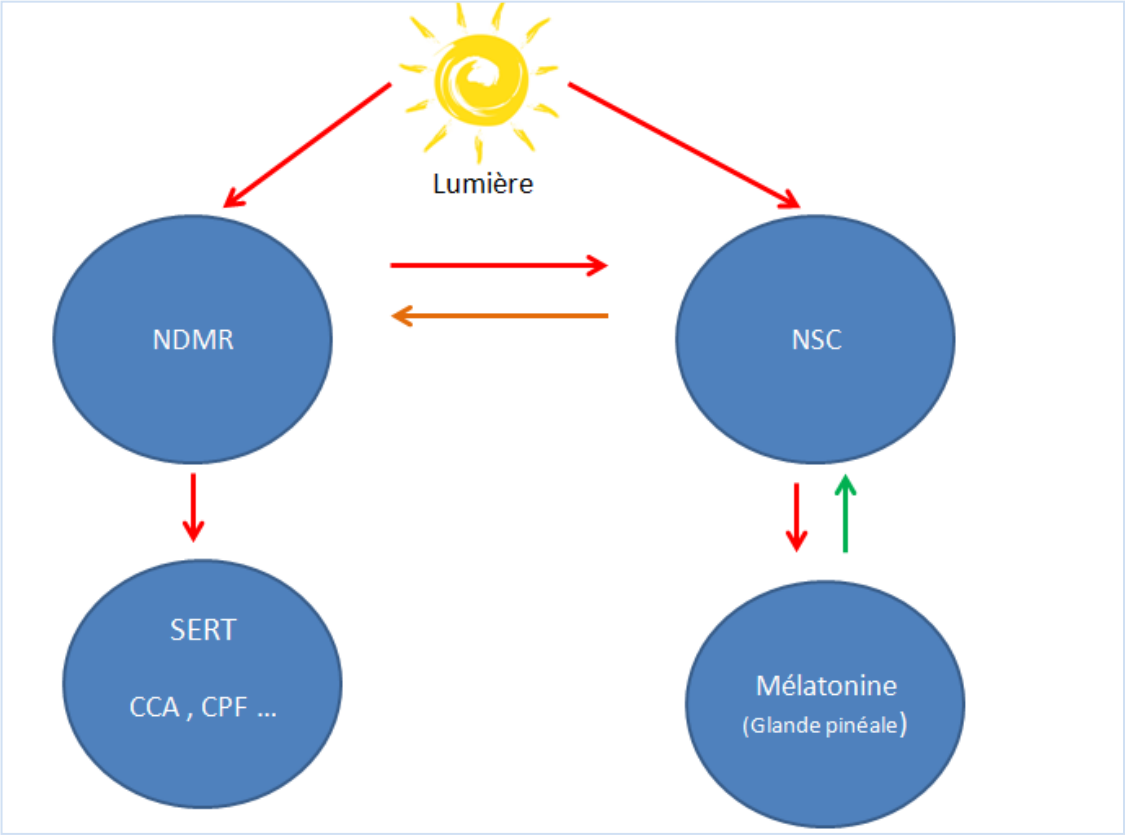


Figure 16 :Voies de signalisations saisonnières reliant la lumière au transporteur de recapture de la sérotonine au niveau du cortex cérébral et la lumière à la synthèse de la mélatonine.

Légende:

NDMR : Noyaux Dorso Médians du Raphé

NSC : Noyaux Supra Chiasmatiques

SERT : Transporteurs de la recapture de la sérotonine

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

CPF: Cortex Préfrontal

Enfin, de cette revue de la littérature ne ressort aucune donnée épigénétique sur la saisonnalité que ce soit dans les TAS ou dans les TB avec caractéristique saisonnière.

6 Comparaison des rythmes circadiens des patients saisonniers et des patients non saisonniers dans le Trouble Bipolaire

6.1 Introduction

Comme nous avons pu le voir dans la première partie de ce travail de thèse, le TB avec caractéristiques saisonnières représente à ce jour un sujet d'intérêt majeur car ce trouble est :

- fréquent : 25% des patients avec TB ont des épisodes thymiques dépressifs saisonniers et 15% des patients avec TB ont des épisodes thymiques maniaques saisonniers.
- la récurrence de ces épisodes altère le pronostic de la maladie et a un impact considérable sur la qualité de vie.
- ces patients présentent des symptômes plus sévères de leur maladie : en effet ce sont des troubles associés à des caractéristiques plus sévères des troubles bipolaires dont un âge de début plus précoce de la maladie, plus d'épisodes thymiques, plus de cycles rapides, et plus de troubles des conduites alimentaires.

Ces 3 points rendent particulièrement importante la recherche de marqueurs spécifiques associés à cette vulnérabilité aux saisons dans les TB. Cela pourrait permettre d'une part de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la saisonnalité du TB, et d'autres part d'identifier des stratégies de prises en charge thérapeutiques spécifiques et efficaces pour traiter les épisodes et prévenir les récidives.

L'objectif de ma thèse, après cette revue de la littérature exhaustive de la saisonnalité dans les troubles de l'humeur, est ainsi de rechercher des marqueurs associés à la saisonnalité dans les TB. **Mon intérêt s'est porté sur les biomarqueurs circadiens dans l'hypothèse que la présence de troubles des rythmes infradiens (saisonniers) soit associée à des troubles des rythmes circadiens, avec l'idée d'une vulnérabilité globale de l'horloge biologique chez ces patients avec TB**.

En effet, nous nous sommes intéressés aux marqueurs des rythmes circadiens chez ces patients avec troubles des rythmes saisonniers, d'une part parce qu'il existe des anomalies bien connues

des rythmes circadiens associées à la vulnérabilité aux TB (106) (142) et d'autre part, comme l'a souligné ma revue de la littérature sur la saisonnalité, l'horloge biologique est profondément impliquée dans la réponse des patients aux effets des saisons car elle permet l'adaptation de l'organisme au photopériodisme, et est partagée avec l'entraînement des rythmes circadiens (40). Je me propose donc dans cette dernière partie de comparer les caractéristiques des rythmes circadiens et du sommeil de patients avec TB en rémission ayant souffert d'épisodes thymiques saisonniers (CS+) à des patients en rémission qui ne présentent pas de caractéristique saisonnière (CS-). Ces deux populations de patients sont euthymiques afin de ne pas mesurer des marqueurs qui seraient liés à l'effet des saisons sur l'humeur, et ainsi d'identifier des **marqueurs traits circadiens** du TB qui seraient associés aux troubles des rythmes infradiens chez ces mêmes individus. Mon hypothèse de travail est donc que les patients avec TB à caractéristique saisonnière présentent davantage d'anomalies des rythmes circadiens et du sommeil que ceux souffrant de TB sans caractéristique saisonnière, dans l'hypothèse d'une perturbation globale de l'horloge biologique. Ces deux groupes de patients seront également comparés à des sujets contrôles sains afin d'identifier des marqueurs spécifiques liés à cette caractéristique saisonnière.

6.2 Hypothèse

L'hypothèse de mon travail est que les patients souffrant de TB avec caractéristique saisonnière en rémission ont des anomalies « traits » spécifiques des rythmes circadiens et du sommeil.

6.3 Objectifs

Caractériser dans une démarche exploratoire, de façon subjective et objective, des biomarqueurs des rythmes circadiens et du sommeil de TB avec caractéristique saisonnière en rémission, en comparant à un groupe de patients avec TB en rémission sans caractéristique saisonnière, et à un groupe contrôle sain.

6.4 Matériel et méthodes

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un protocole de recherche avec des objectifs plus larges intitulé « Etude GAN – Génétique, Actimétrie, Neuropsychologie des Troubles Bipolaires » étudiant les facteurs génétiques et environnementaux de vulnérabilité aux TB. Ce projet de recherche clinique a été réalisé au sein de l'unité INSERM UMR-S 1144 et a reçu l'accord du CPP Ile de France (IDRCB2008_AO1465_50 VI – Pitié Salpêtrière 118-08), du CCTIRS et de la CNIL.

Il s'agit d'une étude cas-témoins comparant deux groupes de sujets souffrant de TB de type I ou II, normothymiques, avec et sans caractéristique saisonnière, et un groupe de sujets témoins sans antécédent de trouble psychiatrique. Pour comparer nos populations de patients, nous avons évalué comme marqueur circadien le rythme veille-sommeil. En effet, le cycle veille sommeil est un marqueur circadien car même s'il est régulé par des processus homéostasiques , il est également régulé par l'horloge biologique. Et ce marqueur permet les mesures de la rythmicité endogène principalement la phase, la période et l'amplitude. Ce cycle veille sommeil a été caractérisé à l'aide de mesures subjectives (auto-questionnaires) et d'une mesure objective (actigraphie de 21 jours).

6.4.1 Population

Notre étude a donc porté uniquement sur les patients de l'étude GAN dont les rythmes circadiens et le sommeil ont été étudiés et dont le caractère saisonnier des épisodes a pu être exploré (n=136 ; 57 hommes et 79 femmes). Ces patients ont été inclus uniquement en région parisienne en ambulatoire au sein de deux centres experts « Troubles Bipolaires » situés à l'hôpital Fernand Widal à Paris et à l'hôpital Albert Chenevier à Creteil. Par ailleurs, des témoins ou contrôles sains (CS, n=89) ont été recrutés à l'hôpital Lariboisière dans l'Unité de Recherche Clinique ainsi qu'à l'Hôpital Albert Chenevier à Créteil. Ils sont indemnes de pathologie psychiatrique (vérifiée avec la DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies) et de trouble du sommeil. Les patients inclus répondent aux critères du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of

Mental Disorders, 4th ed) pour le diagnostic de trouble bipolaire de type I ou II (143). Tous les sujets ont été évalués en euthymie (score MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) < 10 et score YMRS (Young Mania Rating Scale) < 8) depuis au moins 2 mois. Les patients devaient répondre aux autres critères d'inclusions suivant : être non hospitalisé, être âgé de plus de 18 ans, être Européens (au moins 3 grands parents sur 4 d'origine européenne), et enfin avoir signé un consentement éclairé. Les patients ayant vécu des évènements de vie pouvant avoir une influence majeure sur le rythme veille-sommeil dans les derniers 15 jours précédents (travail posté, décalage horaire par exemple par voyage transméridien, ou un changement d'heure) ont été exclus.

6.4.2 Evaluation des patients

6.4.2.1 Evaluation diagnostique clinique et génétique

Tous les participants ont eu une évaluation clinique (recueil des informations phénotypiques de base) et des prélèvements sanguins (constitution d'une banque d'ADN natif, de lignées cellulaires). Ces deux étapes étaient indispensables à l'inclusion à la recherche et étaient donc un pré-requis à la réalisation éventuelle des modules optionnels tel que le module sur l'étude des chronotypes et des rythmes circadiens qui nous intéresse pour notre étude.

La description détaillée du trouble bipolaire (anamnèse, caractéristiques des épisodes (nombre et fréquence des épisodes dépressifs, (hypo)maniaques, des hospitalisations), conduites suicidaires, réponses aux différents traitements, comorbidités, âge de début des troubles) ont été recueillis par une évaluation clinique structurée (la DIGS pour Diagnostic Interview for Genetic Studies) selon les critères du DSM-IV-TR. Par ailleurs, les caractéristiques démographiques (âge, sexe), l'origine ethnique, les antécédents médicaux généraux ont également été collectés.

6.4.2.2 Evaluation des rythmes circadiens de veille/sommeil (Etude des chronotypes et des rythmes circadiens)

La caractérisation des rythmes circadiens a été réalisée à l'aide d'outils d'évaluations subjectifs

et objectifs.

6.4.2.3 Evaluation subjective des rythmes circadiens et du sommeil

Afin d'évaluer subjectivement la qualité du sommeil, et la typologie des rythmes circadiens, l'ensemble des sujets inclus ont rempli les auto-questionnaires spécifiques suivants :

Les Auto-questionnaires du sommeil :

- le PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) évalue la qualité du sommeil durant le derniers mois: à remplir 1 fois par mois. Ce questionnaire comprend 19 questions qui se combinent pour donner 7 composantes du score global. Chaque composante reçoit un score de 0 a 3 : 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté, 3 indique l'existence de difficultés sévères. La composante 1 indique la qualité subjective du sommeil, la 2 la latence d'endormissement, la 3 la durée du sommeil, la 4 l'efficacité habituelle du sommeil (nombre d'heures de sommeil / nombre heures au lit), la 5 la fréquence des troubles du sommeil par semaine, la 6 l'utilisation d'un médicament du sommeil, la 7 la mauvaise forme pendant la journée). Un score total >5 indique une qualité du sommeil altérée.

- la ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) : Cette échelle d'évaluation de la somnolence diurne excessive (SDE) composée de 8 items, cotée de 0 à 24 (maximum de somnolence), est utilisée comme covariable pour les analyses 'rythme' du fait du possible effet sédatif des traitements reçus). Elle évalue la somnolence subjective lors d'activités ou de situations réalisées en journée.

- le *Questionnaire de Berlin* évalue le risque de Syndrome d'apnée du sommeil. Il est composé de 3 catégories : ronflements, somnolence, facteurs de risque (HTA, IMC) et classe les sujets en 2 groupes : les sujets à haut risque (2 ou 3 catégories positives, sujet à faible risque 0 ou 1 catégorie positive).

- le ISQ *(Insomnia Symptoms Questionnaire)* permet de caractériser les différents types d'insomnie (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, fatigue diurne, réveil précoce, anxiété anticipatoire avant d'aller se coucher)

Les Auto-questionnaires circadiens : L'évaluation des rythmes circadiens s'effectue selon ses trois principales caractéristiques : la phase, l'amplitude, et la stabilité des rythmes.

- le CSM (*Composite Scale of Morningness*) : Ce questionnaire composé de 13 items est un indicateur de phase. Il évalue le chronotype en fonction de la préférence matinale ou vespérale : plus le score est bas, plus grande est l'inclinaison vers une typologie vespérale. Un score total <ou égal 30 indique que le sujet est plutôt du soir et un score > ou égal à 45 indique qu'il est plutôt du matin. Entre ces valeurs le sujet est dit intermédiaire.

- le CTI (*Circadian Type Inventory)*. Ce questionnaire est composée de 11 items et est indicateur de la stabilité (facteur F/R pour flexibilité/ rigidité correspondant au score total à 5 items) et de l'amplitude (facteur L/V pour languide/ vigoureux correspondant au score total à 6 items). Plus le score F/R est élevé plus le sujet a un type circadien « flexible », c'est à dire qu'il présente une facilité à s'adapter aux changements des rythmes circadiens, sans fatigue, au contraire d'un sujet au type circadien « rigide » qui a plus de difficultés à dormir à des horaires inhabituels. Plus le score L/V est élevé, plus le sujet a un type circadien « languide », c'est à dire qu'il présente des difficultés à sortir de la phase sommeil pour passer à la phase éveil (on peut aussi parler d'inertie du sommeil).

Les questionnaires sont expliqués au patient et remis le jour de la pose de l'actimètre. Les participants remplissent ces autoquestionnaires avant et après trois semaines d'enregistrement actimétrique.

Le tableau suivant résume les différents questionnaires utilisés :

Tableau 1 : Résumé des Questionnaires utilisés à J0 et à J21

Questionnaires *Auto-Q (A) ou Hétéro-Q (H)*	**Nombre d'items**	**Interprétation**
MADRS *(H)*	10	Score 35-60 = dépression sévère 20-34 = dépression modérée 7-19 = dépression légère 0-6 = Euthymie
YMRS *(H)*	11	Score ≥ 21 = manie 12-20 = hypomanie 0-11 = pas d'hypomanie
PSQI *(A)*	9	Score total > 5 = problèmes de sommeil Analyse possible par composantes (x7)
Berlin *(A)*	9	Sous-score divisé en 3 catégories Si 2 catégories positives = haut risque de syndrome d'apnée du sommeil
ISQ *(A)*	13	Grille de cotation d'un diagnostic d'insomnie Fonction de critères de sommeil, de fréquence et de durée
ESS *(A)*	8	Score >10 = trouble de vigilance diurne Score ≤ 10 = pas de trouble de somnolence
CSM *(A)*	13	Score ≤ 30 = sujet du soir Score ≥ 45 = sujet du matin
CTI *(A)*	11	FR : Score élevé = tendance à être flexible LV : score élevé = tendance à être languide

6.4.2.4 Evaluation objective des rythmes circadiens et du sommeil

Tous les participants ont donc réalisé un enregistrement actigraphique 24h/24 en ambulatoire durant 21 jours.

L'actigraphie est une méthode valide et fiable de mesure du cycle veille/sommeil (144).

Pour cela, ils ont porté au poignet de la main non-dominante un actigraphe de type Actiwatch (AW-7, CamNtech®) pesant 10,5 grammes et se composant d'un accéléromètre (puce électronique) qui capte l'intensité et la quantité de chaque mouvement nuit et jour en fonction du temps sur cette période. L'accéléromètre enregistre les accélérations liées aux mouvements et est basé sur le principe que le mouvement augmente pendant les périodes d'éveil et est réduit pendant le sommeil (Ancoti-Israel et al 2003 ; Morgenthaler et al 2007). Cet enregistrement permet la collection de 21 cycles consécutifs d'une période de 24 heures par participant. Une période de « veille » comporte une suite d'époques (ou unités de temps) dont le niveau d'activité dépasse un seuil prédéfini. Une époque de une minute et un seuil de sensibilité « moyen » ont été décidés par défaut dans notre travail de recherche. C'est-à-dire que, sur une minute la moyenne des mouvements du sujet est calculée, et la somme de ces moyennes permet d'apprécier l'activité de la personne sur 24 heures. Les participants devaient remplir un agenda du sommeil et appuyer sur le bouton pressoir le soir au moment du coucher et le matin au moment du lever, indiquant ainsi des marqueurs pour l'analyse du signal.

Le dépouillement des enregistrements compte d'abord l'exclusion manuelle du début du signal et/ou de la fin des enregistrements lorsque l'actigraphe n'avait pas été porté une journée entière, de manière à ne garder que des périodes de 24 heures. Ensuite, pour l'analyse du signal d'actigraphie, les marqueurs de coucher et de lever signalés par la personne ont été utilisés. Afin de corriger les marqueurs absents et/ou aberrants, l'agenda du sommeil a permis de vérifier l'ensemble des horaires de coucher, d'endormissement, de réveil et de lever. Enfin, les différents paramètres actigraphiques de sommeil et d'activité ont été déterminés grâce à l'algorithme automatique du programme Actiwatch Activity & Sleep Analysis 7 .28 de CamNtech Ltd®. De façon à s'assurer de la congruence entre la définition d'un intervalle de repos par l'algorithme et les horaires renseignés par le participant, une inspection visuelle finale a été réalisée par deux cotateurs entraînés.

L'actigraphie évalue ainsi par analyse visuelle de l'actigramme pour chaque sujet :

- *le sommeil*: l'efficacité du sommeil, la latence d'endormissement, le sommeil présumé, le temps passé au lit, la durée des éveils nocturnes, l'index de fragmentation (FI)

- *l'activité* : l'activité moyenne en période active, l'activité moyenne en période de sommeil, l'amplitude de l'activité, les marqueurs actigraphiques de phase avec le début L5 qui est le début des 5 heures les moins actives, et le début M10 qui est le début des 10 heures les plus actives.

A partir des valeurs de mouvements par heure (activité par epoch), sont extraites des variables qui quantifient la *variabilité de l'activité* :

- la stabilité inter-jour de l'activité (IS Interdaily Stability) : est inversement proportionnelle à la variation de jour-en-jour des patterns d'activité ; elle donne une indication de la force du couplage entre rythme de l'activité-repos et des zeitgebers.
- La variabilité intra-jour de l'activité (IV intradaily variability) : mesure la fragmentation du rythme c'est à dire la fréquence et la durée des transitions veille-sommeil

Le tableau suivant résume les paramètres analysés en actigraphie

Tableau 2 : Résumé des paramètres mesurés en Actigraphie

Paramètres mesurés	Type	Interprétation
Activité moyenne en périodes actives	Activité	Moyenne d'activité diurne
Latence d'endormissement	Sommeil	Durée avant l'endormissement après le coucher
Stabilité inter-jour de l'activité	Variabilité	Stabilité de l'activité
Temps passé au lit	Sommeil	Temps passé au lit avec ou sans sommeil
Durée des éveils nocturnes	Sommeil	Temps passé éveillé
Efficacité du sommeil	Sommeil	Pourcentage de temps passé endormi dans le lit
Index de fragmentation (= indicateur de non repos)	Sommeil	Somme du pourcentage de temps passé en mouvement et de celui de phases immobiles de pas plus d'une minute

Variabilité intra-jour de l'activité	Variabilité	Variabilité journalière diurne
Sommeil présumé	Sommeil	Soustraction du temps passé au lit moins la latence d'endormissement
Activité moyenne en périodes de sommeil	Activité	Moyenne d'activité pendant le sommeil présumé
Amplitude de l'activité	Activité	Amplitude de l'activité sur une période donnée
Début L5	Activité	Début des 5 heures les moins actives
Début M10	Activité	Début des 10 heures les plus actives

6.4.3 Analyses statistiques : Etude des chronotypes et du sommeil des patients bipolaires

L'analyse statistique a été conduite en utilisant le logiciel SPSS pour Windows version 23.0 et la valeur de p=0.05 a été choisie comme seuil de significativité. Les comparaisons des deux groupes (patients bipolaires avec épisodes thymiques à caractéristique saisonnière et sans caractère saisonnier) pour la typologie circadienne et le sommeil ont été réalisés en utilisant un test du Chi2 pour les variables qualitatives nominales et des test paramétriques (t student) ou non paramétriques (Mann-whitney) pour les variables quantitatives continues selon que leur distribution suivait une loi normale ou pas. Le test de Kolmogorov-Smirnov et la distribution de la variable par Histogramme avaient été utilisés pour tester la déviation de la normalité pour chaque variable continue.

Les variables suivantes suivaient une loi normale : l'âge moyen, le CSM, le CTI FR, l'IMC, le temps passé au lit, le sommeil présumé, l'activité moyenne en période active tandis que les variables suivantes ne suivaient pas une loi normale : l'âge de début des troubles, le nombre d'épisodes (hypo)maniaques, dépressifs, le PSQI, le CTI LV, l'Epworth, la MADRS, l'YMRS, FI, IS, l'efficacité du sommeil, la latence d'endormissement, la durée des éveils nocturnes, l'activité moyenne en période sommeil, le début L5, le début M10, l'amplitude de l'activité.

Dans un second temps, un modèle multivarié, par analyse de régression logistique binaire, a été réalisé et a pris en compte l'ensemble des facteurs retrouvés comme significativement différents

entre les groupes lors de la première étape univariée décrite. Ce modèle global de régression logistique binaire regroupant toutes les variables sociodémographiques, des rythmes circadiens et de sommeil sélectionnées lors de l'analyse univariée permet d'identifier des variables d'intérêt qui différencient le mieux et de manière indépendante les patients avec saisonnalité et sans saisonnalité des épisodes thymiques.

6.5 Résultats

6.5.2 Populations avec TB avec caractéristique saisonnière (CS+) et sans caractéristique saisonnière CS- (tableau 3)

				Comparaison CS -vs CS +		**Comparaison CS - vs HC**		**Comparaison CS + vs HC**	
	CS - (n=79) *m (± σ) n (%)*	**CS + (n=57)** *m (± σ) n (%)*	**HC(n=85)** *m (± σ) n (%)*	***Khi2 t-student U-Mann-Whitney***	***p1***	***Khi2 t-student U-Mann-Whitney***	***p2***	***Khi2 t-student U-Mann-Whitney***	***p3***
Age (années)	45,23 (±12,18)	46,88 (±13,78)	39,65 (±13,37)	-0,738	0,462	2,784	**0,006**	3,117	**0,002**
Sexe Femmes Hommes	51 (64,6%) 28 (35,4%)	35 (61,4%) 22 (38,6%)	46 (54,1%) 39 (45,9%)	0,142	0,707	1,847	0,174	0,739	0,39
Indice de Masse Corporelle (kg/m2)	25,82 (±4,18)	25,36 (±4,134)	24,46 (±4,016)	0,634	0,527	2616	0,038	1,295	0,198
Cou (cm)	36,25 (+/-3,9)	36,53 (+/-3,45)	37,37 (+/- 4,05)	1905,500	0,496	1309,500	0,151	784,000	0,509
Type de TB Type I Type II	58 (73,4%) 21 (26,6%)	45 (78,9%) 12 (21,1%)	-	0,551	0,458	-	-	-	-

Age début (années)	25,95 (±9,44)	25,77 (±9,58)	-	2051	0,632	-	-	-	-
Nombre d'épisodes* EDC Maniaques Hypomaniaques	5,32(±5,13) 1,60 (±1,98) 4,31(±6,50)	5,50(±4,28) 2,27(±2,64) 6,23(±7,38)	-	2092,5 2285 1609	0,211 0,163 0,078	-	-	-	-
Score MADRS	2 (±2,33)	2,53(±2,56)	0,24 (0,87)	2439	0,200	1674	**<0,0005**	957,500	**<0,0005**
Score YMRS	0,70(±1,60)	0,81(±1,73)	0,07 (0,34)	2173	0,966	2570	**<0,0005**	1945	**0,001**
Antécédent de TS Oui Non	32(40,5 %) 47 (59,5%)	21(36,8%) 36 (63,2%)	-	0,187	0,665	-	-	-	-
Tabac* Oui Non	52 (65,8%) 27 (34,2%)	38 (66,7%) 19 (33,3%)	-	0,762	0,858	-	-	-	-
Alcool* Oui Non	23 (29,1%) 56(70,9%)	16 (28,1%) 41(71,9%)	-	6,052	0,195	-	-	-	-
Lithium Oui Non	39(50,6%) 38 (49,4%)	40(70,2%) 17 (29,8%)	-	5,161	**0,023**	-	-	-	-
Antidépresseur Oui Non	21(27,3%) 56 (72,7%)	15(26,3%) 42 (73,7%)	-	0,015	0,902	-	-	-	-
Benzodiazépine Oui Non	9(11,7%) 68 (88,3%)	8(14,0%) 49 (86%)	-	0,163	0,69	-	-	-	-
Hypnotique non Benzodiazépine (imovane, stilnox, mélatonine) Oui Non	7(9,1%) 70 (90,9%)	10(17,5%) 47 (82,5%)	-	2,113	0,15				
Hypnotique Oui Non	10(13,2%) 66(86,8%)	14(24,6%) 43(75,4%)	-	2,864	0,091	-	-	-	-

Antipsychotique atypique Oui Non	 20 (26,0%) 57 (74,6%)	 24 (42,1%) 33(57,9%)		3,865	**0,049**				
Neuroleptique typique Oui Non	 10 (13%) 67 (87,0%)	 8(14%) 49 (86,0%)	-	0,031	0,86				

Tableau 3: Caractéristiques socio-démographiques des patients avec TB (n=136) avec CS + des épisodes (n=57) et CS- des épisodes (n=79) et des sujets contrôles sains (HC n=85).

EDC : Episode Dépressif Caractérisé ;
ISQ : Insomnia Symptoms Questionnaire ;
MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale;
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil ;
TB : Trouble Bipolaire ;
TS : Tentative de Suicide ;
YMRS: Young Mania Rating Scale;
CS + : avec caractéristique saisonnière des épisodes ;
CS-= sans caractéristique saisonnière des épisodes
Seuil de significativité :p<0,05
** valeurs vie entière*

136 patients ont été inclus dans cette étude. 57 (42%) ont été classés CS+ et 79 (58%) patients ont été classés CS- selon les critères du DSM-IV-TR. Les patients CS+, comparés aux patients CS-, étaient significativement plus traités par lithium (p=0,023) et par antipsychotique atypique (p=0,049). Dans le groupe CS+, tout comme dans le groupe CS-, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes, et il y avait plus de patients avec TB de type I que de type II. Par ailleurs, les groupes CS+ et CS- étaient comparables sur les variables sociodémographiques. En effet, il n'y avait pas de différence observée entre les groupes CS+ et CS- concernant le sexe, le type de trouble, l'âge moyen, l'âge de début des troubles, le nombre d'épisodes dépressifs maniaques et hypomaniaques, les antécédents familiaux de TS et la prescription d'hypnotique, de benzodiazépine, d'antidépresseurs et de neuroleptique classique. Enfin, il n'y avait pas de différence observée entre les groupes CS+ et CS- concernant l'exposition vie entière au tabac et à l'alcool.

6.5.3 Analyse des variables subjectives des rythmes circadiens et de sommeil (tableau 4)

Tableau 4: Comparaison des patients avec TB (n=136) avec CS + des épisodes thymiques (n=57) et CS - des épisodes thymiques (n=79) et des sujets contrôles sains (HC n=85) pour les variables subjectives des rythmes circadiens et de sommeil (Auto-Questionnaires).

CTI : Questionnaire de typologie circadienne ;
CSM: Composite Scale of Morningness;
ISQ : Insomnia Symptoms Questionnaire ;
PSQI : Pittsburg Sleep Quality Index ;
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil ;
TB : Trouble Bipolaire ;
CS + : avec caractéristique saisonnière des épisodes ;
CS-= sans caractéristique saisonnière des épisodes

				Comparaison CS - vs CS +		Comparaison CS - vs HC		Comparaison CS + vs HC	
	CS - *m (± σ)* *n (%)*	**CS +** *m (± σ)* *n (%)*	**HC** *m (± σ)* *n (%)*	***Khi2*** ***t-student*** ***U-Mann-Whitney***	***p1***	***Khi2*** ***t-student*** ***U-Mann-Whitney***	***p2***	***Khi2*** ***t-student*** ***U-Mann-Whitney***	***p3***
Score PSQI	5,93(±3,36))	6,095 (±*3,75)*	3,89 (+/-2,03)	1997,500	0,932	4,641	**<0,0005**	4,451	**<0,0005**
Score CSM	35,89(±8,42)	37,51(±7,40)	34,73 (+/-7,02)	-1,139	0,257	0,839	0,403	1217	0,077
Score CTI - LV - FR	19,80(±5,42) 11,28(±4,79)	18,89 (±5,39) 11,91 (±4,08)	16,68 (+/-4,95) 14,34 (+/-4,37)	1916,500 -0,801	0,329 0,425	3,805 -4,349	**<0,0005** **<0,0005**	1791,500 3082,500	**0,023** **0,001**
Insomnie (ISQ) Oui Non	21(27,3%) 56 (72,7%)	21(37,5%) 35 (62,5%)	6 (7%) 79 (93%)	1,569	0,210	11,886	**0,001**	20,206	**<0,0005**
Risque de SAOS (Berlin) Oui Non	18(23,4%) 59 (76,6%)	13(23,2%) 43 (76,8%)	5 (6%) 80 (94%)	0,000	0,983	10,150	**0,001**	9,106	**0,003**
Somnolence diurne (Epworth)	7,24(±4,52)	8,80(±4,53)	7,42(3,52)	2517,500	**0,032**	3395	0,323	1894,500	0,090

CS+ vs CS-: Les patients CS+ comparés aux CS- ne présentent pas d'avantage ou de spécificité d'anomalie des rythmes circadiens. En revanche Les patients CS+ comparés aux CS-présentent une somnolence diurne excessive (SDE) plus importante (Epworth-S p=0,032) (qui n'est d'ailleurs pas liée au syndrome d'apnée du sommeil, puisqu'il n'y a pas de différence entre les CS+ et les CS- concernant cette variable (p=0,983)).

CS+ ou CS-:**vs contrôles** : Les comparaisons réalisées entre ces groupes permettent de confirmer la présence d'altérations du sommeil chez les personnes souffrant de TB par rapport aux sujets témoins. En effet, les patients CS+ et CS- comparés aux contrôles ont un sommeil

globalement de plus mauvaise qualité et moins efficace (PSQI p<0,0005). Ils font plus d'insomnie (2 à 3 fois plus d'insomnie) (ISQ : p2=0,001 et p3<0,0005). Enfin, les patients avec TB CS+ ou CS- ont plus de syndrome d'apnée du sommeil (p2= 0,001et p3=0,003) pouvant en partie expliquer le PSQI et l'ISQ.

De même, concernant les paramètres des rythmes circadiens, les patients avec TB CS+ et CS- comparés aux contrôles. ont une inertie du sommeil significativement plus importante (CTI LV p2<0,0005 p3=0,023) et des habitudes de sommeil significativement plus rigides (CTI FR p2 <0,0005 p3= 0, 001).

6.5.4 Analyse des variables objectives des rythmes circadiens et de sommeil (tableau 5)

Tableau 5 : Comparaison des patients avec TB (n=136) avec CS + des épisodes thymiques (n=57) et CS - des épisodes thymiques (n=79) et des sujets contrôles sains (HC n=85) pour les variables objectives des rythmes circadiens et de sommeil (Actigraphie).

L5 : 5heures les moins actives ;
M10 : 10heures les plus actives ;
TB : Trouble Bipolaire ;
Seuil de significativité :p<0,05
CS + : avec caractéristique saisonnière des épisodes ;
CS-= sans caractéristique saisonnière des épisodes

				Comparaison CS - vs CS +		Comparaison CS - vs HC		Comparaison CS + vs HC	
	CS - *m (± σ)* *n (%)*	**CS +** *m (± σ)* *n (%)*	**HC** *m (± σ)* *n (%)*	***Khi2 t-student U-Mann-Whitney***	***p1***	***Khi2 t-student U-Mann-Whitney***	***p2***	***Khi2 t-student U-Mann-Whitney***	***p3***
Temps passé au lit (hh:min:sec)	8:38:18,53 (±1:08:12)	8:25:30 (±0:48:16)	08 :07 :02 (+/-00 :45 :19)	1,176	0,242	3,344	**0,001**	2,247	**0,026**
Temps présumé de sommeil (hh:min:sec)	8:17:53,5 (±1:06:26)	7:57:04 (±0:54:21)	07 :44 :01 (+/-00 :45 :50)	1,879	0,063	3,673	**<0,0005**	1,494	0,138
Durée éveils nocturnes (min)	56,58 (±24,094)	54,20 (±26,393)	49,70 (+/-21,47)	1764	0,375	1,877	0,063	1,100	0,273
Efficacité du sommeil (%)	84,70 (±5,49)	83,20 (±7,53)	85,26 (+/-5,57)	1856	0,664	-0,614	0,540	-1,811	0,073
Latence d'endormissement (min)	13,54 (±13,1)	18,02 (±13,78)	12,50 (+/-10,55)	2480	**0,008**	0,537	0,592	2,613	**0,010**
Amplitude de l'activité	15677,96(± 5249,296)	15378,93(±5 728,628)	16562,67 (+/-3928,20)	1872,000	0,723	3374,51	**0,048**	2482	0,110
Index de fragmentation	30,67 (±10,52)	31,35 (±12,188)	26,55 (+/-8,26)	1931,500	0,951	2,690	**0,008**	2,706	**0,008**
Variabilité inter-jour	0,848 (±0,167)	0,854 (±0,18)	0,827 (+/-0,163)	-0,187	0,852	0,373	0,710	0,528	0,598
Début L5 (hh :min)	05:16:48 (+/- 05:39:50)	22:13:18 (+/-09:21:36)	01 :54 (+/-01 :15)	1743,000	0,304	3291,500	0,083	2718	**0,005**
Début M10 (hh :min)	06:14:24 (+/- 10:04:48)	05:16:48 (+/- 22:33:36)	10 :20 (+/-02 :33)	1893,000	0,799	3494,500	**0,014**	2694	**0,009**

CS+ vs CS-: Les patients CS+ comparés aux CS- présentent une latence d'endormissement significativement plus longue de 5 min (p=0,008). En revanche leurs marqueurs actigraphiques de phase, de stabilité et d'amplitude ne montrent pas de différence significative.

CS+ ou CS-vs contrôles : Les sujets atteints de TB CS+ et CS- comparés aux contrôles passent significativement plus de temps au lit (p2=0,001, p3=0,026). Leur sommeil est plus agité avec un index de fragmentation du sommeil significativement plus élevé (p2=0,008 et p3= 0,008). Enfin concernant les paramètres des rythmes circadiens, les patients CS+ et CS- comparés aux contrôles présentent des marqueurs actigraphiques de phase significativement différents: comparés aux contrôles, ils commencent leur activité diurne plus tôt le matin, avec un début des 10 heures les plus actives plus précoce mesuré par le début M10 (p2=0,014 p3 =0,009).

6.5.5 Analyse multivariée par régression logistique binaire (tableau 6).

Covariables	**Saisonnier vs Non saisonnier**		
	β	***OR (IC95%)***	***p***
LI	0,837	2,31(1,038-5,138)	**0,04**
APA	1,011	2,748 (1,218-6,199)	**0,015**
Epworth-S	0,076	1,079 (0,989-1,178)	0,086
Latence d'endormissement	0,023	1,024 (0,995-1,053)	0,11

Tableau 6: Modèle global final de régression logistique pour réponse binaire pour les groupes de patients avec TB avec CS+ des épisodes thymiques et CS- des épisodes thymiques.

On a utilisé un modèle de régression logistique pour réponse binaire intégrant les variables significatives préalablement identifiées à l'étape univariée (la prise de lithium et d'antipsychotique atypique, l'Epworth-S et la latence d'endormissement), dans le but d'identifier celles prédisant la CS de manière indépendante. L'analyse de régression logistique binaire a été réalisée sur 122 cas avec des données disponibles sur toutes les variables d'intérêt sur 136 de l'échantillon total soit 90% .

Le modèle multivarié global est significatif (chi2=20,151, p=0,001 (Tableau 3)).

Les variables d'intérêt qui différencient le mieux et de manière indépendante les patients CS+ des patients CS- sont l'utilisation du lithium (Li : OR=2,31 [1,038-5,138], p=0,04) et d'un antipsychotique atypique (APA : OR=2, 2,748 [(1,218-6,199)], p=0,015). En revanche les variables des rythmes circadiens et de sommeil sélectionnées (latence d'endormissement et Epworth-S) perdent leur significativité dans ce modèle multivarié final.

7 Discussion

7.1 Synthèse des principaux résultats

L'hypothèse que les patients souffrant de TB CS+ en rémission présentent davantage d'anomalies des rythmes circadiens et du sommeil que ceux souffrant de TB CS- n'a pas été confirmée. Les principaux résultats de cette étude exploratoire sont :

L'étape univariée a montré que les patients CS+ comparés aux CS- et à la population contrôle saine ont une latence d'endormissement significativement plus importante. Par ailleurs, cette étape univariée a montré que les patients CS+ comparés aux CS- ont une SDE plus importante. En revanche, l'analyse univariée n'a pas montré de différence sur les marqueurs de phase (CSM, début M10, début L5), les marqueurs de stabilité (CTI FR, stabilité inter-jour) et d'amplitude des rythmes circadiens (CTI LV, amplitude activité). Enfin, l'analyse univariée a montré que les patients CS+ comparés aux CS- sont significativement plus souvent traités par lithium et APA.

L'étape multivariée n'a retenu que l'effet des traitements sur la CS à savoir le Lithium et les APA.

7.2 Discussion des résultats et perspectives de recherche

7.2.1 Discussion des résultats de l'analyse univariée

L'analyse univariée a permis seulement d'identifier chez les patients CS+ comparé aux CS-

a) **une latence d'endormissement plus importante**
b) une SDE plus importante
c) un traitement par Lithium et APA significativement plus fréquents

a) Ce résultat est très intéressant car **la latence d'endormissement** fait partie des indicateurs de l'habilité de la glande pinéale à produire de la mélatonine. Une latence d'endormissement augmentée est le reflet d'une faible amplitude de sécrétion de la mélatonine. Chez les patients avec TB, il a été montré que la latence d'endormissement retardée est un marqueur trait du TB en lien avec une sécrétion anormale de mélatonine (taux de mélatonine plus bas et pic de sécrétion plus tardif de mélatonine) (106). Ce résultat indique que chez les patients avec TB CS+, la sécrétion de mélatonine serait encore plus altérée que chez les patients TB sans CS+. Ainsi en plus d'être un marqueur trait au TB, il serait un marqueur trait à l'effet des saisons voir un marqueur saisonnier. Ce résultat pousse aussi à étudier l'éventuelle implication de variants du gène de l'ASMT qui pourrait comme on la vu plus haut dans la partie physiopathologie des Troubles saisonniers être un bon candidat pour étudier son association avec des phénotypes saisonniers du TB puisque cette enzyme est impliquée dans les variations photopériodiques de l'amplitude de sécrétion de la mélatonine.

b) La SDE peut être expliquée quant à elle par la latence d'endormissement plus importante chez les patients CS+. En effet, aucun autre marqueur ne l'explique dans nos résultats: on observe une absence de différence de qualité du sommeil entre les CS+ et les CS-, en effet le sommeil n'est pas plus agité, n'est pas plus fragmenté et il n'y pas plus de syndrome d'apnée du sommeil chez les CS+ comparés aux CS-.

On retrouve par ailleurs, pour notre population d'étude comparée à des sujets contrôles sains, des résultats cohérents avec la littérature scientifique actuelle. Comme dans la littérature actuelle (103), dans notre étude les patients souffrant de TB en rémission présentent une latence d'endormissement plus importante ainsi qu'une typologie circadienne plus languide et plus rigide que des sujets contrôles sains. En revanche notre étude ne permet pas de montrer de différence de chronotype contrairement à la littérature actuelle qui montre que les patients avec TB ont un chronotype plutôt vespéral (103). Nous avons aussi pu mettre en évidence de façon cohérente avec les résultats de la littérature que les patients avec TB ont une moins bonne qualité du sommeil que les sujets témoins (avec une insomnie du sommeil, un index de fragmentation augmenté probablement en lien avec le fait qu'il existe plus de syndrome d'apnée du sommeil chez les patients avec Troubles bipolaires que chez les sujets sains (145))

7.2.1 Discussion des résultats de l'analyse multivariée

L'étape multivariée n'a retenu que l'effet des traitements sur la CS à savoir le Lithium et les APA.

En effet, notre étude n'a pas permis d'identifier de manière indépendante des variables des rythmes associées à la saisonnalité dans la population avec TB. Les patients souffrant de TB avec caractéristique saisonnière ne présentent pas de différence des rythmes circadiens sur les auto-questionnaires ou les marqueurs actigraphiques (de phase, de stabilité, et d'amplitude) en phase de rémission.

Hypothèse 1

Une des premières hypothèses pour expliquer l'absence de différence des marqueurs circadiens traits associés à la vulnérabilité aux saisons est que les patients avec TB CS+ sont 2 à 3 fois plus traités par le lithium que les patients CS-. Or il est bien connu que le lithium est un agent chronobiologique bien démontré dans plus d'une dizaine d'espèces allant de l'insecte à l'homme. De nombreuses données de la littérature indiquent en effet que l'efficacité préventive du lithium passerait par un effet sur les rythmes circadiens (effet stabilisateur et préventif de la désynchronisation des rythmes circadiens (146). Une étude récente de mon équipe a également montré que la prise de lithium serait associée chez des patients en phase de rémission avec un TB de type I à une meilleure efficacité de sommeil et un temps de sommeil plus long (147). Enfin, la réponse au Lithium a également été associée à un certain nombre de gènes circadiens (*NR1D1, GSK3β, CRY1, ARNTL, TIM, PER2*), de même que le lithium a démontré qu'il pouvait induire des modifications d'expressions de ces gènes circadiens (148).

Ainsi nos résultats pourraient corroborer d'une part le fait que les patients CS+ puissent présenter une plus grande vulnérabilité à s'adapter aux saisons du fait d'anomalies de l'horloge biologique et aient donc plus besoin d'être traités par lithium que les non saisonniers pour aider l'horloge biologique à coder des signaux lumineux saisonniers et initier des réponses saisonnières. De ce résultat, nous pouvons émettre l'hypothèse que le lithium en plus d'avoir un

effet stabilisateur et préventif de la désynchronisation des rythmes circadiens, pourrait agir aussi sur la synchronisation des rythmes infradiens notamment saisonniers. D'autre part le lithium étant un agent chronobiologique, on peut émettre à partir de nos résultats l'hypothèse que les patients CS+ puissent ne pas présenter plus de marqueurs traits circadiens que les non saisonniers car le lithium aurait modifié l'évolution de la maladie en stabilisant les rythmes circadiens.

Hypothèse 2

Cette étude a permis de mettre en évidence d'autres résultats intéressants sur les traitements par APA qui permettent d'envisager d'autres pistes thérapeutiques chez les patients avec TB CS+. Les patients avec TB CS+ ont en effet 2 à 3 fois plus de chance d'être traités par APA que les non saisonniers. Il s'agit du 2 ème traitement donné aux patients saisonniers en terme de prévalence (42%) versus (70%) pour le lithium, contrairement aux patients ne présentant pas de vulnérabilité à l'effet des saisons qui sont davantage traités par les antidépresseurs (27%), après l'utilisation du lithium (51%).

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer pourquoi les patients avec un TB CS+ sont plus traités par APA :

A) Le caractère psychotique ou non des épisodes thymiques n'a pas été étudié dans notre étude, on ne peut donc savoir si les patients saisonniers sont plus traités par APA car leur épisode sont plus sévères avec la présence de symptômes psychotiques. Une étude antérieure de mon équipe n'avait pas observé une telle association entre les symptômes psychotiques et la CS (12). Une étude plus ancienne, dans un échantillon plus petit, avait néanmoins retrouvé une association entre les symptômes psychotiques et la saisonnalité (27). De plus, dans l'étude de Geoffroy et collaborateurs qui comparait les groupes saisonniers et non saisonniers dans un échantillon plus grand, il n'a pas été mis en évidence de différence concernant le caractère psychotique des épisodes ou l'exposition vie entière aux APA (p=0,43) (12).

B) Un deuxième élément de réponse serait que les APA présentent également des propriétés chronobiologiques qui stabiliseraient cette horloge biologique vulnérable à l'effet des saisons. A

ce jour les antipsychotiques atypiques ne sont pas reconnus comme des agents chronobiologiques (contrairement à la mélatonine ou le lithium) ou comme des molécules de choix dans le traitement des TAS contrairement à la mélatonine ou aux antidépresseurs de 2 ème génération comme l'Agomélatine (71, 149, 150) ou la Buspirone (151). Mais on sait qu'ils agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergique 5HT-2A et 5HT-1A. Certains d'entre eux agissent aussi en bloquant les récepteurs 5HT-2C comme l'Aripiprazole (qui lui est le seul APA agoniste 5HT-1A). Ainsi ils sont antagonistes de la sérotonine et de la dopamine contrairement aux neuroleptiques classiques qui sont juste antagoniste dopaminergique. Or sur le plan neurochimique, on a vu que des perturbations des systèmes des neurotransmetteurs sérotoninergiques et dopaminergiques semblent jouer un rôle clé dans les TAS (98) et qu'il existe une interconnexion anatomique et moléculaire entre l'horloge biologique et les neurotransmetteurs, avec notamment un rôle des neurones sérotoninergiques du raphé sur l'adaptation de l'horloge biologique à la photopériode, soit en agissant en pré-synaptique ou en post-synaptique sur les neurones des NSC. Le ciblage de ces systèmes par l'inhibition de la recapture de la sérotonine ou de la dopamine, ou les deux, fournit ainsi une plausibilité biologique pour le mécanisme d'action des APA sur l'horloge biologique. De plus les récepteurs 5HT-1A post synaptique au niveau des NSC seraient impliqués dans la régulation de l'horloge biologique (152). Or, l'Aripiprazole comme la Buspirone, est agoniste 5HT-1A. Par ailleurs tout comme l'Agomélatine, l'Aripiprazole a une action 5HT-2C. Or les récepteurs 5HT-2C en pré ou post-synaptique des NSC sont aussi connus pour intervenir dans la régulation de la synchronisation de l'horloge biologique contrairement aux récepteurs 5HT-2A(152).

Cependant aucune étude n'a à ce jour étudié l'efficacité des APA dans le traitement des TAS ou TB avec CS +. Une étude sur l'efficacité chronobiologique des APA sur le TB saisonnier serait ainsi intéressante à mener chez les patients avec TB CS+. En effet, les APA et surtout l'Aripiprazole pourraient représenter des molécules de second choix dans le traitement des TB avec saisonnalité dans la mesure ou les antidépresseurs sont à manier avec précaution chez les patients avec TB car ils sont à l'origine d'une instabilité thymique (153, 154) et qu'il existe une variabilité de la réponse au lithium chez les patients avec TB avec seulement 30% de réponse totale au lithium (155).

A notre connaissance, cette étude est la première étude s'intéressant à des patients avec TB à montrer que les patients avec CS+ sont plus traités par antipsychotique atypiques que des

patients CS-. Cette étude apporte des perspectives de recherche pour développer de nouvelles stratégies de traitements. Cependant les premières limites à l'utilisation des APA qui devront être considérées sont les effets secondaires tels que la prise de poids (par blocage des récepteurs sérotoninergiques 5 HT-1A, 5 HT-2C et histaminergiques H1), le diabète (par blocage des récepteurs sérotoninergiques 5 HT-2C, histaminergiques H1 et muscariniques M3), les effets anti-cholinergiques (par blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1), le syndrome métabolique (156). Ces effets secondaires possibles seront à intégrer dans une question de rapport bénéfices-risques.

Le développement de composés plus spécifiques pour l'un ou l'autre sous-type de récepteurs, présents dans l'horloge suprachiasmatique, pourrait augmenter l'efficacité thérapeutique grâce à une action plus ciblée que celle médiée par les antipsychotiques dans le TB CS+ ou les antidépresseurs comme la fluoxétine dans les TAS. C'est par exemple le cas de l'agomélatine, un composé qui est à la fois un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine et un antagoniste des récepteurs 5-HT2C. Ce composé illustre d'ailleurs aussi l'intérêt de mieux comprendre la modulation sérotoninergique de l'horloge circadienne principale pour une meilleure approche thérapeutique.

Par ailleurs, chez les patients avec TB CS+, la luminothérapie serait une autre possibilité thérapeutique que le lithium, et un outil thérapeutique plus adapté que les APA déjà prouvé efficace dans les TAS d'après les données récentes de littérature. En effet la luminothérapie apparaît comme un traitement de choix dans la prévention des épisodes dépressifs saisonniers dans le TAS (157). En effet comme on l'a vu, il existe une étude qui met l'accent sur le fait qu'il est possible que la lumière participe à la fluctuation saisonnière des transporteurs de la recapture de la sérotonine, autrement dit que la sécrétion de sérotonine soit modulée par la lumière et que chez les TAS l'effet de la luminothérapie sur la réduction des symptômes dépressifs passerait par une diminution de la densité du transporteur de la recapture de la sérotonine et ainsi une augmentation de la concentration de sérotonine extracellulaire au niveau du CCA et CPF(70). A ce jour il existe très peu de données spécifiques sur les traitements des épisodes dépressifs bipolaires saisonniers. Il y a juste une revue de la littérature qui met en évidence que la

luminothérapie devrait être utilisée comme un traitement antidépresseur chez les patients souffrant d'épisodes dépressifs bipolaires saisonniers (158).

Hypothèse 3

Une autre hypothèse est qu'il existe bien des anomalies du sommeil et des rythmes circadiens chez les patients CS+ mais que par les méthodes utilisées l'actigraphie et les autoquestionnaires nous n'avons pas pu les mesurer. Le sommeil est un phénomène complexe impliquant de nombreuses structures cérébrales (159). La majorité de ces structures est interconnectée avec les NSC et reçoit plus ou moins directement des messages circadiens provenant des NSC. L'équilibre entre veille et sommeil dépend de subtiles régulations impliquant tout ce réseau de structures. L'horloge biologique principale, contrôle de manière circadienne ces structures et est influencée par ces dernières à des temps différents.

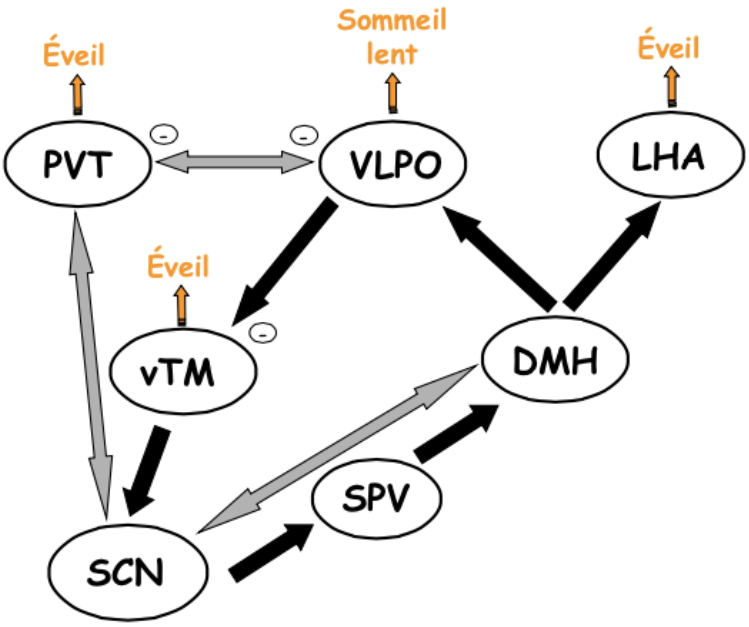


Figure 9 : Schéma des structures en relation avec les SCN et impliquées dans l'éveil ou le sommeil
DMH : noyau dorsomédial de l'hypothalamus ; LHA : aire hypothalamique latérale ; PVT : noyau paraventriculaire thalamique ; SCN : noyau suprachiasmatique ; SPV : zone subparaventriculaire ; VLPO : aire préoptique ventrolatérale ; vTM : noyau tubéromammilaire ventral

(D'après Saper et al. 2005)

Autrement dit, pour résumer le sommeil dépend de plusieurs facteurs dont les rythmes circadiens. Et la mesure la plus directe des troubles du sommeil est la combinaison d'estimation subjective et objective du sommeil. Pour étudier plus directement les rythmes circadiens, il serait préférable de mesurer d'autres marqueurs circadiens évoqués important dans la physiopathologie du trouble bipolaire tels que les rythmes des sécrétions hormonales (mélatonine ou cortisol) ou les rythmes de la température centrale.

Cependant l'étude de la sécrétion plasmatique de la mélatonine semble le marqueur le plus approprié à étudier chez les patients saisonniers car la mélatonine est le transducteur biochimique de l'information photopériodique à toutes les autres cellules du corps y compris aux neurones des NSC. Comme on l'a vu plus haut, la mélatonine est un donneur de temps interne en signalant l'heure de la journée et les variations saisonnières. Ainsi on pourrait comparer quantitativement le taux de sécrétion plasmatique de mélatonine et qualitativement le pic de sécrétion plasmatique de sérotonine entre les patients CS+ et CS- en euthymie. Il serait important d'étudier s'il existe un décalage de phase dans la sécrétion de la mélatonine comme dans l'étude de Lewy (75) et Terman (74) ou bien voir s'il existe des différences de concentration demélatonine (21) (87) et si ces concentrations de mélatonine varient différemment en fonction des saisons comme dans l'étude de Wehr (160). Ces recherches pourraient potentiellement amener à considérer la mélatonine non seulement comme un marqueur circadien à l'effet des saisons mais aussi et surtout comme un biomarqueur saisonnier.

Il serait également intéressant d'étudier des marqueurs moléculaires circadiens à l'effet des saisons chez les patients avec TB. Comme les marqueurs d'expression des gènes circadiens ou de la voie de synthèse de la mélatonine tels que des marqueurs épigénétiques (micro ARN ou

méthylation de l'ADN). Si on part sur l'hypothèse que la mélatonine est le meilleur marqueur circadien à étudier dans les TB CS+, sur le plan moléculaire, il serait intéressant de chercher s'il n'existe pas de variabilité génétique ou épigénétique des gènes impliqués dans la voix de synthèse de la mélatonine comme l'ASMT associé à la saisonnalité dans les TB. D'autant plus que des variants de ce gène ont été retrouvés associés à des troubles du sommeil dans les TB (9, 140).

Enfin, dans notre étude on ne s'est intéressé qu'à rechercher des marqueurs traits circadiens à l'effet des saisons. Il serait aussi très intéressant d'étudier des marqueurs non circadiens. Comme on la vu, d'autres voies physiologiques sont impliquées dans la saisonnalité telle que la voie sérotoninergique. Le transporteur de la recapture de la sérotonine est un biomarqueur cérébral saisonnier reconnu dans les TAS : en effet il a une fonction centrale dans les TAS avec une modulation de son amplitude dans le CCA et CPF en fonction des saisons et en fonction des traitements par luminothérapie. Une étude de neuroimagerie comparant sa densité cérébrale dans des régions cérébrales cibles entre les patients avec TB CS+ et CS- en euthymie (et même entre TB saisonnier et Trouble unipolaires saisonnier) pourrait permettre d'identifier s'il s'agit d'un marqueur trait spécifique du TB CS+ et pourrait apporter des nouvelles pistes de compréhension des mécanismes physiopathologiques impliquées dans les TB CS+.

Hypothèse 4

La dernière hypothèse est qu'il n'existe pas plus d'anomalies des rythmes circadiens chez les patients avec TB CS+ que les patients avec TB CS-. Il n'existerait donc pas de marqueurs de vulnérabilité des rythmes circadiens associée à la vulnérabilité aux rythmes infradiens dans les TB. Cette hypothèse infirmerait l'idée d'une vulnérabilité globale de l'horloge biologique touchant l'ensemble des rythmes biologiques. Ce résultat signifie qu'il existe probablement des voix spécifiques impliquées dans la vulnérabilité à l'effet des saisons des patients avec TB ou bien qu'il existe des variations génétiques spécifiques à la vulnérabilité saisonnière (tel que le polymorphisme de NPAS 2(42)) ou même qu'il existe des variations épigénétiques spécifiques à la vulnérabilité saisonnière. Notre revue de la littérature a montré qu'il existe chez le sujet sain des variations saisonnières de la sérotonine, du transporteur de recapture de la sérotonine et de

certains de ses récepteurs comme le récepteur 5HT-1A. On a vu aussi qu'il existe des fluctuations saisonnières du transporteur de la recapture de la sérotonine de plus grande amplitude chez les sujets avec TAS par rapport aux sujets sains dans toutes les régions du cerveau (y compris dans les régions impliquées dans la régulation de l'humeur CCA et CPF) (94). Le transporteur de la recapture de la sérotonine devenant ainsi le principal biomarqueur central identifié dans la pathologie du TAS. Le TAS regroupant les deux types de trouble bipolaire et unipolaire, il serait intéressant, comme on l'a dit précédemment de comparer les fluctuations saisonnières de la densité du transporteur de la recapture de la sérotonine des patients avec TB CS+ par rapport au patients avec TB CS- mais aussi de comparer les patients avec TB CS+ avec les patients avec Troubles unipolaires saisonniers notamment au niveau du cortex cingulaire antérieure CCA subgénual par tomographie par émission de positons (TEP) avec des radioligands spécifiques de ce transporteur. Or à ce jour, à notre connaissance, l'étude de ce transporteur n'a été faite que chez des patients avec TB en phase aigue de dépression et n'a pas encore ciblé le phénotype homogène TB avec CS+. Si on retrouve une plus grande amplitude des variations saisonnières du transporteur de la recapture de la sérotonine chez les patients avec TB CS+, il serait intéressant d'étudier dans un second temps sur le plan génétique et moléculaire s'il existe des variations génétiques ou épigénétiques de ce transporteur de recapture de la sérotonine spécifique dans les TB CS+. Par ailleurs, on sait que plusieurs variables environnementales changent avec les saisons, comme la lumière, la température et l'humidité, et qu'elles sont inter-corrélées. Mais l'ampleur de l'effet de la thérapie par la lumière sur le transporteur de la sérotonine et la réduction globale de ce biomarqueur cérébral rendent plausible que ce sont bien les variations saisonnières de l'exposition à la lumière qui puissent expliquer la fluctuation saisonnière du transporteur de la sérotonine dans le TAS. Ainsi si ces résultats sont retrouvés dans une future étude évaluant spécifiquement les effets de la lumière sur ce transporteur dans les TB CS+, il sera intéressant de cibler les recherches des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les TB saisonniers sur les voix de signalisation reliant la lumière au transporteur de recapture de la sérotonine au niveau du cortex cérébral.

7.3 Tableaux de synthèse et axes de recherche sur les traitements et les marqueurs saisonniers dans les TB CS +

Tableau 7 : Tableau de synthèse des données scientifiques sur la saisonnalité chez les sujets sains et chez le sujets avec TAS

	Sujets sains	Sujets avec TAS
Epidémiologie	**25% des sujets sains subissent changements saisonniers dans leur humeur et leur comportement**	**0,4% à 16%de la population selon la latitude** **Par exemple aux USA :** **1,5% Floride...** **9% régions du Nord**
Humeur et comportement	**"Winter blues"** *Léthargie,* *Hyperphagie* *Craving pour les carbohydrates* *Humeur triste*	**Dépression saisonnière hivernale** : *EDC avec symptômes atypiques,* *hypersomnie,* *hyperphagie,* *craving pour les carbohydrates,* *prise de poids,* *extrême fatigue*
Neurobiologie	.Réduction de la liaison de la sérotonine au récepteur 5HT1-A dans les régions limbique en hiver .Liaison de la sérotonine au SERT élevée . 5HT extracellulaire cérébrale diminué en hiver .Variation de l'expression des gênes de l'horloge selon la photopériode (*CRY1*, *PER1*)	. Retard de phase dans la sécrétion de la mélatonine **.** Fluctuations saisonnières de la sécrétion de la mélatonine plus élevées dans le TAS . Liaison au SERT élevée dans le CCA et CPF . Réduction de la disponibilité du transporteur de la dopamine dans le TAS
Génétique	héritabilité 29%	. L'allèle court du promoteur du transporteur de la sérotonine (S 5HTTLPR) .Un polymorphisme –1438A/G du promoteur du gène codant pour le récepteur 5HT2A . un polymorphisme du gène codant pour GRP50 (le SNP Rs2072621) .Polymorphisme des gènes principaux de l'horloge :*PER 2*, *ARNTL NPAS2*
Impact sur la qualité de vie	Altèrent le fonctionnement quotidien pendant les mois d'hiver	Haut risque de récurrence pour 2/3 de la population TAS
Traitement	Question de la luminothérapie chez sujets sains ? A étudier.	**<u>Première ligne :</u>** Luminothérapie +/- mélatonine ou Antidépresseur de seconde génération +/- mélatonine
Réponse au traitement	–	**55 %** seulement de **rémission** ou de **réponse** aux symptômes dépressifs saisonnier sous luminothérapie

Mécanisme d'action des traitements	-	**Luminothérapie** : effet ATD de la luminothérapie qui **corrige le retard de phase et par diminution de la liaison de la sérotonine au SERT** **Mélatonine** a un effet sur le TAS, elle **synchronise les rythmes biologiques et le sommeil** **Agomélatine MT1, MT2 5HT2C** **Buspirone 5HT1A**

Tableau 8 : Tableau de synthèse et des perspectives de recherche dans les TB CS+

	Sujets avec TB	**Sujets avec TB CS+**
Epidémiologie	**1 à 4% population mondiale**	**25% des patients avec TB ont épisodes thymiques dépressifs saisonniers** **15% des patients avec TB épisodes thymiques maniaques saisonniers**
Humeur et comportement	Clinique très hétérogène mais : Selon l'approche dimensionnelle : **les patients avec TB** ont de **plus grandes variations saisonnières que les TAS ou sujets sains** de leurs symptômes tel que : *Léthargie,* *Hyperphagie* *Craving pour les carbohydrates* *Humeur triste*	**2 types de course de la maladie:** dépression automne-hiver± (hypo)manie printemps-été dépression printemps-été± (hypo)mania automne -hiver **Caractéristiques cliniques sévères** *:* TB II, ; plus de cycles rapides, plus de TCA, plus d'EDC et âge de début plus précoce **Clinique en fonction du sexe:** Homme plus TBII et plus d'EDC Femme plus de TCA et de cycles rapides
Neurobiologie	.Anomalies circadiennes des marqueurs centraux des TB ***Rythme veille/sommeil*** chronotype vespéral typologie circadienne plus languide et rigide durée du sommeil plus longue latence d'endormissement plus longue efficacité du sommeil moins bonne un réveil après le premier endormissement plus fréquent une stabilité inter-quotidienne plus pauvre, une variabilité dans l'heure du coucher, l'heure du réveil ou dans la durée et l'efficacité du sommeil ***Sécrétion hormonale de mélatonine*** *(retard de phase, hyrsensibilité à la lumière)* ***Sécrétion hormonale de cortisol*** *(le taux de cortisol est plus élevé pendant la nuit et son nadir est plus précoce)* .Anomalie des systèmes monoaminergiques	Aucune Etude des biomarqueurs centraux spécifique du TB CS+ **Marqueurs circadiens à étudier TB CS+/ CS-:** Mélatonine plasmatique ASMT (épigénétique) **Marqueurs sérotoninergiques à étudier TBCS+/CS-**: SERT

	ex: Variabilité des résultats concernant le SERT	
Génétique	. Polymorphisme des gènes circadiens aux troubles bipolaires circadiens (*CLOCK, NPAS2, ARNTL1, NR1D1, PER3, RORB et CSNK1E).* . Variant du promoteur du gène ASMT associé à un sommeil de moins bonne qualité évaluée objectivement par actigraphie . Variant rs774045 de TIMELESS avec un caractère languide des rythmes (i.e. une inertie du sommeil) ainsi qu'un un profil plus vespéral .Variant rs782931 de RORA avec un profil moins flexible des rythmes de vie .	. polymorphisme Rs6738097de NPAS2 . Recherche polymorphisme du gène *ASMT* dans les TB CS+
Impact sur la qualité de vie	Taux élevé de récurrence des épisodes thymiques 70 à 80 % de rechute en moyenne à 2 ans après un épisode majeur et ce malgré le traitement	taux élevé de récurrences des épisodes de l'humeur **sévérité des épisodes**
Traitement	**Première ligne** : Lithium	**Traitement spécifique du TB CS+ à étudier** Lithium APA Luminothérapie + Mélatonine en préventif systématique
Réponse au traitement	Variabilité de la réponse au lithium avec seulement **30% de bon répondeurs**	**A étudier** Réponse au traitement par lithium et/ou APA et/ou luminothérapie? Mélatonine en préventif systématique
Mécanisme d'action des traitements	**Lithium stabilise les rythmes circadiens**	**Lithium** stabilise les rythmes saisonniers par un effet sur les marqueurs circadiens ? **APA** agit sur les rythmes saisonniers via le système monomaninergique ? **Luminothérapie**: effet ATD sur les EDC en agissant sur le SERT ?

8 Conclusion

Ce travail de thèse a permis d'approfondir la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la saisonnalité chez des patients souffrant de TB. L'étude menée indique qu'il n'existe pas d'anomalie spécifique des rythmes circadiens et du sommeil associée aux troubles des rythmes saisonniers chez les patients avec TB. En effet, nous n'avons pas identifié de marqueurs circadiens traits associés à la caractéristique saisonnière des épisodes thymiques (CS+) à partir de mesures subjectives (questionnaires) et objectives (actigraphie).

Ce travail a permis par ailleurs d'ouvrir plusieurs perspectives de recherche. Les patients avec TB CS + semblent être davantage traités par Lithium et APA, ce qui ouvre des pistes de réflexion sur l'effet de ces molécules sur la vulnérabilité à l'effet des saisons. En effet, le lithium est un agent chronobiologique qui stabilise les rythmes circadiens. Le lithium pourrait ainsi être la molécule de premier choix dans le traitement des TB CS+: par son effet sur l'horloge biologique, le lithium pourrait jouer aussi sur la synchronisation des rythmes saisonniers. Par ailleurs, l'étude indique que les APA pourraient être aussi des traitements de choix dans les TB saisonniers. Les APA n'agiraient pas directement sur la saisonnalité en passant sur les voix circadiennes mais leur effet pourrait passer par leur action sur les voies monoaminergiques qui permettent la synchronisation des rythmes par leur effet sur l'horloge centrale.

Ce travail ouvre également des pistes de recherche d'autres marqueurs de saisonnalité dans les TB avec l'étude de la mélatonine plasmatique (hormone centrale de la saisonnalité comme nous l'avons vu), la recherche de variants génétiques ou épigénétiques des gènes de la voie de synthèse de la mélatonine, et en neuroimagerie via la recherche de marqueurs cérébraux sérotoninergiques liés à la saisonnalité.

Enfin, ce travail a permis de poser des hypothèses sur les mécanismes physiopathologiques du TB saisonnier dont le rôle clé de la lumière dans les TB saisonnier. Ainsi, la recherche de voies spécifiques partant de la lumière comme déterminant de la saisonnalité des TB doit être engagée.

9 Bibliographie

1. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. Lancet. 2013 May 11;381(9878):1663-71. PubMed PMID: 23663952.
2. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. Journal of physiology, Paris. 2013 Sep;107(4):278-85. PubMed PMID: 23542544.
3. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. Nature. 2011 Jul 7;475(7354):27-30. PubMed PMID: 21734685. Pubmed Central PMCID: 3173804.
4. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Archives of general psychiatry. 2007 May;64(5):543-52. PubMed PMID: 17485606. Pubmed Central PMCID: 1931566.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. Association AP: Amer Psychiatric Pub Incorporated; 2013. p. 947.
6. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet. 2009 Jan 17;373(9659):234-9. PubMed PMID: 19150704. Pubmed Central PMCID: 3879718.
7. Harvey AG, Mullin BC, Hinshaw SP. Sleep and circadian rhythms in children and adolescents with bipolar disorder. Development and psychopathology. 2006 Fall;18(4):1147-68. PubMed PMID: 17064432.
8. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. The American journal of psychiatry. 2008 Jul;165(7):820-9. PubMed PMID: 18519522.
9. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2011 Sep;21 Suppl 4:S676-82. PubMed PMID: 21835597.
10. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2011 Sep;21 Suppl 4:S683-93. PubMed PMID: 21835596. Pubmed Central PMCID: 3179573.
11. Hazlerigg DG, Wagner GC. Seasonal photoperiodism in vertebrates: from coincidence to amplitude. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2006 Apr;17(3):83-91. PubMed PMID: 16513363.
12. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Boudebesse C, Lajnef M, Gard S, et al. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. Chronobiology international. 2013 Nov;30(9):1101-7. PubMed PMID: 23931033.
13. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. Journal of affective disorders. 2014 Oct;168:210-23. PubMed PMID: 25063960.

14. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. Lancet. 1981 Feb 14;1(8216):383-4. PubMed PMID: 6110011.
15. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. Bipolar disorders. 2010 Aug;12(5):459-72. PubMed PMID: 20712747.
16. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, et al. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. Depression research and treatment. 2012;2012:978962. PubMed PMID: 22203895. Pubmed Central PMCID: 3235681.
17. Spoont MR, Depue RA, Krauss SS. Dimensional measurement of seasonal variation in mood and behavior. Psychiatry research. 1991 Dec;39(3):269-84. PubMed PMID: 1798825.
18. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. Archives of general psychiatry. 1989 Sep;46(9):823-33. PubMed PMID: 2789026.
19. Eastwood MR, Whitton JL, Kramer PM, Peter AM. Infradian rhythms. A comparison of affective disorders and normal persons. Archives of general psychiatry. 1985 Mar;42(3):295-9. PubMed PMID: 3977549.
20. Esquirol. Des maladies mentales: Paris: JB Baillère; 1938.
21. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. Archives of general psychiatry. 1984 Jan;41(1):72-80. PubMed PMID: 6581756.
22. E K. La folie maniaco-dépressive. 1913. Grenoble: J Million; 424 rééditions1993.
23. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science. 1980 Dec 12;210(4475):1267-9. PubMed PMID: 7434030.
24. Lewy AJ. Effects of light on human melatonin production and the human circadian system. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 1983;7(4-6):551-6. PubMed PMID: 6686693.
25. Eastwood MR, Stiasny S. Psychiatric disorder, hospital admission, and season. Archives of general psychiatry. 1978 Jun;35(6):769-71. PubMed PMID: 655774.
26. Hunt N, Sayer H, Silverstone T. Season and manic relapse. Acta psychiatrica Scandinavica. 1992 Feb;85(2):123-6. PubMed PMID: 1543036.
27. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. Psychological medicine. 2007 Nov;37(11):1595-9. PubMed PMID: 17537285.
28. Schaffer A, Levitt AJ, Boyle M. Influence of season and latitude in a community sample of subjects with bipolar disorder. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie. 2003 May;48(4):277-80. PubMed PMID: 12776396.
29. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. Acta psychiatrica Scandinavica. 2000 Mar;101(3):176-84. PubMed PMID: 10721866.
30. Hardin TA, Wehr TA, Brewerton T, Kasper S, Berrettini W, Rabkin J, et al. Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations. Journal of psychiatric research. 1991;25(3):75-87. PubMed PMID: 1941711.

31. Simonsen H, Shand AJ, Scott NW, Eagles JM. Seasonal symptoms in bipolar and primary care patients. Journal of affective disorders. 2011 Jul;132(1-2):200-8. PubMed PMID: 21429586.
32. Shin K, Schaffer A, Levitt AJ, Boyle MH. Seasonality in a community sample of bipolar, unipolar and control subjects. Journal of affective disorders. 2005 May;86(1):19-25. PubMed PMID: 15820267.
33. Magnusson A. Validation of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Journal of affective disorders. 1996 Oct 14;40(3):121-9. PubMed PMID: 8897111.
34. Thompson C, Stinson D, Fernandez M, Fine J, Isaacs G. A comparison of normal, bipolar and seasonal affective disorder subjects using the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. Journal of affective disorders. 1988 May-Jun;14(3):257-64. PubMed PMID: 2968387.
35. Akhter A, Fiedorowicz JG, Zhang T, Potash JB, Cavanaugh J, Solomon DA, et al. Seasonal variation of manic and depressive symptoms in bipolar disorder. Bipolar disorders. 2013 Jun;15(4):377-84. PubMed PMID: 23621686. Pubmed Central PMCID: 3731411.
36. Rajajarvi E, Antila M, Kieseppa T, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Partonen T. The effect of seasons and seasonal variation on neuropsychological test performance in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives. Journal of affective disorders. 2010 Dec;127(1-3):58-65. PubMed PMID: 20466433.
37. Friedman E, Gyulai L, Bhargava M, Landen M, Wisniewski S, Foris J, et al. Seasonal changes in clinical status in bipolar disorder: a prospective study in 1000 STEP-BD patients. Acta psychiatrica Scandinavica. 2006 Jun;113(6):510-7. PubMed PMID: 16677228.
38. Volpe FM, Del Porto JA. Seasonality of admissions for mania in a psychiatric hospital of Belo Horizonte, Brazil. Journal of affective disorders. 2006 Aug;94(1-3):243-8. PubMed PMID: 16777234.
39. Symonds RL, Williams P. Seasonal variation in the incidence of mania. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 1976 Jul;129:45-8. PubMed PMID: 938803.
40. Coomans CP, Ramkisoensing A, Meijer JH. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. Frontiers in neuroendocrinology. 2015 Apr;37:29-42. PubMed PMID: 25451984.
41. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. Nat Rev Genet. 2008 Oct;9(10):764-75. PubMed PMID: 18802415. Epub 2008/09/20. eng.
42. Geoffroy PA, Lajnef M, Bellivier F, Jamain S, Gard S, Kahn JP, et al. Genetic association study of circadian genes with seasonal pattern in bipolar disorders. Scientific reports. 2015;5:10232. PubMed PMID: 25989161. Pubmed Central PMCID: 4437291.
43. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. Cell. 2002 May 3;109(3):307-20. PubMed PMID: 12015981. Epub 2002/05/23. eng.
44. Bellivier F, Geoffroy PA, Etain B, Scott J. Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. Expert opinion on therapeutic targets. 2015 Jun;19(6):747-63. PubMed PMID: 25726988.

45. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. Hum Mol Genet. 2006 Oct 15;15 Spec No 2:R271-7. PubMed PMID: 16987893. Epub 2006/09/22. eng.
46. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. Trends in neurosciences. 2008 Jan;31(1):27-36. PubMed PMID: 18054803.
47. Johnston JD, Ebling FJ, Hazlerigg DG. Photoperiod regulates multiple gene expression in the suprachiasmatic nuclei and pars tuberalis of the Siberian hamster (Phodopus sungorus). The European journal of neuroscience. 2005 Jun;21(11):2967-74. PubMed PMID: 15978008.
48. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. Brain Res Brain Res Rev. 2003 Jun;42(3):204-20. PubMed PMID: 12791440. Epub 2003/06/07. eng.
49. Dissel S, Codd V, Fedic R, Garner KJ, Costa R, Kyriacou CP, et al. A constitutively active cryptochrome in Drosophila melanogaster. Nat Neurosci. 2004 Aug;7(8):834-40. PubMed PMID: 15258584. Epub 2004/07/20. eng.
50. Houben T, Deboer T, van Oosterhout F, Meijer JH. Correlation with behavioral activity and rest implies circadian regulation by SCN neuronal activity levels. Journal of biological rhythms. 2009 Dec;24(6):477-87. PubMed PMID: 19926807.
51. Aton SJ, Colwell CS, Harmar AJ, Waschek J, Herzog ED. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. Nature neuroscience. 2005 Apr;8(4):476-83. PubMed PMID: 15750589. Pubmed Central PMCID: 1628303.
52. Lucassen EA, van Diepen HC, Houben T, Michel S, Colwell CS, Meijer JH. Role of vasoactive intestinal peptide in seasonal encoding by the suprachiasmatic nucleus clock. The European journal of neuroscience. 2012 May;35(9):1466-74. PubMed PMID: 22512278.
53. Tournier BB, Dardente H, Simonneaux V, Vivien-Roels B, Pevet P, Masson-Pevet M, et al. Seasonal variations of clock gene expression in the suprachiasmatic nuclei and pars tuberalis of the European hamster (Cricetus cricetus). The European journal of neuroscience. 2007 Mar;25(5):1529-36. PubMed PMID: 17425579.
54. Maywood ES, Chesham JE, O'Brien JA, Hastings MH. A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011 Aug 23;108(34):14306-11. PubMed PMID: 21788520. Pubmed Central PMCID: 3161534.
55. Farajnia S, van Westering TL, Meijer JH, Michel S. Seasonal induction of GABAergic excitation in the central mammalian clock. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014 Jul 1;111(26):9627-32. PubMed PMID: 24979761. Pubmed Central PMCID: 4084452.
56. Dulcis D, Jamshidi P, Leutgeb S, Spitzer NC. Neurotransmitter switching in the adult brain regulates behavior. Science. 2013 Apr 26;340(6131):449-53. PubMed PMID: 23620046.
57. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. Science. 2000 Apr 28;288(5466):682-5. PubMed PMID: 10784453. Epub 2000/04/28. eng.

58. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 13;101(15):5339-46. PubMed PMID: 14963227. Epub 2004/02/14. eng.
59. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. Cell Tissue Res. 2002 Jul;309(1):193-9. PubMed PMID: 12111549. Epub 2002/07/12. eng.
60. Kalsbeek A, Bruinstroop E, Yi CX, Klieverik LP, La Fleur SE, Fliers E. Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010 Nov;1212:114-29. PubMed PMID: 21070249.
61. Turek FW. Circadian neural rhythms in mammals. Annu Rev Physiol. 1985;47:49-64. PubMed PMID: 2859834. Epub 1985/01/01. eng.
62. Sumova A, Sladek M, Jac M, Illnerova H. The circadian rhythm of Per1 gene product in the rat suprachiasmatic nucleus and its modulation by seasonal changes in daylength. Brain research. 2002 Aug 30;947(2):260-70. PubMed PMID: 12176169.
63. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. Pharmacological reviews. 2003 Jun;55(2):325-95. PubMed PMID: 12773631.
64. Walton JC, Weil ZM, Nelson RJ. Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. Frontiers in neuroendocrinology. 2011 Aug;32(3):303-19. PubMed PMID: 21156187. Pubmed Central PMCID: 3139743.
65. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? The FEBS journal. 2006 Jul;273(13):2813-38. PubMed PMID: 16817850.
66. Godson C, Reppert SM. The Mel1a melatonin receptor is coupled to parallel signal transduction pathways. Endocrinology. 1997 Jan;138(1):397-404. PubMed PMID: 8977429.
67. Geoffroy PA, Etain B, Franchi JA, Bellivier F, Ritter P. Melatonin and Melatonin Agonists as Adjunctive Treatments in Bipolar Disorders. Current pharmaceutical design. 2015;21(23):3352-8. PubMed PMID: 26088111.
68. Anderson G, Jacob A, Bellivier F, Geoffroy PA. Bipolar Disorder: The Role of the Kynurenine and Melatonergic Pathways. Current pharmaceutical design. 2016;22(8):987-1012. PubMed PMID: 26654772.
69. Levitan RD. The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. Dialogues in clinical neuroscience. 2007;9(3):315-24. PubMed PMID: 17969868. Pubmed Central PMCID: 3202491.
70. Tyrer AE, Levitan RD, Houle S, Wilson AA, Nobrega JN, Rusjan PM, et al. Serotonin transporter binding is reduced in seasonal affective disorder following light therapy. Acta psychiatrica Scandinavica. 2016 Nov;134(5):410-9. PubMed PMID: 27553523.
71. Kaminski-Hartenthaler A, Nussbaumer B, Forneris CA, Morgan LC, Gaynes BN, Sonis JH, et al. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder. The Cochrane database of systematic reviews. 2015 Nov 11(11):CD011271. PubMed PMID: 26560173.
72. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE, et al. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine

in patients with winter seasonal affective disorder. The American journal of psychiatry. 2006 May;163(5):805-12. PubMed PMID: 16648320.
73. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. Science. 1987 Jan 16;235(4786):352-4. PubMed PMID: 3798117.
74. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, Cooper TB, Lo ES, Gorman JM, et al. Response of the melatonin cycle to phototherapy for Seasonal Affective Disorder. Short note. Journal of neural transmission. 1988;72(2):147-65. PubMed PMID: 3385426.
75. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006 May 9;103(19):7414-9. PubMed PMID: 16648247. Pubmed Central PMCID: 1450113.
76. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, et al. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. Archives of general psychiatry. 1998 Oct;55(10):890-6. PubMed PMID: 9783559.
77. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. Archives of general psychiatry. 2001 Jan;58(1):69-75. PubMed PMID: 11146760.
78. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL. Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. Psychiatry research. 1998 Jan 16;77(1):57-61. PubMed PMID: 10710176.
79. Lewy AJ, Emens J, Sack RL, Hasler BP, Bernert RA. Zeitgeber hierarchy in humans: resetting the circadian phase positions of blind people using melatonin. Chronobiology international. 2003 Sep;20(5):837-52. PubMed PMID: 14535357.
80. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 1989 Mar;2(1):1-22. PubMed PMID: 2679625.
81. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. The American journal of psychiatry. 2005 Apr;162(4):656-62. PubMed PMID: 15800134.
82. Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN. 2000 Nov;25(5):446-58. PubMed PMID: 11109296. Pubmed Central PMCID: 1408010.
83. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. International clinical psychopharmacology. 2006 Feb;21 Suppl 1:S11-5. PubMed PMID: 16436934.
84. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. Nature reviews Neuroscience. 2010 Aug;11(8):589-99. PubMed PMID: 20631712.
85. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. CNS spectrums. 2005 Aug;10(8):647-63; quiz 72. PubMed PMID: 16041296.
86. Ciarleglio CM, Resuehr HE, McMahon DG. Interactions of the serotonin and circadian systems: nature and nurture in rhythms and blues. Neuroscience. 2011 Dec 1;197:8-16. PubMed PMID: 21963350.

87. Danilenko KV, Putilov AA, Russkikh GS, Duffy LK, Ebbesson SO. Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. Arctic medical research. 1994 Jul;53(3):137-45. PubMed PMID: 7986318.
88. Checkley SA, Murphy DG, Abbas M, Marks M, Winton F, Palazidou E, et al. Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 1993 Sep;163:332-7. PubMed PMID: 8401962.
89. Partonen T, Vakkuri O, Lamberg-Allardt C, Lonnqvist J. Effects of bright light on sleepiness, melatonin, and 25-hydroxyvitamin D(3) in winter seasonal affective disorder. Biological psychiatry. 1996 May 15;39(10):865-72. PubMed PMID: 9172707.
90. Carlsson A, Svennerholm L, Winblad B. Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum. 1980;280:75-85. PubMed PMID: 6157305.
91. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. Lancet. 2002 Dec 7;360(9348):1840-2. PubMed PMID: 12480364.
92. Praschak-Rieder N, Willeit M, Wilson AA, Houle S, Meyer JH. Seasonal variation in human brain serotonin transporter binding. Archives of general psychiatry. 2008 Sep;65(9):1072-8. PubMed PMID: 18762593.
93. Eisenberg DP, Kohn PD, Baller EB, Bronstein JA, Masdeu JC, Berman KF. Seasonal effects on human striatal presynaptic dopamine synthesis. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2010 Nov 3;30(44):14691-4. PubMed PMID: 21048126. Pubmed Central PMCID: 3010858.
94. Tyrer AE, Levitan RD, Houle S, Wilson AA, Nobrega JN, Meyer JH. Increased Seasonal Variation in Serotonin Transporter Binding in Seasonal Affective Disorder. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2016 Apr 18. PubMed PMID: 27087270.
95. Lima MM, Andersen ML, Reksidler AB, Silva A, Zager A, Zanata SM, et al. Blockage of dopaminergic D(2) receptors produces decrease of REM but not of slow wave sleep in rats after REM sleep deprivation. Behavioural brain research. 2008 Apr 09;188(2):406-11. PubMed PMID: 18201777.
96. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology. 2004 Jan;108(1):17-40. PubMed PMID: 15104164.
97. Lavoie MP, Lam RW, Bouchard G, Sasseville A, Charron MC, Gagne AM, et al. Evidence of a biological effect of light therapy on the retina of patients with seasonal affective disorder. Biological psychiatry. 2009 Aug 1;66(3):253-8. PubMed PMID: 19135188.
98. Neumeister A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Asenbaum S, Stastny J, Hilger E, et al. Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. Psychological medicine. 2001 Nov;31(8):1467-73. PubMed PMID: 11722161.
99. Oren DA. Retinal melatonin and dopamine in seasonal affective disorder. Journal of neural transmission General section. 1991;83(1-2):85-95. PubMed PMID: 2018631.
100. Lewy AJ, Nurnberger JI, Jr., Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, et al. Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. The American journal of psychiatry. 1985 Jun;142(6):725-7. PubMed PMID: 4003592.

101. Hebert M, Beattie CW, Tam EM, Yatham LN, Lam RW. Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. Psychiatry research. 2004 Jun 30;127(1-2):27-34. PubMed PMID: 15261702.
102. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. Nat Rev Genet. 2005 Jul;6(7):544-56. PubMed PMID: 15951747. Epub 2005/06/14. eng.
103. Boudebesse C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, et al. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. Chronobiology international. 2013 Oct;30(8):1042-9. PubMed PMID: 23866053.
104. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. Chronobiology international. 2005;22(3):571-84. PubMed PMID: 16076655.
105. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. Bipolar disorders. 2008 Mar;10(2):271-5. PubMed PMID: 18271906.
106. Geoffroy PA, Scott J, Boudebesse C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. Acta psychiatrica Scandinavica. 2015 Feb;131(2):89-99. PubMed PMID: 25430914.
107. Ritter PS, Marx C, Lewtschenko N, Pfeiffer S, Leopold K, Bauer M, et al. The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. J Neural Transm (Vienna). 2012 Oct;119(10):1173-84. PubMed PMID: 22903311.
108. Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. Psychiatry research. 1996 Jul 31;63(2-3):219-22. PubMed PMID: 8878318.
109. Nurnberger JI, Jr., Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. Archives of general psychiatry. 2000 Jun;57(6):572-9. PubMed PMID: 10839335.
110. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF, Scott EM, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. Journal of affective disorders. 2013 Feb 20;145(2):260-3. PubMed PMID: 22877966.
111. Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 1999 Sep;21(3):408-13. PubMed PMID: 10457538.
112. Waterhouse J, Drust B, Weinert D, Edwards B, Gregson W, Atkinson G, et al. The circadian rhythm of core temperature: origin and some implications for exercise performance. Chronobiol Int. 2005;22(2):207-25. PubMed PMID: 16021839. Epub 2005/07/19. eng.
113. Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. The American journal of psychiatry. 1988 Sep;145(9):1133-7. PubMed PMID: 3414857.
114. Oquendo MA, Galfalvy H, Sullivan GM, Miller JM, Milak MM, Sublette ME, et al. Positron Emission Tomographic Imaging of the Serotonergic System and Prediction of Risk

and Lethality of Future Suicidal Behavior. JAMA psychiatry. 2016 Oct 01;73(10):1048-55. PubMed PMID: 27463606.
115. Ogden RT, Ojha A, Erlandsson K, Oquendo MA, Mann JJ, Parsey RV. In vivo quantification of serotonin transporters using [(11)C]DASB and positron emission tomography in humans: modeling considerations. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2007 Jan;27(1):205-17. PubMed PMID: 16736050. Pubmed Central PMCID: 3784003.
116. Oquendo MA, Hastings RS, Huang YY, Simpson N, Ogden RT, Hu XZ, et al. Brain serotonin transporter binding in depressed patients with bipolar disorder using positron emission tomography. Archives of general psychiatry. 2007 Feb;64(2):201-8. PubMed PMID: 17283287. Pubmed Central PMCID: 3767993.
117. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, et al. Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [11C]DASB and positron emission tomography. Biological psychiatry. 2006 Aug 01;60(3):207-17. PubMed PMID: 16875929.
118. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, et al. Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [11C](+)McN5652. Biological psychiatry. 2002 May 01;51(9):715-22. PubMed PMID: 11983185.
119. Chou YH, Wang SJ, Lin CL, Mao WC, Lee SM, Liao MH. Decreased brain serotonin transporter binding in the euthymic state of bipolar I but not bipolar II disorder: a SPECT study. Bipolar disorders. 2010 May;12(3):312-8. PubMed PMID: 20565438.
120. Prosser RA, Dean RR, Edgar DM, Heller HC, Miller JD. Serotonin and the mammalian circadian system: I. In vitro phase shifts by serotonergic agonists and antagonists. Journal of biological rhythms. 1993 Spring;8(1):1-16. PubMed PMID: 8490207.
121. Hannibal J, Fahrenkrug J. Neuronal input pathways to the brain's biological clock and their functional significance. Advances in anatomy, embryology, and cell biology. 2006;182:1-71. PubMed PMID: 16566431.
122. Morin LP. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity. Annals of medicine. 1999 Feb;31(1):12-33. PubMed PMID: 10219711.
123. Pickard GE, Smith BN, Belenky M, Rea MA, Dudek FE, Sollars PJ. 5-HT1B receptor-mediated presynaptic inhibition of retinal input to the suprachiasmatic nucleus. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1999 May 15;19(10):4034-45. PubMed PMID: 10234032.
124. Snyder SH, Borjigin J, Sassone-Corsi P. Discovering light effects on the brain. The American journal of psychiatry. 2006 May;163(5):771. PubMed PMID: 16648313.
125. Anderson RJ, Gott BM, Sayuk GS, Freedland KE, Lustman PJ. Antidepressant pharmacotherapy in adults with type 2 diabetes: rates and predictors of initial response. Diabetes care. 2010 Mar;33(3):485-9. PubMed PMID: 20032276. Pubmed Central PMCID: 2827493.
126. Amir S, Robinson B, Ratovitski T, Rea MA, Stewart J, Simantov R. A role for serotonin in the circadian system revealed by the distribution of serotonin transporter and light-induced Fos immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus and intergeniculate leaflet. Neuroscience. 1998 Jun;84(4):1059-73. PubMed PMID: 9578395.
127. Malek ZS, Sage D, Pevet P, Raison S. Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and

modulated by enhanced locomotor activity. Endocrinology. 2007 Nov;148(11):5165-72. PubMed PMID: 17595225.
128. Akhisaroglu M, Kurtuncu M, Manev H, Uz T. Diurnal rhythms in quinpirole-induced locomotor behaviors and striatal D2/D3 receptor levels in mice. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2005 Mar;80(3):371-7. PubMed PMID: 15740778.
129. Yujnovsky I, Hirayama J, Doi M, Borrelli E, Sassone-Corsi P. Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK:BMAL1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 18;103(16):6386-91. PubMed PMID: 16606840. Epub 2006/04/12. eng.
130. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. Nature neuroscience. 2001 Jul;4(7):732-8. PubMed PMID: 11426230.
131. Madden PA, Heath AC, Rosenthal NE, Martin NG. Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors. Archives of general psychiatry. 1996 Jan;53(1):47-55. PubMed PMID: 8540777.
132. Jang KL, Lam RW, Livesley WJ, Vernon PA. Gender differences in the heritability of seasonal mood change. Psychiatry research. 1997 May 30;70(3):145-54. PubMed PMID: 9211576.
133. Lee HJ, Woo HG, Greenwood TA, Kripke DF, Kelsoe JR. A genome-wide association study of seasonal pattern mania identifies NF1A as a possible susceptibility gene for bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2013 Feb 20;145(2):200-7. PubMed PMID: 22925353.
134. Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, et al. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. Molecular psychiatry. 1998 Mar;3(2):175-7. PubMed PMID: 9577843.
135. Lee HJ, Sung SM, Lim SW, Paik JW, Leen K. Seasonality associated with the serotonin 2A receptor -1438 A/G polymorphism. Journal of affective disorders. 2006 Oct;95(1-3):145-8. PubMed PMID: 16762419.
136. Enoch MA, Goldman D, Barnett R, Sher L, Mazzanti CM, Rosenthal NE. Association between seasonal affective disorder and the 5-HT2A promoter polymorphism, -1438G/A. Molecular psychiatry. 1999 Jan;4(1):89-92. PubMed PMID: 10089016.
137. Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Kieseppa T, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2003 Apr;28(4):734-9. PubMed PMID: 12655319.
138. Partonen T, Treutlein J, Alpman A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. Annals of medicine. 2007;39(3):229-38. PubMed PMID: 17457720.
139. Etain B, Dumaine A, Bellivier F, Pagan C, Francelle L, Goubran-Botros H, et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. Human molecular genetics. 2012 Sep 15;21(18):4030-7. PubMed PMID: 22694957.
140. Geoffroy PA, Boudebesse C, Henrion A, Jamain S, Henry C, Leboyer M, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. Genes, brain, and behavior. 2014 Mar;13(3):299-304. PubMed PMID: 24308489.

141. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. The American journal of psychiatry. 2005 Jan;162(1):50-7. PubMed PMID: 15625201.
142. Yeim S, Boudebesse C, Etain B, Belliviera F. [Circadian markers and genes in bipolar disorder]. L'Encephale. 2015 Sep;41(4 Suppl 1):S38-44. PubMed PMID: 26746321. Biomarqueurs et genes circadiens dans le trouble bipolaire.
143. (APA) APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR, Fourth Edition American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington2000.
144. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. Sleep. 2007 Apr;30(4):519-29. PubMed PMID: 17520797.
145. Geoffroy PA, Micoulaud Franchi JA, Lopez R, Poirot I, Brion A, Royant-Parola S, et al. [How to characterize and treat sleep complaints in bipolar disorders?]. L'Encephale. 2016 Sep 23. PubMed PMID: 27669996. Comment caracteriser et traiter les plaintes de sommeil dans les troubles bipolaires ?
146. Klemfuss H. Rhythms and the pharmacology of lithium. Pharmacology & therapeutics. 1992;56(1):53-78. PubMed PMID: 1297145.
147. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2016 Nov 01;204:32-9. PubMed PMID: 27318597.
148. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. Chronobiology international. 2016;33(4):351-73. PubMed PMID: 27003509.
149. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. The Journal of clinical psychiatry. 2010 Feb;71(2):109-20. PubMed PMID: 20193645.
150. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. Psychopharmacology. 2007 Mar;190(4):575-9. PubMed PMID: 17171557.
151. Smith VM, Iannattone S, Achal S, Jeffers RT, Antle MC. The serotonergic anxiolytic buspirone attenuates circadian responses to light. The European journal of neuroscience. 2016 Nov;44(10):2871. PubMed PMID: 27868310.
152. Bockaert J, Claeysen S, Becamel C, Dumuis A, Marin P. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. Cell and tissue research. 2006 Nov;326(2):553-72. PubMed PMID: 16896947.
153. Scott J, Brichant-Petitjean C, Etain B, Henry C, Kahn JP, Azorin JM, et al. A re-examination of antidepressant treatment-emergent mania in bipolar disorders: evidence of gender differences. Acta psychiatrica Scandinavica. 2017 May;135(5):479-88. PubMed PMID: 28369709.
154. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, Jr., et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in

bipolar depression. The American journal of psychiatry. 2009 Feb;166(2):164-72. PubMed PMID: 19015231.
155. Garnham J, Munro A, Slaney C, Macdougall M, Passmore M, Duffy A, et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. Journal of affective disorders. 2007 Dec;104(1-3):185-90. PubMed PMID: 17442400.
156. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. Journal of psychiatric practice. 2007 Jan;13(1):13-24. PubMed PMID: 17242588.
157. Nussbaumer B, Kaminski-Hartenthaler A, Forneris CA, Morgan LC, Sonis JH, Gaynes BN, et al. Light therapy for preventing seasonal affective disorder. The Cochrane database of systematic reviews. 2015 Nov 08(11):CD011269. PubMed PMID: 26558494.
158. Geoffroy PA, Fovet T, Micoulaud-Franchi JA, Boudebesse C, Thomas P, Etain B, et al. [Bright light therapy in seasonal bipolar depressions]. L'Encephale. 2015 Oct 16. PubMed PMID: 26481654. Luminotherapie et episodes depressifs saisonniers du trouble bipolaire.
159. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005 Oct 27;437(7063):1257-63. PubMed PMID: 16251950.
160. Wehr TA, Duncan WC, Jr., Sher L, Aeschbach D, Schwartz PJ, Turner EH, et al. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. Archives of general psychiatry. 2001 Dec;58(12):1108-14. PubMed PMID: 11735838.

Titre : La saisonnalité et l'horloge biologique dans les Troubles Bipolaires

Résumé:
Les troubles bipolaires (TB) sont des troubles psychiatriques sévères, d'origine multifactorielle et aux présentations cliniques très hétérogènes. Le TB avec caractéristiques saisonnières (CS+) est fréquent, récurrent et associé à des caractéristiques plus sévères des TB.
L'objectif de ma thèse a été de rechercher des biomarqueurs associés à la saisonnalité dans les TB. Mon intérêt s'est porté sur les biomarqueurs circadiens dans l'hypothèse d'une vulnérabilité globale de l'horloge biologique chez ces patients avec TB.
J'ai comparé les caractéristiques des rythmes circadiens et du sommeil de patients avec TB en rémission CS+, comparés à des patients en rémission CS- et à des sujets contrôles sains, à l'aide d'auto-questionnaires et de l'actigraphie.
L'étape univariée a montré que les patients CS+, comparés aux CS- et aux sujets contrôles, ont une latence d'endormissement significativement plus importante. Par ailleurs, les patients CS+, comparés aux CS-, ont une somnolence diurne excessive plus importante, et étaient significativement plus souvent traités par lithium et Antipsychotiques Atypiques (APA). L'analyse univariée n'a pas montré de différence sur les marqueurs de phase (CSM, début M10, début L5), les marqueurs de stabilité (CTI FR, stabilité inter-jour) et d'amplitude des rythmes circadiens (CTI LV, amplitude activité). L'analyse de régression logistique binaire a retenu l'effet du lithium et des APA sur la CS.
Ce travail n'observe pas d'anomalies des rythmes circadiens et du sommeil associés aux troubles des rythmes saisonniers chez les patients avec TB et ouvre des pistes de réflexion sur l'effet du lithium et des APA sur les troubles des rythmes infradiens.

Mots clés : Troubles bipolaires ; saisons ; rythme biologique ; horloge biologique ; caractéristique saisonnière ; dépression ; manie

Titre en anglais: Seasonality and the biological clock in Bipolar Disorders

Abstract (english):
Bipolar disorders (BD) are severe psychiatric disorders of multifactorial origin with very heterogeneous clinical presentations. BD with seasonal characteristics (CS +) are of major interest because this pattern is frequent, recurrent and associated with more severe BD clinical characteristics and outcomes.
My thesis objective is to identify biomarkers associated with CS in BD. My hypothesis is that there is a global vulnerability of the biological clock in these patients with BD, with both circadian and infradian abnormalities.
I assessed circadian rhythms and sleep patterns of patients with BD CS + in remission, compared with remitted patients CS- and healthy control subjects, using self - questionnaires and actigraphy.
The univariate analysis showed that CS + patients, compared to CS- and control subjects, had a significantly longer sleep latency. CS + patients, compared to CS-, had daytime sleepiness and were significantly more frequently treated with lithium and Atypical Antipsychotics (APA). Univariate analysis showed no differences in phase markers (CSM, M10 onset, L5 onset), stability markers (CTI FR, inter-day stability) and circadian rhythms amplitude (CTI LV, Amplitude activity). The logistic binary regression retained the effect of lithium and APA on CS.
We did not observe abnormalities of the circadian rhythms and sleep associated with CS in patients with BD. Nevertheless this work paves the way for future research as assessing the effect of the lithium and the APA on infradian rhythms.

Keywords (english): Bipolar disorders; seasons; biological rhythm; biological clock; seasonal characteristic; Depression; mania

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06