

Les dépressions expliquées seront mieux traitées grâce à l'administration transdermique des 2 hormones pinéales de la veille et du sommeil

Chers Amis,

Que d'informations dans le minimum de temps, ces derniers mois !

J'imagine combien vous devez être étonnés par tant d'affirmations, suite à la très importante découverte de mon collègue et ami le Pr Jean-Bernard Fourtillan. Elle est, fort heureusement, parfaitement protégée des risques de dérives financières qui exploitent les patients plus qu'elles ne les protègent.

Nous entrons dans une nouvelle logique thérapeutique. En plus des nombreux patients qui attendent avec impatience les patchs que nous avons promis, beaucoup de médecins déjà m'ont écrit, me posent des questions. Il y a les incrédules, les passionnés qui ont bien compris les perspectives, et ceux qui critiquent sans chercher à comprendre, utilisant des arguments dépassés, par exemple que je suis radié du conseil de l'ordre des médecins, ce qui est inexact, et que « *le Pr J.B. Fourtillan et le Pr H. Joyeux sont retraités et devraient jouer au golf* ». C'est bien mal nous connaître.

Nous savons bien, déjà, les obstacles qui nous attendent. Nous ne les craignons pas, car ils sont au service du plus grand nombre.

Pour revenir au sujet de cette 150^{ème} lettre, il faut rappeler que les médecins spécialistes et généralistes français sont les champions du monde des prescriptions d'antidépresseurs. Outre cette prescription excessive, sans doute encouragée par les Laboratoires pharmaceutiques, ils doivent savoir **qu'il ne faut jamais, au prétexte de les faire mieux dormir, prescrire de médicaments somnifères et anxiolytiques, c'est-à-dire de benzodiazépines et apparentés (tels que le Stilnox®), à un patient sous antidépresseur.**

Les antidépresseurs et les somnifères sont incompatibles. Ceci est bien précisé dans cette nouvelle lettre. Personne ne s'en étonnera, puisque les autorités de santé viennent de classer, sans d'ailleurs savoir pourquoi, le Zolpidem (Stilnox® et ses génériques), dans la catégorie des stupéfiants. Or tous les stupéfiants sont des médicaments psychostimulants qui, en augmentant la vigilance et l'anxiété, entretiennent et accroissent les dépressions nerveuses.

Avant de lire la lettre qui suit, où j'interviewe Jean-Bernard Fourtillan, je vous conseille de regarder attentivement la vidéo : « [Les causes des dépressions nerveuses et leur traitement](#) », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 13 min 15)

Pr Henri Joyeux

Question 1 : Jean-Bernard, la découverte des hormones du sommeil et de la veille nous permet de comprendre le mécanisme des dépressions nerveuses. Pourquoi peut-on assimiler les dépressions nerveuses à des troubles du sommeil passagers ?

J-B Fourtillan - Chez les sujets déprimés le niveau de la vigilance est augmenté par le stress déclenché par la survenue d'un ou de plusieurs événements malencontreux. Lorsque la quantité de Valéonine, l'hormone du sommeil, sécrétée pendant la nuit, est insuffisante pour abaisser et maintenir la vigilance en dessous de la barrière du sommeil, nous ne dormons plus.

L'enchaînement des nuits sans sommeil épuise l'organisme et conduit à la dépression. Voilà pourquoi l'insomnie et l'anxiété sont les deux symptômes caractéristiques des dépressions nerveuses.

L'efficacité des antidépresseurs, dont la découverte du système Veille-Sommeil m'a permis de préciser les modes d'action, confirme ce mécanisme de déclenchement des dépressions nerveuses. Les antidépresseurs agissent en augmentant le sommeil, par diminution de la vigilance. Lorsque la cause du stress, à l'origine de la dépression, a disparu, les sujets retrouvent leur sommeil habituel ; c'est la fin de la dépression. Le sommeil devient vraiment réparateur.

Question 2 : Par quels mécanismes agissent les antidépresseurs ?

Le mécanisme des dépressions nerveuses et le mode d'action des antidépresseurs, trouvent désormais une explication avec les rôles respectifs de deux neurotransmetteurs, la noradrénaline et de la sérotonine.

La découverte du système Veille-Sommeil nous a permis d'élucider le mode d'action des deux types d'antidépresseurs,

- les uns, **Inhibiteurs du Recaptage de la Noradrénaline (IRN)**, tels que la Clomipramine (Anafranil® et ses génériques), indiqués dans *"les épisodes dépressifs majeurs, les troubles obsessionnels compulsifs et la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie"* mais responsables de somnolence très fréquente.

- les autres, concurrents des précédents sur le marché des anti-dépresseurs, **les Inhibiteurs du Recaptage de la Sérotonine (IRS)**, tels que la Fluoxétine (Prozac® et ses génériques), ne font pas mieux dans les mêmes indications.

Chez les sujets déprimés, le système Veille-Sommeil est quantitativement normal, ainsi qu'en témoigne la similitude des productions pinéales de Mélatonine, marqueur du sommeil (voir Lettre 147), chez des sujets normaux et des sujets en état dépressif non traités par les antidépresseurs (E. PALAZIDOU, 2). Mais, pour faire dormir les sujets déprimés, le système Veille-Sommeil doit être renforcé, compte tenu de l'augmentation de la vigilance due au stress.

Question 3 : Comment as-tu mis en évidence le mode d'action des antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline (IRN) type Anafranil® et ses génériques ? De même pour les antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) ?

À la suite des travaux de E. PALAZIDOU (1, 2), on a observé l'augmentation de la sécrétion de

Mélatonine par la glande pinéale (mise en évidence en mesurant sa concentration plasmatique). Elle fait suite à une stimulation des récepteurs noradrénergiques situés sur les pinéaloctes (cellules de la glande pinéale), et est couramment utilisée, par les pharmacologues des laboratoires pharmaceutiques, pour mesurer la puissance de l'inhibition du recaptage de la noradrénaline par les antidépresseurs IRN du type de la Clomipramine (Anafranil®).

L'augmentation de la sécrétion de Mélatonine par la glande pinéale est donc un indicateur de la puissance d'action d'un antidépresseur type IRN.

Bien entendu, les chercheurs ignoraient, avant ma découverte, que cette stimulation noradrénergique des pinéaloctes constitue, à elle seule, le mode d'action des antidépresseurs IRN.

En effet, en augmentant les concentrations de Noradrénaline au niveau des récepteurs noradrénergiques de la glande pinéale, par inhibition de son recaptage par les neurones pré-synaptiques, les antidépresseurs IRN stimulent toute la journée, sur les 24h, la synthèse simultanée des 3 hormones pinéales, non seulement la Mélatonine (MLT), mais aussi le 6-Méthoxy-Harmalan (6-MH) et la Valéonine (VLT).

Ce surplus de VLT permet, par activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}, de diminuer la vigilance et de restaurer le sommeil. D'autre part, ces travaux montrent, contrairement aux hypothèses habituellement émises, que la sécrétion pinéale de MLT n'est pas réduite chez les sujets déprimés, non traités aux antidépresseurs, par rapport aux témoins normaux.

La découverte du système Veille-Sommeil permet donc de comprendre comment des augmentations des concentrations de sérotonine et/ou de noradrénaline, dans tout le SNC, consécutives à des inhibitions de leurs recaptures, aboutissent à un accroissement de la transmission sérotoninergique au niveau des récepteurs 5-HT_{2c}, provoquée par la sérotonine et/ou la Valéonine.

Chez les sujets déprimés, dont le niveau de vigilance est trop élevé pour trouver le sommeil dans les conditions d'une production pinéale normale de VLT, la transmission sérotoninergique au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}, peut être amplifiée de deux façons :

- soit par augmentation des concentrations de sérotonine au niveau des récepteurs 5-HT_{2c}, avec les antidépresseurs IRS ;
- soit, à la suite d'un accroissement des concentrations de la noradrénaline au niveau des récepteurs noradrénergiques des pinéaloctes avec les antidépresseurs IRN, par augmentation des concentrations de Valéonine qui va activer les récepteurs 5-HT_{2c}, par stimulation allostérique.

En résumé, avec les 2 types d'antidépresseurs IRN et IRS, la diminution de la vigilance qui résulte de la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}, permet de restaurer le sommeil, chez les sujets déprimés.

Question 4 : Le principe du traitement de la dépression consiste donc à restaurer le sommeil en stimulant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c} pour diminuer la vigilance. Quelles sont les caractéristiques d'un traitement antidépresseur idéal, qui permettrait d'atteindre cet objectif, sans perturber le cycle veille-sommeil, tout en étant dénué d'effets indésirables ?

Comme je viens de le préciser, les antidépresseurs les plus utilisés, IRN, IRS, ou les antidépresseurs à action mixte IRSN, agissent en augmentant le sommeil par activation directe (IRS) ou indirecte (IRN) des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}.

Mais ces médicaments présentent des inconvénients majeurs :

- d'abord, les inhibitions des recaptages de la sérotonine et de la noradrénaline ne sont pas sélectives. Elles se produisent pour tous les récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques de l'organisme, ce qui provoque de très nombreux effets indésirables ;

- de plus, ils agissent 24 heures sur 24, alors que l'inhibition du recaptage devrait se produire uniquement pendant la nuit.

Ils provoquent ainsi une dérégulation du fonctionnement de tout l'organisme, créant une action hypnotique permanente qui rend les sujets atoniques, donc inactifs et souvent apathiques pendant la journée ;

- enfin, les antidépresseurs n'ont pas (IRS, du type Prozac®), ou peu (IRN du type Anafranil®, et IRSN du type Effexor®) d'action sur la sécrétion du 6-Méthoxy-Harmalan, l'hormone de la vigilance, et ne redonnent pas, aux sujets déprimés, les tonus physique et psychique qui leur font défaut.

Ces trois inconvénients majeurs limitent considérablement l'efficacité de ces médicaments.

Question 5 : Explique-nous pourquoi les patchs transdermiques à 2 réservoirs, qui contiennent séparément les 2 hormones naturelles de la veille et du sommeil, constitueront le traitement idéal des dépressions nerveuses ?

Pour faire dormir les personnes dépressives, sans perturber le déroulement normal du cycle veille-sommeil, il faut introduire les 2 hormones, dans la circulation sanguine, à la manière de la glande pinéale. Rester donc au plus près de ce à quoi notre organisme fonctionnant normalement, est habitué.

Ainsi, comme pour le traitement des insomnies, la Valéтонine et le 6-méthoxy-harmalan seront administrés, en association, pendant la nuit aux heures de leur fabrication par la glande pinéale.

Les modalités d'administration sont extrêmement cruciales. Elles doivent permettre de reproduire, le plus exactement possible, les courbes de sécrétion physiologique des deux hormones.

En pratique, seule une administration transdermique, sous forme de patchs à 2 réservoirs, contenant Valéтонine et 6-Méthoxy-Harmalan, dans un rapport de 4 pour 1, permet de réunir ces conditions.

Le patch doit être appliqué le soir, au coucher, et enlevé le matin, au réveil. Ceci, afin de respecter les horaires des modes sommeil et éveil.

Il s'agit donc d'un traitement par deux hormones naturelles, la Valéтонine et le 6-méthoxy-harmalan.

Il est administré pendant la période de sécrétion, et reproduit la sécrétion pinéale, en l'augmentant.

Les doses résorbées, c'est-à-dire délivrées à l'organisme, pendant 8 heures, correspondent aux sécrétions physiologiques : 50 microgrammes de 6-méthoxy-harmalan et 200 microgrammes de Valéтонine. Ces doses seront celles des patchs à utiliser pour le traitement des troubles du sommeil et des dépressions nerveuses.

Ce traitement garantira l'absence d'effet indésirable.

Question 6 : Pourquoi soigner les sujets déprimés avec le même traitement que les insomniaques ?

Comme je l'ai dit précédemment, les dépressions nerveuses sont des troubles du sommeil passagers. Il est donc nécessaire de les traiter comme les troubles du sommeil, mais seulement pendant la durée de la dépression. Le temps que tout rentre dans l'ordre.

Question 7 : Est-il judicieux d'administrer des médicaments psychostimulants aux sujets déprimés, au prétexte d'augmenter leur dynamisme, et ainsi d'améliorer le traitement de la dépression ?

Dans l'esprit du plus grand nombre, la dépression est perçue comme un état pathologique caractérisé par un manque de dynamisme et de tonus de l'activité psychique. Cela est vrai, mais n'est que la conséquence du manque de sommeil qui conduit à l'état dépressif. L'enchaînement des nuits sans sommeil finit par épuiser les sujets déprimés.

Chez les sujets déprimés il faut donc renforcer le système Veille-Sommeil, car si la sécrétion de l'hormone du sommeil, la VLT, est insuffisante, il en va obligatoirement de même pour celle de l'hormone de la veille, le 6-MH, qui conditionne l'état de vigilance pendant la journée.

Ces 2 hormones ne vont pas l'une sans l'autre, pour assurer une régulation harmonieuse de la vie psychique.

C'est, je le répète, une des lacunes des antidépresseurs qui agissent essentiellement sur le sommeil, et plus particulièrement pour les antidépresseurs IRS (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine), tels que le Prozac®, le Deroxat®, le Séropram®, le Séroplex®, ou encore le Zoloff® et leurs génériques. Ces antidépresseurs n'agissent qu'en augmentant le sommeil, non seulement pendant la nuit, mais 24 heures sur 24. Pendant la journée, la diminution de la vigilance, due à l'action de ces antidépresseurs, diminue les tonus psychique et physique des sujets traités.

Pour lutter contre cet état de fatigue, observé chez les sujets déprimés traités par ces antidépresseurs, les chercheurs, qui ne connaissent pas encore le mécanisme des dépressions nerveuses, ont naturellement imaginé d'administrer des médicaments psychostimulants divers tels que le Xéroquel®, le Zyprexa®, le Leponex®, le Risperdal®, et même des psychostimulants hallucinogènes tels que la Psilocybine ou le LSD, ou encore les cannabinoïdes.

Or, tous ces composés, comme d'ailleurs les benzodiazépines et apparentés, sont, en raison de leurs structures chimiques, des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}, qui augmentent certes la vigilance, pendant la journée, mais qui malheureusement s'opposent au sommeil pendant la nuit. Ce qui a l'inconvénient majeur d'aggraver l'insomnie et l'anxiété chez les sujets déprimés traités. La même erreur thérapeutique est faite lorsqu'on les utilise dans le traitement des troubles bipolaires. En ce domaine, même les spécialistes reconnaissent qu'il y a beaucoup d'abus thérapeutiques.

Tous ces médicaments sont incompatibles en association avec les antidépresseurs dans le traitement des dépressions nerveuses et des troubles bipolaires.

Le seul traitement possible est de renforcer le système Veille-Sommeil en augmentant simultanément les concentrations des 2 hormones pinéales de la veille et du sommeil dans l'organisme.

Question 8 : Étant donné que les 2 symptômes caractéristiques de la dépression sont l'insomnie et l'anxiété, quelle peut être la place des benzodiazépines et apparentés qui sont prescrites aux patients déprimés, en raison de leurs « prétendues » propriétés somnifères et anxiolytiques ?

L'anxiété, la crainte de survenue d'un événement malheureux, étant un des symptômes principaux de la dépression, la première mesure qui vient à l'esprit des malades et de leurs médecins est de recourir

aux anxiolytiques, c'est à dire des benzodiazépines (Lexomil®, etc.).

De même, les médecins ont tendance à prescrire les mêmes benzodiazépines et apparentés (Stilnox®, Imovane®, et leurs génériques) aux sujets déprimés, au prétexte de les faire mieux dormir.

Dans les deux cas, c'est exactement le contraire qui se produit, puisque, comme les produits psychostimulants dont je viens de parler, et pour les mêmes raisons que nous avons évoquées dans la Lettre numéro 147 et la vidéo : « **Les troubles du sommeil et leur traitement** » (Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux ; You Tube : durée 16 min 25), **les benzodiazépines et apparentés ont des effets anti-sommeil, et amplifient les dépressions, par ces effets dépressiogènes et anxiogènes.**

Question 9 : Les médicaments antidépresseurs font-ils disparaître la cause de la dépression ?

Non ! Mais ils permettent de mieux la supporter, grâce à leur action sur le sommeil. La psychothérapie, associée aux antidépresseurs, est sans aucun doute très utile pour accélérer la guérison d'une dépression nerveuse.

Je le répète : lorsque le stress, à l'origine de la dépression, a disparu, les sujets retrouvent leur sommeil habituel ; c'est la fin de la dépression.

Question 10 : Sommes-nous tous prédisposés à faire des dépressions nerveuses de la même façon ?

La mesure de la concentration de mélatonine dans le plasma sanguin, en milieu de nuit (« **marqueur** »), met en évidence des variations considérables des sécrétions des 3 hormones pinéales, chez les êtres humains.

La survenue d'un événement malencontreux qui entraîne certaines personnes dans la dépression, n'aura pas le même effet dépressiogène chez d'autres individus. Et il est probable que les personnes dont les sécrétions des hormones pinéales sont élevées ne tombent pas dans la dépression aussi facilement que d'autres, lorsqu'ils sont confrontés aux mêmes adversités.

Il est logique de penser que les dépressions récurrentes, dites endogènes, affectent des individus qui ont des sécrétions pinéales faibles, de telle sorte qu'ils tombent dans un état dépressif à la moindre adversité. En renforçant leur système Veille-Sommeil, les patchs transdermiques à 2 réservoirs, contenant de la VLT et du 6-MH, devraient les guérir et leur changer la vie.

Question 11 : Pourquoi les patients Alzheimer et Parkinson font-ils des dépressions nerveuses, en particulier lorsqu'on leur apprend la maladie dont ils sont victimes ?

Les maladies de Parkinson et d'Alzheimer sont des affections neuro-dégénératives dues à des sécrétions des hormones pinéales très diminuées, voire effondrées chez les patients Alzheimer. Tous ces patients ont des troubles du sommeil, en relation avec une forte baisse de la sécrétion de mélatonine, l'hormone du sommeil. Ils sont donc particulièrement vulnérables aux dépressions nerveuses ; surtout au moment du diagnostic médical. Dans la plupart des cas les médecins leur prescrivent des antidépresseurs, qui ne font qu'aggraver la situation.

Question 12 : Jean-Bernard, peux-tu nous dire, pour répondre à la question la

plus fréquemment posée par les lecteurs de ma lettre, dans combien de temps ils pourront disposer du patch transdermique ?

Nous sommes en train de faire mettre au point, par des spécialistes, la fabrication des patchs à 2 réservoirs. Les patchs prêts à l'emploi seront disponibles à la fin du deuxième trimestre 2017.

Au préalable, nous voulons garder notre indépendance, vis-à-vis des Laboratoires pharmaceutiques, et la maîtrise du développement jusqu'à la mise au point et la fabrication des patchs.

Notre ambition est de mettre les patchs transdermiques, contenant de la Valentonine et du 6-Méthoxy-Harmalan, à la disposition des malades, dans le courant du 3^{ème} trimestre 2017.

Ceci dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), qui peut être délivrée, dans l'attente d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans des cas très particuliers, pour les découvertes qui apportent des solutions à des maladies considérées comme graves, et pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié.

Pour aider le Fonds Sœur Josefa Menéndez à financer, de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique, ces opérations jusqu'à l'obtention de l'ATU des patchs, prévue au cours de l'été 2017, les lecteurs de ta lettre peuvent faire des dons au Fonds Sœur Josefa Menéndez, qui donnent lieu à déduction fiscale, soit par carte bancaire (en cliquant sur le lien [Dons](#)), soit par chèques à l'ordre de : Fonds Sœur Josefa Menéndez, adressés à l'adresse suivante : 19, rue du Pré l'abbesse, 86000 Poitiers.

Les très nombreux mails reçus sur ce sujet démontrent l'immense intérêt suscité par la diffusion de cette découverte. Le nombre croissant et même affolant de personnes découvrant les premiers signes des maladies de Parkinson et/ou d'Alzheimer, celles et ceux qui se plaignent de plus en plus tôt de troubles du sommeil dans notre société déboussolée, nous encouragent à vous faire savoir les incroyables conséquences positives de cette découverte.

N'hésitez pas à diffuser très largement autour de vous. Toutes les maisons de retraite doivent savoir. Les traitements approchent, aidez-nous à les faire connaître avant que nous puissions les mettre à la disposition du plus grand nombre.

Que l'année nouvelle vous apporte plus de santé et de bien-être en famille.

Pr Henri Joyeux

Post-scriptum

Sur le site Fonds-sœur-josefa.org auquel le Pr Jean-Bernard Fourtillan et son épouse ont confié tous les brevets déposés :

– Livre et Brochure « **La glande pinéale et le système Veille-Sommeil. Applications thérapeutiques** »

– Vidéos You Tube :

« **La glande pinéale et le système veille-sommeil. Applications thérapeutiques** », Pr J.B. Fourtillan (You Tube : durée 37 minutes)

« **Le Pr JB Fourtillan répond aux questions du Pr H Joyeux** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 1 heure)

« **Le système Veille-sommeil dans la Création** », Pr J.B. Fourtillan (You Tube, durée : 14min 35 s + 2 min 13)

« **Les causes et le traitement de la maladie d'Alzheimer enfin découverts !** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 13 min 30)

« **Les véritables Causes et le Traitement de la maladie de Parkinson** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 14 min 25)

« **Les troubles du sommeil et leur traitement** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 16 min 25)

– **Les Dons** sont possibles pour aider le Fonds Josefa à financer, de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique, la mise au point et la fabrication des patchs jusqu'à l'obtention de l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), prévue au cours de l'été 2017.

Sources :

(1) Palazidou, E., Beer, M., Checkley, S.A. & Stahl, S. Pharmacologic exploitation of neurotransmitter receptors for the design of novel antidepressant drugs. *Drug Design and Delivery*, 2, 247-256 (1988).

(2) Palazidou, E., Papadopoulos, A., Ratcliff, H., Dawling, S. & Checkley, S.A. Noradrenaline uptake inhibition increases melatonin secretion, a measure of noradrenergic neurotransmission, in depressed patients. *Psychological Medicine*, 22, 309-315 (1992)