



Étude du fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé

Eve Cosker

► To cite this version:

Eve Cosker. Étude du fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé. Sciences agricoles. Université de Strasbourg, 2021. Français. NNT : 2021STRAJ005 . tel-03591275

HAL Id: tel-03591275

<https://theses.hal.science/tel-03591275>

Submitted on 28 Feb 2022

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

INSERM U1114

THÈSE présentée par :

Eve COSKER

soutenue le : **4 juin 2021**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Sciences de la Vie / Neurosciences

**Étude du fonctionnement rétinien par la
mesure de l'électrorétinogramme chez des
patients présentant un épisode dépressif
caractérisé**

THÈSE dirigée par :

Monsieur Thomas SCHWITZER

Monsieur Raymund SCHWAN

Maître de Conférence, INSERM U1114, Université de Strasbourg

Professeur, INSERM U1114, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Madame Anne SAUVAGET

Monsieur Emmanuel HAFFEN

Professeur, Unité de Neuromodulation en Psychiatrie, CHU de Nantes

Professeur, Service de Psychiatrie de l'Adulte, CHRU de Besançon

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Madame Karine ANGIOI-DUPREZ

Monsieur Jack FOUCHER

Monsieur Pierre Alexis GEOFFROY

Monsieur Vincent LAPREVOTE

Professeur, Service d'Ophtalmologie, CHRU de Nancy

Maître de Conférence, CEMNIS, Strasbourg

Maître de Conférence, Département de Psychiatrie et de Médecine
Addictologique, AP-HP, Paris

Professeur, INSERM U1114, Université de Strasbourg

Remerciements

Aux membres du jury,

Je vous remercie chaleureusement et vous témoigne toute ma reconnaissance de me faire l'honneur d'évaluer ce travail.

Je remercie particulièrement Monsieur Le Professeur Emmanuel Haffen et Monsieur Le Docteur Pierre Alexis Geoffroy d'avoir suivi ce travail dans les comités de suivi de thèse.

Je remercie Madame Le Professeur Karine Angioi-Duprez pour la collaboration avec le service d'Ophtalmologie.

À mes encadrants,

Monsieur Le Professeur Raymund Schwan. Vous m'avez encouragée à réaliser cette thèse et avez permis sa concrétisation dans les meilleures conditions possibles. Je vous témoigne toute ma reconnaissance et espère que ce travail est à la hauteur de vos attentes.

Monsieur Le Docteur Thomas Schwitzer. Je te remercie chaleureusement pour ton accompagnement et ton expertise durant ce travail, pour tes nombreux conseils, ta disponibilité et ton optimisme.

À Madame Le Docteur Anne Giersch, Directrice de l'unité INSERM U1114. Je vous remercie pour vos retours critiques, votre disponibilité et votre réactivité sans faille face à mes demandes.

À Monsieur Le Professeur Vincent Laprévote, Responsable du Département d'hospitalisation. Merci pour enthousiasme, tes encouragements et ta bienveillance.

À Madame Le Docteur Crina Papuc, Médecin Responsable de l'Unité F, avec qui j'ai la chance de travailler quotidiennement depuis près de quatre ans. J'apprends beaucoup à tes côtés. Merci pour ton soutien, tes conseils et ton engagement.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à mes collègues du Centre Psychothérapique de Nancy, avec qui j'ai le plaisir de collaborer.

Je remercie tous les patients qui ont participé à l'étude, merci pour votre disponibilité, votre confiance et votre implication.

Merci aux consœurs et confrères qui m'ont adressé leurs patients.

Merci à Madame Tatiana Dabrowski, pour son aide.

Merci à Messieurs Georget et Grünwald, Pharmaciens au Centre Psychothérapique de Nancy, pour leur collaboration.

Merci aux étudiants qui ont participé à l'étude LUMIDEP : Marie Moulard, Ambre Legay, Héloïse Vinsard, Samuel Schmitt, Damien Frigi et Jean Drogo.

Déclaration sur l'honneur *Declaration of Honour*

J'affirme être informé que le plagiat est une faute grave susceptible de mener à des sanctions administratives et disciplinaires pouvant aller jusqu'au renvoi de l'Université de Strasbourg et passible de poursuites devant les tribunaux de la République Française.

Je suis conscient(e) que l'absence de citation claire et transparente d'une source empruntée à un tiers (texte, idée, raisonnement ou autre création) est constitutive de plagiat.

Au vu de ce qui précède, j'atteste sur l'honneur que le travail décrit dans mon manuscrit de thèse est un travail original et que je n'ai pas eu recours au plagiat ou à toute autre forme de fraude.

I affirm that I am aware that plagiarism is a serious misconduct that may lead to administrative and disciplinary sanctions up to dismissal from the University of Strasbourg and liable to prosecution in the courts of the French Republic.

I am aware that the absence of a clear and transparent citation of a source borrowed from a third party (text, idea, reasoning or other creation) is constitutive of plagiarism.

In view of the foregoing, I hereby certify that the work described in my thesis manuscript is original work and that I have not resorted to plagiarism or any other form of fraud.

Nom : COSKER Prénom : Ève

Ecole doctorale : Sciences de la Vie et de la Santé

Laboratoire : INSERM U1114

Date : 26 juin 2021

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	7
Liste des tableaux et des figures	10
Introduction	12
Première partie : Trouble dépressif caractérisé	15
1. Épidémiologie	16
2. Clinique	17
3. Neurobiologie	19
3.1. Hypothèse monoaminergique	19
3.1.1. Sérotonine	19
3.1.2. Noradrénaline	21
3.1.3. Dopamine	22
3.2. Acide γ -Aminobutyrique et glutamate	23
3.2.1. Acide γ -Aminobutyrique (GABA)	23
3.2.2. Glutamate	24
3.3. Hypothèse neuro-inflammatoire	25
3.4. Axe hypothalamo-hypophysaire	26
3.5. Atteinte de la neurogénèse	27
3.6. Anomalies structurales et fonctionnelles	28
3.7. Rythmes biologiques	28
4. Thérapeutique	30
4.1. Pharmacothérapie	30
4.1.1. Antidépresseurs	30
4.1.2. Autres traitements pharmacologiques	35
4.2. Luminothérapie et chronothérapies	36
4.3. Neuromodulation	39
4.4. Psychothérapies	40
5. Évolution et pronostic	41
6. Synthèse	42

Deuxième partie : Rétine	45
1. Anatomie rétinienne	47
1.1. Organisation	47
1.2. Cellules de la rétine	49
1.2.1. Les photorécepteurs et la phototransduction	49
1.2.2. Les cellules bipolaires.....	54
1.2.3. Les cellules ganglionnaires.....	55
1.2.4. Les cellules horizontales.....	56
1.2.5. Les cellules amacrines	57
2. Organisation fonctionnelle rétinienne	58
2.1. Champ récepteur centre/périphérie.....	58
2.2. Circuit des cônes et des bâtonnets	59
2.2.1. Circuit des cônes	59
2.2.2. Circuit des bâtonnets	60
3. Les voies rétino-corticales.....	62
4. Transmission rétinienne	63
5. Exploration de la neurorétine	67
5.1. Mesure anatomique	67
5.2. Mesures fonctionnelles	67
5.3. Électrorétinogramme pattern (PERG)	68
5.4. Électrorétinogramme flash (fERG)	70
5.5. Électrorétinogramme multifocal (mfERG)	73
6. Anomalies de la neurorétine au cours du trouble dépressif caractérisé.....	76
6.1. Impact sur la fonction rétinienne.....	76
6.1.1. Électrorétinogramme pattern (PERG)	76
6.1.2. Électrorétinogramme flash (fERG)	77
6.2. Impact du trouble dépressif caractérisé sur la structure rétinienne	79

7. Intérêt diagnostique et thérapeutique de la rétine durant le trouble dépressif caractérisé	82
Article 1.	83
“New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder”	83
Troisième partie : Problématique	97
Quatrième partie : Évaluation standardisée de la rétine au cours de l'épisode dépressif caractérisé	102
1. Protocole de l'étude LUMIDEP	103
Article 2.	104
“Portable light therapy in the treatment of unipolar non-seasonal major depressive disorder: study protocol for the LUMIDEP randomized controlled trial”	104
2. Modification fonctionnelle rétinienne au cours d'un épisode dépressif caractérisé unipolaire évalué par le protocole de l'ISCEV	135
Article 3.	136
“Complete evaluation of retinal function in Major Depressive Disorder from central slowdown to hyperactive periphery”	136
Cinquième partie : Discussion générale et perspectives	184
1. Synthèse des résultats	185
2. Comparaison des résultats avec ceux de la littérature	187
3. Influence de la pharmacothérapie	193
4. Perspectives	197
Conclusion	202
Bibliographie	205
Résumé	231
Résumé en anglais	231

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5.....	18
Figure 1 : Principales classes pharmacologiques d'antidépresseurs et leurs mécanismes d'action.	30
Figure 2 : Mécanisme d'action des IMAO.	31
Figure 3 : Mécanisme d'action des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	34
Figure 4 : Représentation schématique verticale de la rétine.....	48
Figure 5 : Couches de la rétine.....	49
Figure 6 : Photorécepteurs.....	50
Figure 7 : Courant d'obscurité et réponse à la lumière	52
Figure 8 : Répartition des cônes et des bâtonnets dans la rétine humaine	54
Figure 9 : Interaction entre le circuit des cônes et le circuit des bâtonnets.....	61
Figure 10 : Tracé de PERG avec ondes N35, P50 et N95.....	69
Figure 11 : Tracés de fERG et origine des ondes.....	72
Figure 12 : Exemple de tracé mfERG	74
Figure 13 : Tracé de mfERG avec les pics N1 P1 et N2.....	74
Figure 14 : Anomalies de la neurorétine durant le trouble dépressif caractérisé mises en évidence dans la littérature.....	81
Figure 15 : Résumé des résultats de notre étude	186
Figure 16 : Courbe intensité-réponse de l'étude d'Hébert, 2017	190
Figure 17 : Technique utilisée par Bubl et al	192
Figure 18 : Réponse photopique négative (PhNR).....	192

Introduction

Les cliniciens et les chercheurs en psychiatrie et neurosciences sont confrontés à la difficulté d'accéder au fonctionnement cérébral. Néanmoins, un effort important a été réalisé pour permettre le développement de marqueurs d'aide au diagnostic et à la décision thérapeutique (1–14). La rétine fait l'objet d'un intérêt croissant (15–19). En effet, elle appartient au système nerveux central de par son origine embryologique avec lequel elle partage des similarités de fonctionnement (20,21). Elle apparaît ainsi comme un moyen indirect pertinent d'étude du cerveau. À Nancy, notre équipe a déjà mené plusieurs travaux montrant des anomalies du fonctionnement rétinien chez les usagers de cannabis, les usagers de tabac et les patients souffrant de schizophrénie (22–28).

Cette thèse explore le fonctionnement rétinien au cours de l'épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier. Dans un premier temps, nous présentons une synthèse au sujet du trouble dépressif caractérisé, puis nous décrivons l'organisation anatomique et fonctionnelle de la rétine ainsi que son exploration. Nous détaillerons ensuite la problématique de notre travail, avant de présenter le protocole de l'étude LUMIDEP, dans laquelle il s'inscrit. Par la suite, nous présenterons les résultats préliminaires de l'étude ancillaire. Enfin, une discussion générale synthétisera les résultats, les comparera à la littérature et présentera des perspectives avant de conclure sur les enseignements de ce travail.

Première partie :
Trouble dépressif caractérisé

1. Épidémiologie

Le trouble dépressif caractérisé touche 264 millions de personnes de tout âge dans le monde (29). Sa prévalence annuelle est estimée à 6 % (30). Près d'une personne sur 5 présente un épisode dépressif caractérisé au cours de sa vie. Le trouble dépressif caractérisé affecte deux fois plus les femmes que les hommes (30). L'âge moyen de début du trouble est de 25,7 ans dans les pays développés et de 24,0 ans dans les pays à faibles ou moyens revenus (30). La période la plus à risque d'apparition s'étend de la deuxième partie de l'adolescence au début de la quarantaine (30).

Les facteurs de risques sociodémographiques de la maladie sont, outre le sexe féminin, le célibat, le divorce, des difficultés sociales ou économiques et l'absence d'emploi (31). De plus, un faible soutien social et un faible niveau d'éducation augmentent le risque de survenue d'un épisode (32). Les personnes ayant un antécédent de traumatisme dans l'enfance ont également un risque augmenté de développer un trouble dépressif caractérisé (33). Certaines pathologies psychiatriques, telles que les troubles anxieux et les comorbidités addictives sont associées au trouble dépressif caractérisé (34). Les pathologies non-psychiatriques, notamment chroniques représentent également des facteurs de risque (31). L'environnement et le mode de vie pourraient également influencer sur le risque de trouble dépressif caractérisé. Ainsi, la vie urbaine et l'exposition au bruit représenteraient des facteurs de risque (35,36), tandis qu'une activité physique serait un facteur protecteur (37,38).

2. Clinique

Dans la cinquième version du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5), le diagnostic de trouble dépressif caractérisé repose sur la présence d'une humeur dépressive et/ou d'une perte d'intérêt marquée associée à au moins quatre symptômes parmi une perte ou un gain de poids, une insomnie ou une hypersomnie, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue ou une perte d'énergie, une auto-dévalorisation ou une culpabilité excessive ou inappropriée, une diminution de l'aptitude à se concentrer ou à penser ou une indécision et des pensées de mort, des idées suicidaires ou des tentatives de suicides. Les symptômes doivent être présents pendant une durée d'au moins deux semaines et représenter un changement par rapport au fonctionnement antérieur (39). Les critères diagnostiques selon le DSM-5 sont présentés dans le tableau 1. La gravité de l'épisode peut être cotée de « légère » à « sévère ». Des sous-types d'épisodes sont définis selon la présence de caractéristiques cliniques anxieuses ou saisonnières, des symptômes mixtes, atypiques, mélancoliques, psychotiques ou catatoniques et de début dans le post-partum.

Aucun symptôme clinique n'est, à lui seul, pathognomonique d'un épisode dépressif caractérisé et les symptômes recouvrent ceux d'autres affections psychiatriques ou non (40). De plus, il existe une variabilité des tableaux cliniques entre les patients. Le diagnostic de trouble dépressif caractérisé se fonde sur les symptômes cliniques et il n'existe pas de biomarqueurs objectifs utilisés en pratique clinique quotidienne. Les cliniciens disposent d'échelles auto ou hétéro-évaluées pouvant servir d'aide au diagnostic. Cependant, ces outils demeurent subjectifs. Il peut donc être difficile de distinguer un trouble dépressif caractérisé d'une autre pathologie. Cela est particulièrement vrai lors d'un premier épisode dépressif pour distinguer un trouble unipolaire et un trouble bipolaire (41–44).

Tableau 1 - Critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé selon le DSM-5 (39)

<p>A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.</p> <p>(NB : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (ex. : se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (ex. : pleure). (NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.) 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres). 3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. : modification du poids corporel excédant 5 % en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue.) 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours. 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement). 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours. 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade). 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres). 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider. <p>B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.</p> <p>C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.</p> <p>NB : Les critères A-C définissent un épisode dépressif caractérisé.</p> <p>NB : Les réponses à une perte significative (p. ex. : deuil, ruine, perte au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.</p> <p>D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.</p> <p>E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.</p> <p>NB : Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes de type maniaque ou hypomaniaque sont imputables à des substances ou aux effets physiologiques d'une autre pathologie médicale.</p>
--

3. Neurobiologie

Les bases neurobiologiques du trouble dépressif caractérisé sont actuellement partiellement élucidées. La littérature sur cette thématique est vaste. Le but des paragraphes suivants n'est pas de faire une revue exhaustive de la physiopathologie du trouble, mais de présenter de manière synthétique les différentes hypothèses actuelles.

3.1. Hypothèse monoaminergique

L'hypothèse monoaminergique postule que des perturbations dans le système nerveux central des voies des monoamines, la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, sont à l'origine du trouble (45). Cette théorie est la plus ancienne. Elle a émergé dans les années 1950 suite à l'observation d'états dépressifs induits par la prise de réserpine, un traitement antihypertenseur (46), puis par la mise en évidence de l'action sur les voies monoaminergiques des premiers traitements antidépresseurs les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (45).

3.1.1. Sérotonine

La sérotonine, aussi appelée 5-hydroxytryptamine, est synthétisée par les cellules entérochromaffines de l'intestin et dans les noyaux du raphé à partir de tryptophane. Le tryptophane est transformé par le tryptophane hydroxylase en 5-hydroxytryptophane qui est

ensuite décarboxylé par la décarboxylase des acides aminés aromatiques pour donner la sérotonine (47). Plusieurs arguments sont en faveur d'une implication de la sérotonine dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé. Le premier est l'effet antidépresseur des molécules augmentant sa libération ou diminuant sa recapture dans la synapse (45). De plus, la déplétion provoquée en tryptophane, un acide aminé nécessaire à la synthèse de sérotonine, entraîne une diminution de la synthèse de sérotonine et provoque une symptomatologie dépressive chez les personnes en rémission d'un épisode dépressif caractérisé ou ayant un antécédent familial d'épisode dépressif caractérisé, mais pas chez les sujets sains (48,49). En outre, les dosages périphériques de sérotonine dans le sang et les plaquettes mettent en évidence une diminution du taux de sérotonine chez les sujets présentant un épisode dépressif caractérisé par rapport aux contrôles (50–52). Cependant, la mise en évidence d'une diminution de la sérotonine ou de son métabolite le 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) dans le liquide céphalo-rachidien ou le cerveau de personnes décédées atteintes de trouble dépressif caractérisé est inconstante (5). Un polymorphisme dans la région promotrice du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) pourrait moduler l'influence des événements de vie stressants sur le risque de développer un trouble dépressif caractérisé : les sujets porteurs de l'allèle court (s) présenteraient un risque plus élevé que les personnes homozygotes pour l'allèle long (53) ; [mais voir également (54,55)]. Enfin, les études en neuro-imagerie sont contrastées. Certaines ont mis en évidence un potentiel de liaison diminué des récepteurs sérotoninergiques chez les patients présentant un trouble dépressif caractérisé, tandis que d'autres objectivent une augmentation de ce potentiel (56). L'activité du transporteur de la sérotonine semble augmentée (56).

3.1.2. Noradrénaline

Un des arguments en faveur de l'implication de la noradrénaline dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé est l'efficacité antidépressive des traitements qui inhibent sa recapture ou augmentent son taux, tels que la mirtazapine (57,58). La noradrénaline est synthétisée à partir de la tyrosine et de la phénylalanine. Ces acides aminés sont d'abord convertis en dyhydrophénylalanine (DOPA) et en dopamine, puis en noradrénaline qui est stockée dans les vésicules présynaptiques. Après avoir été libérée dans la fente synaptique, la noradrénaline se fixe sur les récepteurs adrénergiques (58). L'un des métabolites de la noradrénaline est le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG). La déplétion provoquée en tyrosine ou en phénylalanine entraîne un fléchissement thymique chez les témoins ayant un antécédent familial de trouble dépressif caractérisé, mais pas chez ceux sans cet antécédent, ni chez les patients en rémission sans traitements antidépresseurs. A contrario, les patients en rémission traités par antidépresseurs présentent une altération de l'humeur (48). Cependant, la synthèse de noradrénaline et de dopamine ayant une voie commune, ces études ne permettent pas de différencier les effets de l'une ou de l'autre. La concentration du MHPG dans le liquide céphalo-rachidien de patients présentant un trouble dépressif caractérisé résistant est corrélée avec le score de « fardeau du trouble de l'humeur » composé de la durée, du nombre et de l'intensité des épisodes (59). Le MHPG est plus élevé dans la salive des patients atteints de trouble dépressif caractérisé que chez des témoins (60). Un faible taux de MHPG dans le liquide céphalo-rachidien est associé à un risque de tentative de suicide et plus le taux est faible, plus le risque d'un passage à l'acte abouti est élevé (61). Les études post mortem de cerveaux de patients atteints de trouble dépressif caractérisé décédés par suicide suggèrent une augmentation de la densité et de la sensibilité des récepteurs α -2-adrénergiques (62,63). Les résultats concernant les récepteurs β -adrénergiques sont contrastés (64). Les études évaluant l'influence

du polymorphisme du gène du transporteur de la noradrénaline sur la survenue d'un trouble dépressif caractérisé ont des résultats divergents (65).

3.1.3. Dopamine

Les études de déplétion des catécholamines ont mis en évidence une recrudescence de la symptomatologie chez les patients en rémission d'un épisode dépressif caractérisé. Une implication du système dopaminergique a été suspectée (66,67), d'autant plus que la dopamine est impliquée dans la motivation ; or, la perte de cette dernière est l'un des symptômes de l'épisode dépressif caractérisé (68). Les études dans le liquide céphalo-rachidien ont montré une diminution de l'acide homo-vanillique (HVA), principal catabolite de la dopamine, chez les patients présentant un trouble dépressif caractérisé comparativement aux témoins (69). L'adjonction d'agoniste dopaminergique au traitement antidépresseur pourrait permettre une amélioration de la symptomatologie (70). Les études d'imagerie fonctionnelle au cours de tâches de récompense chez les patients atteints de trouble dépressif caractérisé ont objectivé une moindre activation du striatum ventral et du striatum dorsal, régions riches en dopamine (71), qui pourrait être corrigée par la prise d'une faible dose d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 (72). Une méta analyse de 12 études cas témoins en neuro-imagerie n'a pas objectivé de modification de la disponibilité du transporteur de la dopamine dans le striatum des patients atteints de trouble dépressif caractérisé (73). Cependant, une étude récente a mis en évidence, à l'aide de la tomographie par émission de positons, une diminution de la disponibilité du transporteur de la dopamine dans le putamen et l'aire tegmentale ventrale des patients présentant un trouble dépressif caractérisé en comparaison à des témoins. Ces diminutions s'accroissent avec le nombre d'épisodes. Dans cette même

étude, l'analyse post mortem de cerveaux de patient décédés atteints de trouble dépressif caractérisé montrait une diminution du transporteur de la dopamine dans le putamen comparativement à des témoins (74). Enfin, les modèles animaux de dépression présentent également des arguments en faveur de l'implication du système dopaminergique dans le trouble dépressif caractérisé (75).

3.2. Acide γ -Aminobutyrique et glutamate

3.2.1. Acide γ -Aminobutyrique (GABA)

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) est un acide aminé qui a un rôle inhibiteur dans le système nerveux central. Son taux est diminué dans le liquide céphalo-rachidien et dans le plasma des patients présentant un trouble dépressif caractérisé et il est corrélé à la sévérité du trouble, à la consommation de médicaments et au risque génétique (76). Les études d'imagerie fournissent également des indices d'une altération du GABA au cours du trouble dépressif caractérisé. Ainsi, les études réalisées en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire ont mis en évidence une réduction du GABA au niveau du cortex occipital, du cortex préfrontal, de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur. Ces altérations se normalisaient après traitement (77). Les études humaines post mortem ont objectivé une diminution dans le cortex préfrontal et dans l'amygdale des niveaux d'ARN messager et de protéine du gène *GAD67* de synthèse du GABA (76). Les études post mortem chez l'humain et les études précliniques suggèrent une déficience des interneurones GABAergiques qui expriment le neuropeptide somatostatine (76). L'expression des récepteurs GABA pourrait également être affectée durant le trouble dépressif caractérisé (78). Ainsi, les souris avec une mutation du récepteur GABA-A

ont un phénotype animal de dépression (78). Elles présentent également une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (78).

3.2.2. Glutamate

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le système nerveux central. Les études concernant le taux de glutamate dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et le cerveau de patients présentant un trouble dépressif caractérisé ont des résultats contrastés (77). Les études réalisées en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire ont mis en évidence une diminution du niveau des métabolites du glutamate dans les régions du cortex préfrontal médian chez les patients non traités présentant un trouble dépressif caractérisé comparativement aux contrôles (79). Les études réalisées avec la tomographie par émission de positons et en post mortem ont objectivé une diminution de l'expression du récepteur métabotrope mGluR5 chez les patients. Les études post mortem ont également mis en évidence une diminution préfrontale de l'expression de sous-unités du récepteur NMDA (4). Plusieurs causes pourraient provoquer cette diminution de glutamate dans le système nerveux central telles qu'une diminution de la synthèse, du métabolisme ou encore de la recapture du glutamate dans les neurones ou les cellules gliales (77). Plusieurs traitements de la dépression, tels que les antidépresseurs et l'électroconvulsivothérapie entraînent une augmentation des métabolites du glutamate dans le cortex préfrontal. Cela a également été mis en évidence pour la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA, qui a montré un effet antidépresseur rapide (80,81). Concernant les études animales, les modèles animaux de stress provoquant un comportement évocateur de dépression s'accompagnent d'altérations dans le système glutamatergique (79).

3.3. Hypothèse neuro-inflammatoire

Dès le début des années 1990, le lien entre trouble dépressif caractérisé et inflammation a été mis en évidence. En effet, les patients présentant une maladie inflammatoire chronique sont plus à risque de développer un trouble dépressif caractérisé. Inversement, être atteint d'un trouble dépressif caractérisé est un facteur de risque de développer une pathologie inflammatoire (82). Par ailleurs, le traitement de l'hépatite C par l'interféron alpha entraîne un épisode dépressif caractérisé chez 20 à 50 % des patients (83,84). De même, les études ont montré que l'administration de lipopolysaccharides (LPS), un agent pro-inflammatoire, entraîne une augmentation du *tumor necrosis factor α* (TNF- α), de son récepteur soluble et de l'interleukine 6 corrélée aux symptômes dépressifs et anxieux (85,86).

Le trouble dépressif caractérisé s'accompagne d'anomalies dans le système inflammatoire. Ainsi, les méta-analyses ont mis en évidence des différences entre les patients présentant un trouble dépressif caractérisé et les témoins de niveaux de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 1 et 6, le TNF- α et la protéine C réactive (CRP) (87,87,88). Une élévation de la CRP et de l'interleukine 6 prédirait l'apparition d'un épisode dépressif et inversement, la présence d'un trouble dépressif caractérisé serait prédictive d'une élévation de la CRP et de l'interleukine 6 (89). Cependant, tous les patients ne présentent pas de marqueurs inflammatoires élevés. Les profils inflammatoires pourraient être associés à des types particuliers de troubles, tels que les troubles atypiques ou à symptomatologie mélancolique (82). Plusieurs facteurs ont à la fois été associés au risque de développer un trouble dépressif caractérisé ainsi qu'à une inflammation systémique tels que les événements traumatiques vécus dans l'enfance, le stress psychosocial, le manque d'exercice physique, une

mauvaise alimentation, l'obésité, le tabagisme, les troubles du sommeil ou encore une altération de la perméabilité intestinale (90).

Les cytokines périphériques peuvent induire une neuro-inflammation par plusieurs voies : en traversant la barrière hémato-encéphalique ou encore par des transmissions de signaux afférents du nerf vague (40). Les cytokines entraînent des modifications de la synthèse, du métabolisme et du transport de neurotransmetteurs telles que la sérotonine, le glutamate et la dopamine. Ainsi, elles stimulent l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) qui catalyse la dégradation de tryptophane par la voie des kynurénines. Cela provoque une diminution de la synthèse de sérotonine et une augmentation de la kynurénine (91). L'inflammation impacte également la croissance et la survie neuronale. Par exemple, les cytokines participent au stress oxydatif qui endommage les cellules gliales (89). Enfin, les cytokines pro-inflammatoires peuvent favoriser le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (82).

3.4. Axe hypothalamo-hypophysaire

Des perturbations du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire ont été mises en évidence au cours du trouble dépressif caractérisé. Ainsi, le cortisol salivaire est significativement plus élevé chez les patients par rapport aux témoins, en particulier sur le dosage matinal et dans une moindre proportion sur le dosage vespéral (92). De la même manière, les tests de freination à la dexaméthasone montrent, pour la plupart, un taux plus élevé de cortisol après le test chez les patients comparativement aux contrôles (93). Cependant, les différences étant faibles, elle ne peuvent servir de marqueur diagnostique (92,93).

Il a été suggéré que les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire pouvaient être différentes selon le type de trouble dépressif caractérisé, par exemple, hyperfonctionnement dans les formes mélancoliques et hypofonctionnement dans les formes atypiques (94,95). Une absence de normalisation du taux de cortisol après traitement pourrait, en outre, être associée aux rechutes (96). Enfin, certaines études ont montré chez les patients atteints de trouble dépressif caractérisé ayant subi des traumatismes dans l'enfance un hyperfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (97,98), qui pourrait être modulé par des variants génétiques (99).

3.5. Atteinte de la neurogénèse

La neurogénèse a principalement lieu durant la période embryonnaire, mais également, dans une moindre mesure, à l'âge adulte dans le gyrus denté de l'hippocampe (100). Il a été suggéré qu'un déficit de neurogénèse pourrait contribuer à la survenue ou au maintien d'un épisode dépressif et que la restauration de la neurogénèse participe à la rémission (101). Les arguments en faveur de cette hypothèse proviennent des modèles animaux de stress entraînant un comportement de type dépressif et une diminution de la taille de l'hippocampe (101). Cela est concordant avec les études d'imagerie et post mortem chez l'homme qui ont montré une réduction de la taille de l'hippocampe et du nombre de cellules dans le gyrus denté des patients présentant un trouble dépressif caractérisé. La neurogénèse pourrait également participer à l'action des traitements antidépresseurs. En effet, la stimulation de la neurogénèse chez l'animal a un effet antidépresseur. Chez l'homme, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et l'électroconvulsivothérapie semblent favoriser la neurogénèse (102). Cependant, l'ablation isolée de la neurogénèse n'entraîne pas un comportement de type

dépressif et les modèles animaux montrent que la neurogénèse est nécessaire pour certains effets des antidépresseurs, mais pas pour tous (103,104).

3.6. Anomalies structurales et fonctionnelles

Les études d'imageries ont montré des anomalies structurelles et fonctionnelles au cours du trouble dépressif caractérisé. Ainsi, il existe une diminution du volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian chez les patients comparativement aux témoins. Cette diminution de volume est associée à la durée et à la sévérité de la maladie, au nombre d'épisodes ainsi qu'à la résistance au traitement (105). Les patients présentent également une diminution de la substance grise au niveau du cortex orbitofrontal, du cortex cingulaire antérieur et postérieur, de l'insula et des lobes temporaux (106). Les études d'imagerie fonctionnelles sont très nombreuses. Il a principalement été mis en évidence une sur-activation et une hyperconnectivité du réseau par défaut, constitué par les connexions entre le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur et postérieur, l'amygdale et l'hippocampe et une hypoactivation des réseaux de la saillance et du réseau de contrôle exécutif (107,108).

3.7. Rythmes biologiques

Les rythmes circadiens, tels que le rythme veille-sommeil, sont perturbés dans le trouble dépressif caractérisé. Ainsi, plus de 90 % des patients se plaignent de trouble du sommeil (109). De plus, un certain nombre de patients présentent des variations diurnes de l'humeur et une symptomatologie plus marquée le matin fait partie des caractéristiques cliniques du trouble dépressif caractérisé avec caractéristiques mélancoliques (39,110). Parmi les patients souffrant

de trouble dépressif caractérisé, les personnes avec un chronotype vespéral sont surreprésentées (111). Certaines études ont également rapporté une association entre chronotype vespéral et sévérité des symptômes dépressifs (112). Il a été suggéré que des perturbations des rythmes, telles une avance, un retard de phase ou une désynchronisation des rythmes circadiens endogènes, pouvaient participer à la physiopathologie du trouble (113).

Cela est corroboré par des mesures biologiques. Ainsi, la température corporelle centrale a un rythme circadien chez l'adulte avec une température maximale en fin d'après-midi et minimale le matin (114). Elle présente une amplitude plus faible chez les patients souffrant de trouble dépressif caractérisé, principalement liée à une température nocturne plus élevée. La rémission est généralement associée à une diminution de la température nocturne (115). Chez l'être humain, la mélatonine est un signal clef du système circadien. Elle est libérée la nuit par la glande pinéale sous le contrôle du noyau suprachiasmatique (116). Des perturbations de la sécrétion de mélatonine ont été observées au cours du trouble dépressif caractérisé, mais les résultats des études sont contradictoires concernant la nature des modifications (117–120). La sécrétion de cortisol suit un rythme circadien. Nous avons abordé dans les paragraphes précédents les anomalies liées au cortisol. Au cours de l'épisode dépressif caractérisé, il existe un aplatissement de la courbe circadienne de sécrétion du cortisol, en particulier dans l'épisode avec caractéristique psychotique (121), un nadir plus précoce la nuit (122) et une avance du pic matinal (115). Enfin, au niveau moléculaire, des anomalies d'expression des gènes horloges ont été mises en évidence dans plusieurs régions cérébrales chez des patients souffrant de trouble dépressif caractérisé comparativement à des témoins. Ces perturbations étaient indépendantes de la cause du décès et du traitement pharmacologique (123).

4. Thérapeutique

4.1. Pharmacothérapie

4.1.1. Antidépresseurs

Il existe plusieurs classes pharmacologiques d'antidépresseurs. Les principales classes et leurs mécanismes d'action sont présentés dans la Figure 1.

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 1 : Principales classes pharmacologiques d'antidépresseurs et leurs mécanismes d'action. Tiré de (124).

Les **inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)** sont les antidépresseurs les plus anciens (125). Ils permettent une augmentation de la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine intrasynaptique en empêchant l'action de la monoamine oxydase (MAO) qui dégrade les monoamines (126) (Figure 2). Il existe deux isomères de la MAO : la MAO-A qui métabolise la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine et la MAO-B qui métabolise principalement la dopamine ainsi qu'à concentration élevée la sérotonine et la noradrénaline. Les IMAO peuvent inhiber sélectivement un des deux isomères ou être non-sélectifs et inhiber la MAO-A et la MAO-B (127). Cependant, l'inhibition de la MAO-A est nécessaire pour obtenir un effet antidépresseur (125,128). Les IMAO sont également distingués selon le caractère réversible ou non de l'inhibition de la MAO (129).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 2 : Mécanisme d'action des IMAO.

L'inhibition de la MAO-A et de la MAO-B entraîne une augmentation de la concentration de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine dans la synapse. Tiré et modifié de (125).

Les IMAO ne sont pas recommandés en traitement de première intention du fait de leur mauvaise tolérance. Leurs effets indésirables les plus fréquents sont l'insomnie, la sédation, l'hypotension orthostatique, les vertiges, la sécheresse buccale et les troubles digestifs tels que les diarrhées, les nausées ou la constipation (125,130). Les effets indésirables plus tardifs comprennent la prise de poids, les œdèmes, les myoclonies, les paresthésies et les troubles sexuels (125,127). De plus, ces traitements peuvent entraîner des effets indésirables graves (127) : la MAO-A métabolise la tyramine hépatique et intestinale. La prise d'IMAO entraîne une élévation des taux de tyramine. Cela peut entraîner la libération de noradrénaline et provoquer une augmentation de la pression artérielle. Afin de prévenir une crise hypertensive, les patients traités par IMAO doivent suivre un régime alimentaire pauvre en tyramine (125,131). Le syndrome sérotoninergique est un autre effet indésirable rare, mais grave, potentiellement mortel, qui peut survenir lors de l'association à d'autres médicaments sérotoninergiques (127).

Les **tricycliques** aussi appelés **imipraminiques** ont été découverts très peu de temps après les IMAO (132). Les molécules de cette classe bloquent la recapture présynaptique de la sérotonine ainsi que de la noradrénaline, ce qui provoque une augmentation de la concentration intrasynaptique de sérotonine et de noradrénaline. Elles pourraient augmenter la transmission dopaminergique dans le cortex frontal, la dopamine étant inactivée par la recapture de la noradrénaline dans cette région cérébrale où les transporteurs dopaminergiques sont rares (133). Ces molécules possèdent en outre des propriétés antagonistes des récepteurs post-synaptiques α -adrénergiques (α -1 et α -2), muscariniques et histaminergiques (H1) (134). Leurs effets indésirables les plus fréquents sont la toxicité cardiaque, les troubles de l'accommodation, la sécheresse buccale, la prise de poids, la constipation et les troubles urinaires (124). Les

tricycliques ne sont pas utilisées en première intention dans le traitement du trouble dépressif caractérisé.

Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** et les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)** ont été développés plus récemment sur la base de la théorie monoaminergique du trouble dépressif caractérisé (132). Ce sont des molécules plus spécifiques que les antidépresseurs tricycliques et mieux tolérées. Ces traitements sont prescrits en première intention dans le trouble dépressif caractérisé (135). Les **ISRS** inhibent le transporteur de la sérotonine (SERT) et permettent une augmentation de l'activité sérotoninergique. Cela permet une stimulation des récepteurs postsynaptiques pendant une période plus longue (136). Les ISRS ont une sélectivité 20 à 1 500 fois plus importante pour SERT que pour le transporteur de la noradrénaline et ont une très faible affinité de liaison pour les récepteurs postsynaptiques adrénergiques, histaminiques, muscariniques ou dopaminergiques (137). Leur mécanisme d'action est présenté dans la Figure 3. Les **IRSNa** ciblent le transporteur de la sérotonine et le transporteur de la noradrénaline. Ils ont une action minimale ou nulle sur les récepteurs adrénergiques, histaminiques, muscariniques, dopaminergiques ou sérotoninergiques postsynaptiques (137).

Les nausées, les vomissements, la prise de poids et les troubles de la libido sont des effets indésirables fréquents des ISRS et IRSNa et ils peuvent survenir dès le début du traitement (124). L'effet indésirable le plus grave, mais rare, est le syndrome sérotoninergique. Il survient le plus souvent lors d'une association à une autre molécule possédant des effets sérotoninergiques (138).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 3 : Mécanisme d'action des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Tiré et modifié de (139).

D'autres molécules antidépressives sont également disponibles. Elles ont des mécanismes d'action variés (140). Les antagonistes des récepteurs α -adrénergiques, comme la miansérine et la mirtazapine, présentent des propriétés sédatives. L'agomélatine est un agoniste mélatoninergique et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}. La tianeptine est un accélérateur de la recapture de la sérotonine (129). La vortioxétine cible les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃ et 5-HT₇ ainsi que le transporteur de la sérotonine (141). Le bupropion inhibe à la fois la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, toutefois en France il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché comme antidépresseur (129). Enfin, l'eskétagamine, un antagoniste des récepteurs NMDA, module la neurotransmission glutamatergique (142).

4.1.2. Autres traitements pharmacologiques

Bien qu'il n'y ait pas de consensus, l'épisode dépressif caractérisé est dit « résistant » lorsqu'il n'y a pas de réponse ou de rémission, selon les définitions, après au moins deux traitements antidépresseurs de mécanisme d'action différent, à posologie optimale, pendant une durée suffisante (143) et avec une observance de qualité (144). Parmi les différentes stratégies thérapeutiques proposées dans cette situation par les différentes recommandations, la potentialisation consiste à associer au traitement antidépresseur une molécule d'une autre classe (145-147). Plusieurs molécules peuvent être prescrites : le lithium, les anticonvulsivants, les antipsychotiques de deuxième génération, les hormones thyroïdiennes T3 ou les psychostimulants (148). La place de ces deux derniers varie selon les recommandations (149-154).

4.2. Luminothérapie et chronothérapies

La luminothérapie a été évaluée dans l'épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier à différentes intensités et durées et en la combinant, ou non, à des antidépresseurs. McEnany et al. ont évalué l'effet de la luminothérapie pendant 26 jours chez 29 femmes sans traitement médicamenteux (155). Elles utilisaient quotidiennement soit une visière de luminothérapie (2 500 lux) durant la première heure de réveil, soit des « lunettes d'adaptation circadienne », conçues pour filtrer la lumière, une heure avant le coucher. La symptomatologie dépressive s'améliorait uniquement dans le groupe utilisant la luminothérapie. Cependant, l'étude ne fait pas de comparaison entre les groupes et le caractère inactif des « lunettes d'adaptation circadienne » peut être questionné. Lam et al. ont étudié l'effet de la luminothérapie (10 000 lux pendant 30 minutes) et/ou de 20 mg/jour de fluoxétine pendant huit semaines (156). La luminothérapie seule ou en association à la fluoxétine améliorait significativement la symptomatologie dépressive. De plus, seul le groupe ayant bénéficié de luminothérapie associée à la fluoxétine montrait un taux de réponse et de rémission significativement supérieur au groupe placebo. Ces résultats concordent avec ceux de Güzel Özdemir et al. qui ont comparé l'effet de la venlafaxine seule à la venlafaxine combinée à de la luminothérapie (7 000 lux pendant 60 minutes) à 7 heures du matin pendant la première semaine de traitement, chez 50 patients hospitalisés présentant un trouble dépressif caractérisé sévère (157). Les symptômes dépressifs diminuaient plus rapidement dans le groupe bénéficiant de luminothérapie. Ainsi, après quatre semaines de traitement la proportion de patients en rémission était plus élevée dans ce groupe, alors qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes après huit semaines de traitement. Cela est cohérent avec les résultats de Martiny et al. qui ont évalué l'effet de la luminothérapie (10 000 lux pendant 60 minutes) et de 50 mg/jour de sertraline chez 102 patients souffrant de trouble dépressif caractérisé dans une étude randomisée en double aveugle contre

placebo (158-160). La proportion de patients en réponse et en rémission était plus élevée dans le groupe bénéficiant de lumbinothérapie et les effets indésirables de la lumbinothérapie étaient mineurs. L'étude a été poursuivie pendant quatre semaines après la fin de la lumbinothérapie et les taux de réponse et de rémission étaient alors similaires dans les deux groupes (161). Prasko et al. ont obtenu des résultats contradictoires. Ils ont évalué l'efficacité de l'imipramine et de deux heures de lumbinothérapie (5 000 lux) le matin chez 29 patients souffrant d'un trouble dépressif caractérisé non saisonnier récurrent d'intensité modérée à sévère (162). Après trois semaines, l'amélioration dans le groupe lumbinothérapie seule était supérieure à celle du groupe lumbinothérapie associée à l'imipramine. Il n'y avait pas de différence entre les groupes lumbinothérapie seule et imipramine seule ou entre les groupes de lumbinothérapie associée à l'imipramine et imipramine seule. De manière surprenante, l'efficacité de la lumbinothérapie seule était supérieure à celle de l'association lumbinothérapie et imipramine. Cependant, les résultats ont été évalués précocement, après seulement trois semaines, période pouvant être trop courte pour obtenir l'effet global du traitement antidépresseur.

Des études ont également suggéré le bénéfice de la lumbinothérapie, seule ou en association au traitement antidépresseur, dans des populations âgées. Ainsi, chez des patients âgés de 60 ans ou plus, bénéficiant ou non d'un traitement antidépresseur, Lieverse et al. ont mis en évidence qu'un traitement par lumbinothérapie de 7 500 lux, 60 minutes par jour, tôt le matin, pendant trois semaines, diminuait significativement la symptomatologie dépressive par rapport à la lumbinothérapie placebo (163). Ce résultat a été confirmé trois semaines après la fin du traitement. De la même manière, dans un essai randomisé sans placebo, Tsai et al. ont constaté que cinq jours consécutifs de lumbinothérapie à 5 000 lux, seule, amélioraient significativement les symptômes des patients souffrant de trouble dépressif caractérisé (164).

La luminothérapie a également été étudiée dans les périodes ante et post-partum. Ainsi, Wirz-Justice et al. ont constaté une amélioration des symptômes dépressifs après cinq semaines de luminothérapie quotidienne (7 000 lux), comparativement au placebo, dans une population de femmes enceintes (165). À l'inverse, Bais et al. n'ont pas trouvé de différence significative dans la symptomatologie dépressive entre les femmes enceintes souffrant de trouble dépressif caractérisé traitées pendant six semaines par luminothérapie active (9 000 lux, 30 minutes) et celles traitées par placebo (100 lux, lumière rouge, 30 minutes) (166). Dans un groupe de quinze femmes présentant un épisode dépressif caractérisé du post-partum, Corral et al. n'ont pas non plus observé de différence entre les traitements par luminothérapie ou luminothérapie placebo. Toutefois, l'effectif de l'étude est faible et l'intensité de la luminothérapie placebo (600 lux) est élevée. Aucun effet secondaire n'a été relevé.

D'autres chronothérapies sont décrites. Ainsi, la privation de sommeil, aussi appelée thérapie d'éveil, est une intervention permettant une réponse thérapeutique rapide. La privation de sommeil peut être totale ou partielle. Cependant, le taux de rechute est élevé après une nuit de sommeil ou même une simple sieste. Afin de contrebalancer cet effet, ce traitement a été combiné à la luminothérapie et/ou à l'avance de phase et/ou mis en œuvre de manière cyclique (167,168). L'avance de phase utilisée seule a un niveau de preuve très minime (169). La prescription de mélatonine, seule ou en association, a été peu étudiée dans l'épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier, et, à ce jour, il n'y a pas de preuve tangible de son efficacité antidépressive (167).

4.3. Neuromodulation

L'**électroconvulsivothérapie** (ECT) consiste à induire une crise tonico-clonique généralisée à l'aide d'un courant électrique transcranien, sous anesthésie générale (170). Il s'agit d'une thérapeutique efficace pour l'épisode dépressif caractérisé avec une action rapide. Le taux de réponse est estimé entre 60 % et 80 % (171). Les indications en première intention sont les situations d'urgence et en deuxième intention les situations de pharmaco-résistance. L'ECT peut également être utilisée en cas de mauvaise tolérance ou de contre-indications aux antidépresseurs (172). L'unique contre-indication absolue est la présence d'une hypertension intracrânienne (173). Le traitement dans le trouble dépressif caractérisé comprend habituellement six à douze séances et au maximum 20. Après obtention d'une rémission symptomatique, un traitement d'entretien est indiqué soit pharmacologique, soit par la poursuite de l'ECT (174).

La **stimulation magnétique transcranienne répétitive** (rTMS) est une technique non invasive de stimulation à l'aide d'un champ magnétique qui entraîne la dépolarisation des neurones sous-jacents (175). La stimulation est appliquée sur le cortex préfrontal dorsolatéral droit ou gauche ou réalisée de manière bilatérale. Le nombre de sessions de stimulation est variable (10 à 30), de même que le nombre de stimulations par session (120 à 3 000) (176). La stimulation peut être réalisée à haute (10-20Hz) ou basse fréquence (inférieure ou égale à 1 Hz) (177). Il y aurait peu de différences entre les différentes techniques en terme d'efficacité et de tolérance (178). L'efficacité de la rTMS semble similaire à celles des antidépresseurs chez les patients ayant une résistance modérée à sévère et la combinaison des deux thérapeutiques semble plus efficace que la rTMS seule (179). La rTMS est bien tolérée (180). Récemment, une nouvelle méthode de rTMS, la *Theta Burst Stimulation* (TBS), a fait son apparition (181).

L'application d'un courant électrique de faible intensité, 1 à 2 milliampères, pendant 5 à 30 minutes sur le cortex cérébral à travers le cuir chevelu est utilisée durant la **stimulation transcranienne à courant continu (tDCS)** (182). Plusieurs études ont montré l'efficacité de la tDCS dans l'épisode dépressif caractérisé, cette technique semble indiquée pour les patients présentant un épisode d'intensité modérée à sévère sans pharmacorésistance (182–184).

4.4. Psychothérapies

Des psychothérapies, en particulier la thérapie cognitivo-comportementale, ont démontré leur efficacité dans le trouble dépressif caractérisé (185). Elles permettent une amélioration des symptômes à court et moyen terme, une amélioration des symptômes résiduels et une prévention de la rechute, seule ou associée à une pharmacothérapie (186–191).

5. Évolution et pronostic

La durée des épisodes est estimée, selon les études, entre trois et dix mois (192,193). Un tiers des patients répondent au premier traitement et deux tiers après plusieurs (194). Aussi, après plusieurs thérapeutiques, un tiers des patients sont non répondeurs. Les récurrences sont fréquentes. Environ 80 % des patients en rémission présenteront un nouvel épisode au cours de leur vie (195). Après un suivi de quatre ans, il a été mis en évidence que parmi les patients présentant une forme non chronique de trouble dépressif caractérisé, un quart d'entre eux développent une forme chronique et un tiers présentent des symptômes résiduels. Parmi ceux présentant une forme chronique, la moitié présente toujours une forme chronique du trouble et un quart des symptômes résiduels (196). Les facteurs de mauvais pronostic sont la sévérité de l'épisode, un début précoce, un traumatisme dans l'enfance, des comorbidités anxieuses ou addictives et un âge élevé (196).

Le trouble dépressif caractérisé impacte la qualité de la vie (197,198), entraîne une altération du fonctionnement cognitif, y compris en période de rémission (199), augmente la morbidité et la mortalité cardiovasculaire (200), ainsi que le risque de diabète, d'obésité, de cancer, de troubles cognitifs et de la maladie d'Alzheimer (201). Le trouble dépressif caractérisé augmente le risque de mortalité de 60 à 80 % et contribue à 10 % de la mortalité toute cause confondue (202). Le trouble dépressif caractérisé est le principal facteur de risque de suicide (203). Enfin, cette maladie représente une charge sociétale importante, en raison du coût des soins et de la diminution des performances professionnelle des patients (186).

6. Synthèse

Le trouble dépressif caractérisé est une pathologie fréquente et invalidante, associée à une détérioration de la qualité de vie et à un surrisque de mortalité. Sa physiopathologie est multiple, complexe et à ce jour partiellement élucidée. Elle associe des anomalies de neurotransmission des systèmes sérotoninergique, adrénergique, dopaminergique, GABAergique et glutamatergique, ainsi que des perturbations du système inflammatoire, de la neurogénèse et du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Des anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles ont également été mises en évidence, ainsi que des perturbations des rythmes circadiens.

Les symptômes varient d'un patient à l'autre, aucun signe n'est pathognomonique et les signes cliniques recouvrent ceux d'autres pathologies, psychiatriques ou non. En effet, le trouble dépressif caractérisé est une entité syndromique qui ne se résume pas à une origine physiopathologique. De plus, malgré de nombreuses thérapeutiques disponibles, plusieurs classes de molécules antidépressives, pouvant être associées entre elles ou à d'autres classes pharmacologiques, et des thérapeutiques non médicamenteuses, un tiers des patients ne répondent pas après plusieurs lignes thérapeutiques. En effet, en routine, le diagnostic est uniquement clinique et le choix thérapeutique se fonde sur les recommandations de bonne pratique et la symptomatologie et non sur des marqueurs objectifs. La réponse au traitement demeure imprédictible et variable. Des marqueurs biologiques diagnostiques et thérapeutiques permettraient de confirmer le trouble et d'améliorer son pronostic en orientant le choix thérapeutique. Dans cet objectif, les marqueurs rétinéens sont d'intérêt.

Le cerveau étant situé dans la boîte crânienne, il ne peut être étudié que de manière indirecte. La rétine, de par son origine embryologique, appartient au système nerveux central avec lequel elle partage des similarités de fonctionnement. Le chapitre suivant est consacré à la rétine. Nous présenterons tout d'abord l'organisation anatomique et fonctionnelle de la rétine, et plus particulièrement celle à l'origine des mécanismes de la phototransduction et du traitement de l'information visuelle. Nous décrirons ensuite les principaux neurotransmetteurs présents dans la rétine et leur rôle. Puis, les techniques permettant l'exploration de la rétine seront présentées, ainsi que les résultats des études ayant déjà exploré la fonction et la structure rétinienne dans le trouble dépressif caractérisé.

Deuxième partie :

Rétine

Le segment antérieur de l'œil, formé par la cornée, la chambre antérieure, l'iris et le cristallin, transmet et concentre la lumière sur la rétine (204). Du fait de son origine embryologique, la rétine appartient au système nerveux central (205). Durant les 6-7 premières semaines du développement embryonnaire, la cupule optique se forme à partir de la vésicule optique. La cupule optique se constitue de deux couches du neur ectoderme. L'épithélium pigmentaire rétinien provient de la couche cellulaire externe et la neurorétine de la couche interne (206).

1. Anatomie rétinienne

1.1. Organisation

La Figure 4 représente l'organisation schématique verticale de la rétine. La rétine est constituée d'une composante neurale et d'une composante non neurale. La partie non neurale de la rétine est l'épithélium pigmentaire, qui fournit un support structurel et métabolique et absorbe les rayonnements lumineux (207). Les cellules de l'épithélium pigmentaire contiennent des granules fusiformes de mélanine brun-noir appelés mélanosomes, qui absorbent fortement la lumière entre 400 et 800 nm. Cela limite la réflexion et la diffraction de la lumière dans l'œil qui entraînerait une dégradation de la vision liée à une dispersion aléatoire de la lumière (206).

La partie neurale de la rétine contient six types de neurones et des cellules de Müller qui ont une fonction de glie (20). Les cellules sont organisées en trois couches nucléaires : la couche nucléaire externe, la couche nucléaire interne et la couche des cellules ganglionnaire. Ces trois couches sont séparées par les couches plexiformes interne et externe (204) (Figure 5).

La couche nucléaire externe est constituée par les corps cellulaires des photorécepteurs, les cônes et les bâtonnets (208). Les cônes et les bâtonnets se connectent aux cellules horizontales et bipolaires dans la couche plexiforme externe (20). Les corps cellulaires des cellules horizontales, bipolaires et amacrines se trouvent dans la couche nucléaire interne. Dans la couche plexiforme interne, les cellules bipolaires font synapse avec les cellules ganglionnaires et amacrines (20). Les corps cellulaires des cellules ganglionnaires se trouvent

dans la couche ganglionnaire. Les axones des cellules ganglionnaires forment le nerf optique (204,209).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 4 : Représentation schématique verticale de la rétine

EPR, épithélium pigmentaire rétinien ; CNE, couche nucléaire externe ; CPE, couche plexiforme externe ; CNI, couche nucléaire interne ; CPI, couche plexiforme interne ; CCG, couche des cellules ganglionnaires ; C, cône ; B, bâtonnet ; Bi, cellule bipolaire ; H, cellule horizontale ; A, cellule amacrine ; G, cellule ganglionnaire. (tiré et modifié de (204)).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 5 : Couches de la rétine
(tiré et adapté de (210)).

1.2. Cellules de la rétine

1.2.1. Les photorécepteurs et la phototransduction

La phototransduction désigne le processus de conversion de l'énergie lumineuse en un signal électrique par les photorécepteurs. Il existe deux types de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets (Figure 6). Les bâtonnets sont très sensibles à la lumière. Ils peuvent être stimulés par un seul photon. Les bâtonnets sont responsables de la vision crépusculaire ou scotopique quand l'intensité lumineuse est faible. Les cônes sont moins sensibles à la lumière. Ils sont responsables de la vision diurne ou photopique lorsque l'intensité lumineuse est élevée (211,212).

Les photorécepteurs sont constitués d'un prolongement photosensible, d'un péricaryon et d'un prolongement axonal court (211) (Figure 6). Le prolongement photosensible se compose d'un segment interne et d'un segment externe, reliés par un cil connectant. Le segment interne est le centre métabolique de la cellule. Il contient des mitochondries, des molécules nécessaires à la phototransduction et à la synthèse des disques (211,213). Le segment externe est composé d'un empilement de membranes en forme de disque. Dans un bâtonnet, il y a environ 1 000 disques indépendants les uns des autres et de la membrane cellulaire. Dans un cône, une ouverture relie chaque disque à la membrane cellulaire. Le renouvellement des segments externes est constant. Des piles de disques sont relâchées par intermittence du sommet des photorécepteurs. Elles sont phagocytées et détruites par l'épithélium pigmentaire (206).

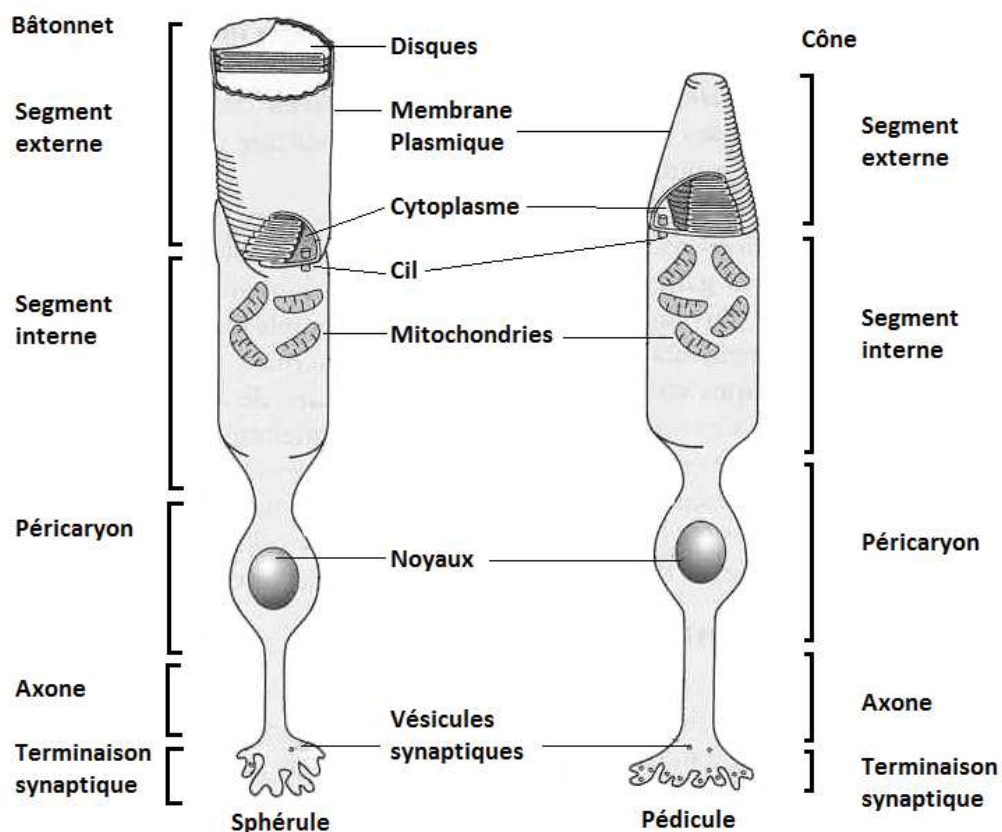


Figure 6 : Photorécepteurs
(tiré et adapté de (213)).

Les disques contiennent un arsenal protéique permettant la capture et l'amplification de l'énergie lumineuse. Dans les bâtonnets, chaque disque renferme un million de molécules de rhodopsine. La rhodopsine est un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé aux protéines G. Elle est liée à un chromophore, le 11-cis-rétinal aldéhyde, dérivé de la vitamine A. La membrane plasmique du segment externe contient des canaux ioniques reliés à un nucléotide appelé Guanosine Monophosphate Cyclique (GMPc). Ces canaux contrôlent les flux de sodium (Na^+) et de potassium (Ca^{2+}). À l'obscurité, les canaux sont maintenus ouverts par le GMPc et il y a un flux entrant de Na^+ et Ca^{2+} dans la cellule. L'équilibre ionique est maintenu par des canaux potassiques, laissant fuir le potassium (K^+). Les flux d'ions créent le courant d'obscurité qui dépolarise la membrane du photorécepteur. Cette dépolarisation provoque une libération constante de glutamate à l'obscurité (213,214) (Figure 7).

La transduction du signal lumineux en signal électrochimique débute par la transformation du 11-cis-rétinal en all-trans-rétinal lorsqu'un photon est capté par l'opsine. Cela entraîne un changement de conformation de l'opsine. Le rétinal et l'opsine se séparent. L'opsine active la transducine. Une seule molécule de rhodopsine peut activer 100 molécules de transducine, ce qui amplifie le processus. La transducine active une phosphodiesterase qui va hydrolyser le GMPc. La diminution de GMPc cytoplasmique provoque la fermeture des canaux ioniques et l'arrêt du flux entrant de Na^+ et Ca^{2+} dans la cellule. La membrane est alors hyperpolarisée et la libération de glutamate s'arrête (211,213,214) (Figure 7). Ainsi, les photorécepteurs libèrent des vésicules de neurotransmetteur lorsque leur membrane est dépolarisée à l'obscurité. Durant une illumination d'intensité modérée, la libération de neurotransmetteurs varie selon la luminosité. La quantité de neurotransmetteurs libérée diminue lorsque la luminosité augmente et inversement (212).

Lorsque la stimulation lumineuse cesse, la cascade de la phototransduction s'arrête. Le GMPc est à nouveau synthétisé et les canaux ioniques s'ouvrent, permettant une entrée de Na^+ et Ca^{2+} dans la cellule, ce qui restaure le courant d'obscurité (214).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 7 : Courant d'obscurité et réponse à la lumière

À gauche - à l'obscurité - la rhodopsine est inactive ; les canaux ioniques sont ouverts ; le bâtonnet est dépolarisé et libère du glutamate dans la fente synaptique. À droite, la rhodopsine est activée par la lumière ce qui entraîne une fermeture des canaux ioniques et une hyperpolarisation du bâtonnet ; la libération de glutamate est inhibée. (Tiré et modifié de (214)).

La cascade de la phototransduction est similaire dans les cônes et les bâtonnets. Cependant, elle est plus rapide et moins sensible dans les cônes comparativement aux bâtonnets. Plus la luminosité ambiante est élevée, plus la réponse des cônes est rapide et précise dans le temps (214). On distingue trois types de cônes selon leur probabilité d'absorption des photons en fonction de la longueur d'onde de la stimulation. Ces différences correspondent à des différences dans les opsines. Les cônes L ont une probabilité maximale d'absorption des photons pour une grande longueur d'onde, les cônes M, pour une longueur d'onde moyenne et les cônes S pour une longueur d'onde courte. Les cônes L et M sont les plus nombreux, représentant environ 90 % des cônes, tandis que les cônes S représentent environ 10 % des cônes (211).

Les cônes et les bâtonnets sont répartis de façon différente dans la rétine (Figure 8). Les cônes sont très concentrés au centre de la rétine. Le centre de la rétine est appelé macula et mesure 5,5 millimètres de diamètre. Au centre de la macula se trouve la fovéa qui mesure 1,5 millimètres de diamètre (215). Dans la fovéa, il y a une forte densité de cônes et une absence de bâtonnets. La densité y est supérieure à 140 000 cônes/mm². La densité de cônes diminue dans la périphérie. La densité maximale des bâtonnets, 160 000 bâtonnets/mm², se trouve dans une zone située à 20° par rapport au point de fixation. La macula a une acuité spatiale élevée, tandis que la rétine périphérique est spécialisée dans la détection du mouvement (212).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 8 : Répartition des cônes et des bâtonnets dans la rétine humaine, tiré et adapté de (216).

1.2.2. Les cellules bipolaires

Les cellules bipolaires reçoivent un signal neuronal des photorécepteurs. Plusieurs types de cellules bipolaires à cônes (9 à 12) ont été décrites, de morphologies différentes. Certaines cellules bipolaires des cônes font synapse uniquement avec des cônes L ou des cônes M. Cette différenciation est nécessaire à la vision des couleurs. Dans la fovéa, les cellules bipolaires naines font synapse avec un seul cône L ou M, permettant une acuité visuelle élevée. Cette sélectivité est préservée dans la couche des cellules ganglionnaires (217).

Certaines cellules bipolaires expriment des récepteurs kaïnate et sont dépolarisées par le flux de glutamate libéré par les photorécepteurs à l'obscurité. Lorsque la lumière entraîne une diminution du flux de glutamate, ces cellules s'hyperpolarisent. Ce sont des cellules de type OFF. Les cellules bipolaires de type ON portent le récepteur mGluR6 et se dépolarisent à la lumière (218,219).

Les cellules bipolaires des bâtonnets sont de type ON. Elles sont rarement en contact direct avec les cellules ganglionnaires, mais avec des cellules amacrines AII qui jouent le rôle d'interneurones (214). La synapse est de type excitatrice glutamatergique (218). Les cellules bipolaires des cônes sont de type ON ou OFF. Quand un cône est hyperpolarisé suite à une illumination, la cellule bipolaire ON des cônes est excitée et la cellule bipolaire OFF des cônes est inhibée. À l'obscurité, quand le cône est dépolarisé, l'inverse se produit (214).

Les cellules bipolaires n'émettent pas de potentiel d'action. Elles répondent aux stimulations lumineuses par de faibles variations dans leur potentiel membranaire (218).

1.2.3. Les cellules ganglionnaires

La rétine comprend en moyenne un million de cellules ganglionnaires, classées en une vingtaine de types. Elles émettent un potentiel d'action spontanément en l'absence de stimulation, qui correspond à leur rythme de base. Quand les photorécepteurs auxquelles elles sont directement reliées sont stimulés, les cellules ganglionnaires ON augmentent la fréquence de leurs potentiels d'action, tandis que les cellules ganglionnaires OFF diminuent la fréquence de leurs potentiels d'action (217,220). Les cellules ganglionnaires naines sont dominantes dans la macula. Elles font synapse avec une seule cellule bipolaire naine, faisant elle-même synapse avec un seul cône, ce qui permet une haute résolution spatiale (214).

Les axones des cellules ganglionnaires forment le nerf optique et se projettent sur les corps géniculés latéraux, puis après relais synaptique et par les radiations optiques au niveau du cortex visuel primaire (217).

Parmi les cellules ganglionnaires rétiniennes, les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles se distinguent des cellules ganglionnaires conventionnelles. Chez l'homme, elles représenteraient 0,2 % des cellules ganglionnaires. Les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles expriment un photopigment, la mélanopsine, et sont photosensibles. La mélanopsine a une probabilité d'absorption des photons maximale entre 420 et 440 nm, soit dans les courtes longueurs d'onde. Les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles se dépolarisent en réponse à la lumière. La fréquence de leurs potentiels d'action augmente avec l'intensité lumineuse. La réponse à la lumière de ces cellules est plus lente que celle des cônes et des bâtonnets, cependant, elles peuvent répondre de manière continue à une stimulation lumineuse prolongée. Après un stimulus lumineux, il faut plusieurs minutes pour que leur potentiel de membrane retrouve son niveau de base (221–224).

1.2.4. Les cellules horizontales

Ces cellules ont un rôle modulateur de la transmission de l'information. Leurs dendrites reçoivent du glutamate des cônes et des bâtonnets et libèrent principalement du GABA. Les cellules horizontales de type II sont reliées uniquement aux cônes. Lorsqu'elles sont excitées par un cône, elles inhibent en retour les cônes auxquels elles sont connectées. Les cellules horizontales de type I, lorsqu'elles reçoivent un message excitateur d'un cône, excitent les cônes qu'elles connectent, ce qui permet une diffusion de l'information. Le rayon d'action des cellules de type II est plus large que celui des cellules de type I. Des cellules horizontales de type III ont également été décrites chez l'humain. Les cellules horizontales se chevauchent et une aire rétinienne peut comprendre jusqu'à 20 cellules horizontales (214,225).

1.2.5. Les cellules amacrines

Les cellules amacrines sont des interneurons qui représentent environ 35 % des cellules rétinienne (226). Elles participent au traitement de l'information visuelle en prenant en charge des altérations du signal rétinien, par exemple lorsque la luminosité change brutalement. Les cellules amacrines pour la plupart ne possèdent pas d'axone, leurs dendrites possèdent des sites pré et post-synaptiques (218). Il existe plus d'une vingtaine de types de cellules amacrines. Parmi elles, se distinguent les cellules amacrines dopaminergiques qui sont les seules cellules dopaminergiques de la rétine humaine (227,228). Ces cellules portent des auto-récepteurs dopaminergiques D2 dont l'activation entraîne une diminution de la libération de dopamine (226). Les cellules amacrines de type AII sont un autre sous-type particulier. Elles sont glycinergiques et font le lien entre les cellules bipolaires des bâtonnets et les cellules ganglionnaires (217,218).

2. Organisation fonctionnelle rétinienne

Contrairement aux autres organes sensoriels, la rétine ne se contente pas de transmettre l'information visuelle au cerveau. En effet, elle effectue un traitement de l'information avant de la transmettre. L'information lumineuse est captée par les photorécepteurs, puis transmise verticalement aux cellules bipolaires et ganglionnaires. Cependant, les cellules horizontales et amacrines modulent cette information.

2.1. Champ récepteur centre/périphérie

Les photorécepteurs étant plus nombreux que les fibres nerveuses, l'information en provenance de certains photorécepteurs converge vers les mêmes neurones. Le champ récepteur d'une cellule ganglionnaire est l'aire rétinienne couverte par cette cellule, dans laquelle un stimulus lumineux entraîne une modification de sa fréquence de décharge de potentiels d'action. Les champs récepteurs ont un diamètre compris entre 200 et 600 μm . Le champ récepteur est caractérisé par un antagonisme centre/périphérie. L'organisation en champ récepteur est efficace pour la détection des signaux lumière/obscurité, rouge/vert et jaune/bleu. Les cônes peuvent être au contact de plusieurs cellules bipolaires, ce qui permet un chevauchement des champs récepteurs (229).

Lorsque le centre du champ récepteur est éclairé, la cellule ganglionnaire ON est excitée. À l'inverse, elle est inhibée lorsque la lumière frappe la périphérie de son champ récepteur. La

cellule ganglionnaire OFF est inhibée quand la lumière frappe le centre du champ récepteur, mais excitée quand la périphérie est illuminée (212).

La relation entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires est uniquement excitatrice. Le caractère ON ou OFF est transmis par la cellule bipolaire à la cellule ganglionnaire. Ainsi, à la lumière, la dépolarisation des cellules bipolaires ON entraîne la dépolarisation des cellules ganglionnaires ON. À l'obscurité, les cellules bipolaires OFF sont dépolarisées, ce qui provoque la dépolarisation des cellules ganglionnaires OFF. Le champ récepteur d'un couple ganglionnaire ON/OFF correspond à celui du couple bipolaire ON/OFF (212).

2.2. Circuit des cônes et des bâtonnets

La voie la plus directe pour la transmission des informations provenant des cônes est : cônes, cellules bipolaires des cônes, cellules ganglionnaires. Pour les bâtonnets, cette voie est : bâtonnets, cellules bipolaires des bâtonnets, cellules amacrines, cellules bipolaires à cône, cellules ganglionnaires (Figure 9).

2.2.1. Circuit des cônes

Chaque cône est lié à une cellule bipolaire des cônes ON et une cellule bipolaire des cônes OFF. A chaque couple de cellule bipolaire ON/OFF des cônes, correspond un champ récepteur. En effet, chaque couple est en contact, via les cellules horizontales, avec un grand nombre de cônes. Lorsqu'un cône détecte un photon, les cônes voisins sont également excités,

tandis que les cônes à la périphérie sont inhibés, via les cellules horizontales. L'information est ensuite transmise aux cellules ganglionnaires (230).

2.2.2. Circuit des bâtonnets

Le circuit des bâtonnets rejoint celui des cônes au niveau des cellules bipolaires. Il utilise les terminaisons synaptiques des cellules bipolaires à cônes comme relais final vers les cellules ganglionnaires. Les bâtonnets utilisent les mêmes cellules ganglionnaires que les cônes pour transmettre l'information au cerveau.

Chaque bâtonnet est relié à une cellule bipolaire des bâtonnets, qui est une cellule ON. À l'obscurité, les bâtonnets sont dépolarisés et libèrent du glutamate. Le glutamate inhibe la cellule bipolaire du bâtonnet, qui reste hyperpolarisée. À la lumière, le bâtonnet s'hyperpolarise, la libération de glutamate s'arrête et la cellule bipolaire du bâtonnet se dépolarise. Les cellules bipolaires des bâtonnets sont connectées aux cellules amacrines de type AII, et non aux cellules ganglionnaires. Les cellules amacrines AII sont de type ON, elles se dépolarisent à la lumière. Le caractère ON ou OFF apparaît à la synapse des cellules amacrines. Dans la voie OFF, la dépolarisation de la cellule amacrine AII provoque l'hyperpolarisation de la cellule ganglionnaire de type OFF. La voie ON est commune à celle des cônes. La cellule amacrine AII est reliée par une jonction électrique à une cellule bipolaire ON des cônes. La dépolarisation de la cellule amacrine entraîne une dépolarisation de la cellule bipolaire ON des cônes. Dans le circuit des bâtonnets, des cellules amacrines à dopamine sont connectées aux cellules amacrines AII et les inhibent, contribuant à l'antagonisme centre/périphérie du champ récepteur des cellules ganglionnaires. Des cellules amacrines à dopamine forment une boucle synaptique avec

les cellules bipolaires des bâtonnets, ce qui engendre une augmentation du rapport signal/bruit au niveau de chaque bâtonnet (205,218,230).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 9 : Interaction entre le circuit des cônes et le circuit des bâtonnets

Les cellules horizontales ne sont pas représentées pour plus de clarté. ♦ ♦ Représente des jonctions communicantes. B, bâtonnet ; C, cône ; BiB, cellule bipolaire des bâtonnets ; AII, cellule amacrine de type AII ; BiC On, cellule bipolaire des cônes de type ON ; BiC Off, cellule bipolaire des cônes de type OFF ; G On, cellule ganglionnaire de type On ; G Off, cellule ganglionnaire de type OFF. (tiré et adapté de (218)).

3. Les voies rétino-corticales

En condition photopique les voies P ou Parvo, M ou Magno et K ou Konio véhiculent les informations provenant des cônes à différentes couches des aires visuelles primaires. En condition scotopique, les informations issues des bâtonnets sont transmises par la deuxième partie de la voie P jusqu'aux aires visuelles primaires. Ces trois voies sont séparées jusqu'au cortex.

La voie P respecte la séparation entre les voies ON et OFF. Elle transmet l'information des cônes en condition photopique et des bâtonnets en condition scotopique. Elle projette au niveau des couches parvocellulaires des corps géniculés latéraux puis à la couche 4-C-Béta des aires visuelles primaires. Elle permet le codage des couleurs, des contrastes importants et des détails.

La voie M n'est fonctionnelle qu'en condition photopique. Elle projette au niveau des couches magnocellulaires des corps géniculés latéraux, puis au niveau des couches 4-C-alpha des aires visuelles primaires. Elle transmet les informations de faible contraste et le mouvement.

La voie K fait relais sur les intercouches des corps géniculés latéraux et se termine sur les couches 2 et 3 des aires visuelles primaires. Elle permet la vision de couleurs (217).

À côté de son rôle dans la vision, la rétine a également des fonctions non liées à la vision telle que la régulation circadienne (221). Ces fonctions sont sous la dépendance des photorécepteurs et des cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (231). Les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles transmettent les informations lumineuses via la voie rétinohypothalamique au noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, qui est le principal pacemaker des humains pour le contrôle du cycle circadien (232).

4. Transmission rétinienne

La rétine contient de nombreux neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine, la mélatonine, le glutamate, le GABA, la glycine et l'acétylcholine (233).

Chez les mammifères, la **dopamine** est la principale catécholamine rétinienne. Elle participe à l'adaptation à la lumière et elle serait impliquée dans le développement des neurones rétiniens (234). La libération de dopamine durant la journée a également pour effet de découpler les synapses électriques entre les cônes et les bâtonnets et d'entraîner le découplage des cellules amacrines AII et des cellules horizontales (235). La dopamine est produite par un sous ensemble de cellules amacrines (236). Dans ces cellules, la tyrosine est convertie en 3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) par la tyrosine hydroxylase. Ensuite, la L-DOPA est convertie en dopamine par la décarboxylase des acides L-aminés aromatiques (237). La dopamine agit de manière paracrine, en diffusant dans la rétine et en se fixant sur des récepteurs dopaminergiques de type 1 situés sur les cellules horizontales, les cellules amacrines, certaines cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires (238,239), des récepteurs de type 4 portés par les photorécepteurs (240) et des récepteurs dopaminergiques de type 2 exprimés par les cellules amacrines et à un degré moindre par les cellules ganglionnaires (239–241). La dopamine est synthétisée de manière circadienne : sa concentration augmente la journée et diminue la nuit (232).

Le rythme de libération de la dopamine est dépendant de celui de la **mélatonine** (232). Les photorécepteurs produisent de la mélatonine la nuit. L'hormone se propage à travers la rétine et se fixe sur des récepteurs spécifiques appartenant à la famille des récepteurs couplés

aux protéines G à sept domaines transmembranaires (242). La stimulation des récepteurs mélatoninergiques des cellules amacrines entraîne une modulation de la libération de dopamine et de GABA. La dopamine entraîne la suppression de la synthèse de mélatonine dans les photorécepteurs lorsqu'elle se fixe aux récepteurs dopaminergiques D2. De ce fait, dans la rétine, la dopamine et la mélatonine agissent comme des signaux respectivement de la lumière et de l'obscurité et ont des effets opposés (242).

Le niveau de **sérotonine** dans la rétine représente environ 10 % du niveau de dopamine. La sérotonine est principalement synthétisée par les photorécepteurs comme précurseur de la mélatonine, ainsi que par certaines cellules amacrines chez plusieurs espèces animales (243). Les cellules bipolaires ne synthétisent pas de sérotonine, mais la captent et l'accumulent sans la libérer. Elles interviendraient ainsi dans l'inactivation de la sérotonine. La localisation de la monoamine oxydase A n'a pas encore été déterminée. L'absorption de sérotonine a également été mise en évidence dans les cellules ganglionnaires chez les chats, cependant sa libération n'aurait lieu que durant la période embryonnaire (244). Les récepteurs sérotoninergiques ont été détectés au niveau des photorécepteurs et des cellules bipolaires, amacrines et ganglionnaires chez plusieurs espèces animales. Chez l'homme, la présence du récepteur 5HT_{3A} a été mise en évidence au niveau des photorécepteurs (245). La sérotonine pourrait avoir un rôle neuromodulateur et jouer un rôle trophique durant la maturation rétinienne. Les récepteurs sérotoninergiques pourraient être impliqués dans la survie des cellules rétinienne (244).

Le **glutamate** est le principal neurotransmetteur excitateur dans la rétine. Il est libéré par les cônes, les bâtonnets et les cellules bipolaires (246). Les récepteurs du glutamate sont classés en récepteurs ionotropes influençant directement les canaux ioniques et récepteurs métabotropes influençant le métabolisme cellulaire par exemple au niveau du GMPc et

modifiant secondairement la perméabilité des canaux ioniques. Après sa libération, le glutamate n'est pas dégradé rapidement par une enzyme. Il se diffuse ou est recapté par les cellules gliales voisines et inactivé. Le glutamate est le principal médiateur de la transmission synaptique entre les photorécepteurs, les cellules bipolaires et les cellules horizontales. À l'obscurité, les photorécepteurs libèrent du glutamate qui stimule les récepteurs glutamatergiques des cellules bipolaires. Les cellules bipolaires de type ON portent des récepteurs métabotropes tandis que les cellules bipolaires de type OFF portent des récepteurs ionotropes (247). Le glutamate pourrait également agir sur les cellules horizontales, provoquant leur hyperpolarisation. La transmission synaptique des cellules ganglionnaires pourrait également utiliser le glutamate (247,248).

Les autres neurotransmetteurs tels que le **GABA** et la **glycine** ont une action latérale inhibitrice au niveau des jonctions synaptiques et sont considérés comme des neuromodulateurs ; c'est-à-dire qu'ils modulent l'effet du glutamate. Leur durée d'action est plus longue et souvent médiée par des seconds messagers intracellulaires (229). Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur des cellules horizontales et amacrines (249). La glycine est également un neurotransmetteur inhibiteur des cellules amacrines. Le neurotransmetteur excitateur des cellules amacrines est l'acétylcholine (229).

Ainsi, la rétine est une extension anatomique et développementale du système nerveux central, facilement accessible, organisée en trois couches cellulaires principales. Elle est dotée d'un système de neurotransmission qui partage des similarités avec celui du cerveau. Les neurotransmetteurs présents dans la rétine sont ceux dont l'implication a été décrite dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé. Des mesures électrophysiologiques permettent l'évaluation du fonctionnement des principales cellules de la neurorétine et des examens d'imagerie permettent d'évaluer la structure de la neurorétine. Ces techniques sont décrites dans les paragraphes suivants.

5. Exploration de la neurorétine

Nous présentons ici l'exploration de la neurorétine avec les techniques anatomiques et fonctionnelles utilisées dans le protocole LUMIDEP.

5.1. Mesure anatomique

La tomographie par cohérence optique (OCT) est une technique permettant d'étudier la structure de la rétine. Il s'agit d'une technique non invasive et non irradiante basée sur des mesures interférométriques de la réflexion lumineuse. Elle permet, in vivo, d'obtenir une coupe des différentes couches rétinienne et de mesurer leur épaisseur (250). Le principe physique est le même que celui d'une imagerie par ultrasons, sauf que de la lumière infrarouge est utilisée à la place des ultrasons. La résolution des images obtenues est haute, presque équivalente à celle d'une coupe histologique (251). En pratique, le patient est assis et sa tête repose sur une mentonnière. Il lui est demandé de fixer une croix sur l'écran tandis qu'un faisceau lumineux scanne sa rétine. Cette technique est rapide, indolore facilement reproductible et aucun effet indésirable n'est décrit (250).

5.2. Mesures fonctionnelles

L'électrorétinogramme (ERG) est une mesure objective et non invasive utilisée pour étudier la fonction rétinienne. Cet examen recueille la réponse des cellules de la neurorétine en

réponse à une stimulation lumineuse (252). Pour enregistrer un électrorétinogramme, une électrode est placée à la surface de l'œil ou de la peau à proximité. Des électrodes de référence sont placées sur la peau, aux canthus externes de chaque œil et une électrode de masse est placée sur le front (15,253). La peau doit être préparée avec un lavage minutieux avant de placer ces électrodes.

Les standards pour la réalisation des ERG sont définis par la Société internationale d'électrophysiologie clinique de la vision (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)) (254). Il existe plusieurs types d'ERG permettant l'exploration des différents étages réiniens.

5.3. Électrorétinogramme pattern (PERG)

L'électrorétinogramme pattern (PERG) reflète le fonctionnement de la macula ainsi que des cellules ganglionnaires. Durant l'enregistrement, le participant est placé à un mètre de l'écran et porte sa correction optique si nécessaire. La stimulation est un damier noir et blanc alternant à une fréquence de quatre alternances par seconde de luminance constante (254). Le champ a une taille de 15° et les carrés du damier de 0.8°. La luminance moyenne du damier est constante durant les alternances. Le contraste entre les carrés noirs et blancs est maximal, proche de 100 %. L'ambiance lumineuse de la pièce est constante durant l'enregistrement. L'enregistrement est réalisé en l'absence de dilatation pupillaire. Le patient doit être immobile durant l'enregistrement et fixer le centre du damier. Deux cent vingt réponses sans artefact sont recueillies et moyennées pour obtenir le PERG (253).

Un tracé typique de PERG se compose d'une petite onde négative inconstante appelée N35, puis d'une onde électropositive appelée P50, puis d'une onde électronégative, l'onde N95 (Figure 10). L'onde P50 reflète le fonctionnement de tous les étages rétiniens mais principalement des photorécepteurs et des cellules bipolaires. L'onde N95 reflète le fonctionnement des cellules ganglionnaires. L'amplitude en microvolts et la latence en millisecondes de ces ondes sont mesurées (255). L'amplitude de l'onde P50 est mesurée entre le creux de l'onde N35, ou la ligne de base en son absence, et le pic de l'onde P50. L'amplitude de l'onde N95 est mesurée entre le pic de l'onde P50 et le creux de l'onde N95. La latence est mesurée entre le début de l'inversion de contraste et le pic de l'onde d'intérêt (256).

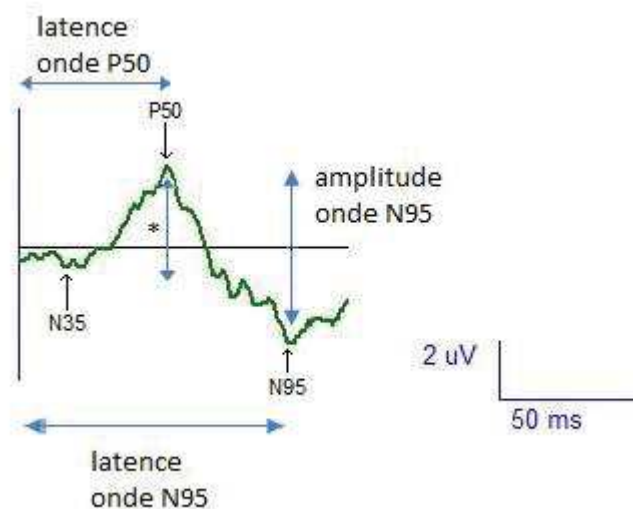


Figure 10 : Tracé de PERG avec ondes N35, P50 et N95

Représentation de la mesure de la latence et de l'amplitude des ondes P50 et N95. * amplitude de l'onde P50.

5.4. Électrorétinogramme flash (fERG)

L'ERG flash (fERG) enregistre le potentiel électrique créé par les photorécepteurs et les cellules bipolaires associées, de l'ensemble de la rétine. Il est généré majoritairement par la rétine périphérique, avec une contribution minimale de la macula (254). Les stimulations sont des flashes lumineux achromatiques délivrés à différentes fréquences temporelles (257). Un stimulateur plein champ aussi appelé « ganzfeld » est utilisé. Il permet un éclairage uniforme du champ et illumine la majeure partie de la rétine. Les pupilles sont dilatées afin de permettre une illumination maximale de la rétine et de diminuer les variabilités interindividuelles et entre les examens (254). Le fERG est enregistré en condition scotopique et photopique (258). Des tracés typiques de fERG sont présentés dans la Figure 11.

Dans notre étude, suivant le protocole de l'ISCEV, le fERG est enregistré après le PERG. Une dilatation pupillaire est réalisée en appliquant deux gouttes de tropicamide 0,5 % dans chaque œil. Le participant se trouve à 30 centimètres de l'écran. Un enregistrement dans l'obscurité est réalisé après 20 minutes d'adaptation à l'obscurité avec des flashes de 0.01 cd.s.m^{-2} , puis de 3.0 cd.s.m^{-2} . Huit réponses sont enregistrées pour chaque intensité de flash et moyennées (254,258).

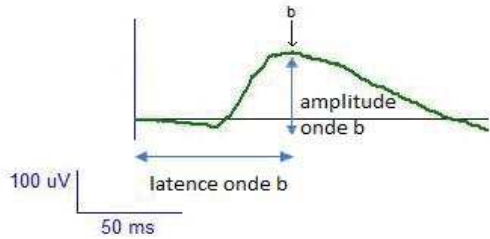
La séquence scotopique 0.01 (« dark-adapted 0.01 »), avec le flash le plus faible, est la seule séquence qui reflète spécifiquement le système des bâtonnets. Dans cette séquence, les flashes sont délivrés toutes les deux secondes. Le tracé comporte une onde b qui reflète la dépolarisation des cellules bipolaires ON des bâtonnets.

Dans la séquence scotopique 3.0 (« dark-adapted 3.0 »), le flash standard est délivré toutes les dix secondes. Cette séquence est influencée par les cônes et les bâtonnets, mais avec une participation principale des bâtonnets. Le tracé comporte deux composantes majeures : une composante électronégative l'onde a, suivie d'une composante électropositive l'onde b (258). Les huit premières millisecondes de l'onde a reflètent majoritairement l'hyperpolarisation des photorécepteurs, principalement les bâtonnets (259). La pente de l'onde a reflète la cinétique de phototransduction (260). L'onde b reflète la dépolarisation des cellules bipolaires (15).

Un enregistrement à la lumière est ensuite réalisé après dix minutes d'adaptation à la lumière à une intensité lumineuse de 30 cd.m^{-2} en stimulation plein champ. Cela permet d'étudier le système des cônes. Seize réponses sont enregistrées et moyennées pour chaque séquence. Les flashes utilisés ont une intensité de 3.0 cd.s.m^{-2} . Le tracé de la séquence photopique 3.0 (« Light-adapted 3.0 ») se compose d'une onde a et d'une onde b. L'onde a reflète le fonctionnement des cônes et des cellules bipolaire OFF des cônes. L'onde b reflète la dépolarisation cellules bipolaires ON des cônes et l'hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF des cônes (254). Dans la série flicker photopique 3.0 (« Light-adapted 3.0 flicker ») le flash est délivré à une fréquence de 30 Hertz. Le tracé a une forme périodique et reflète le fonctionnement des voies ON et OFF des cônes L et M (261–263).

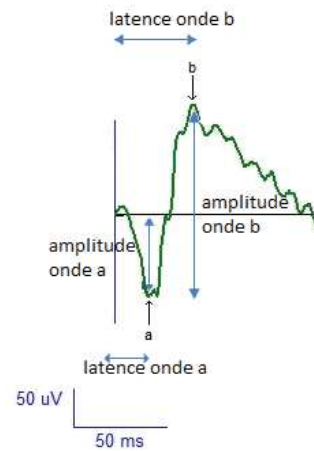
L'amplitude en microvolts et la latence en millisecondes des ondes a et b sont mesurées. L'amplitude de l'onde a est mesurée entre la ligne de base et le creux de l'onde. L'amplitude de l'onde b est mesurée entre le creux de l'onde a et le pic de l'onde b. La latence des ondes est le temps nécessaire pour qu'elles atteignent leur amplitude maximale (Figure 11).

Scotopique 0.01



Onde b : dépolarisation des cellules bipolaires ON des bâtonnets.

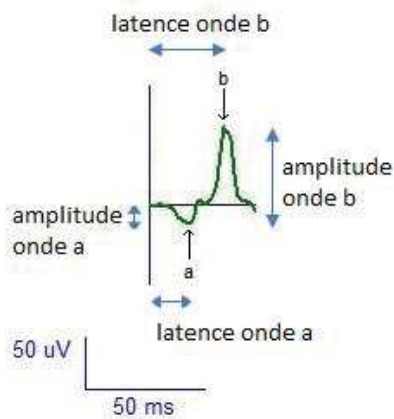
Scotopique 3.0



Onde a : hyperpolarisation des photorécepteurs, principalement les bâtonnets.

Onde b : dépolarisation des cellules bipolaires.

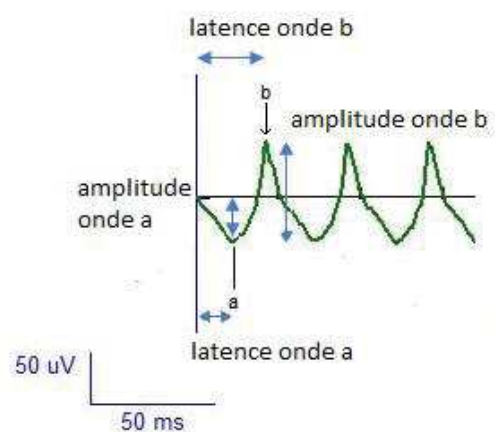
Photopique 3.0



Onde a : fonctionnement des cônes et des cellules bipolaire OFF des cônes.

Onde b : dépolarisation cellules bipolaires ON des cônes et hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF des cônes.

Flicker photopique 3.0



Fonctionnement des voies ON et OFF des cônes L et M.

Figure 11 : Tracés de fERG et origine des ondes

5.5. Électrorétinogramme multifocal (mfERG)

L'ERG multifocal (mfERG) est une représentation du signal électrique de chaque aire concentrique des 40-50° centraux de la rétine, disposées en plusieurs anneaux autour de la fovéa, et reflète les propriétés spatiales des cônes réiniens (264). L'enregistrement du mfERG est réalisé pupilles dilatées en condition photopique. Le participant est installé à 30 centimètres de l'écran. Chaque œil est testé séparément. Les stimulations sont 61 hexagones modulés rapidement pour s'afficher en noir ou blanc. La taille des hexagones augmente du centre à la périphérie. La densité des cônes diminuant en périphérie, l'augmentation de la taille des hexagones permet une amplitude de réponses comparable. Les hexagones sont illuminés de manière pseudo aléatoire par une stimulation flash à la fréquence de 75 Hz provoquant une réponse locale des cônes réiniens. Les hexagones blancs ont une luminance de 200 cd.m⁻² et les hexagones noirs une luminance de 2 200 cd.m⁻². La réalisation de l'examen nécessite une bonne coopération du patient qui doit fixer une cible centrale pendant toute la durée de l'enregistrement (265).

Le mfERG se compose de plusieurs tracés, qui ne sont pas le reflet direct de l'activité rétinienne locale mais sont issus d'une transformation mathématique complexe (Figure 12). Chaque tracé se compose d'une onde négative N1, reflet du fonctionnement des cellules bipolaires des cônes avec une participation des cônes, suivie d'une onde positive P1, reflet du fonctionnement des cellules bipolaires des cônes. Il y a habituellement une onde négative ensuite, appelée N2 (264) (Figure 13). L'amplitude et la latence de chaque onde sont mesurées. (254). La mesure de l'amplitude est réalisée du creux de N1 au pic de P2. La latence de P2 est le temps nécessaire pour atteindre le pic de P2.

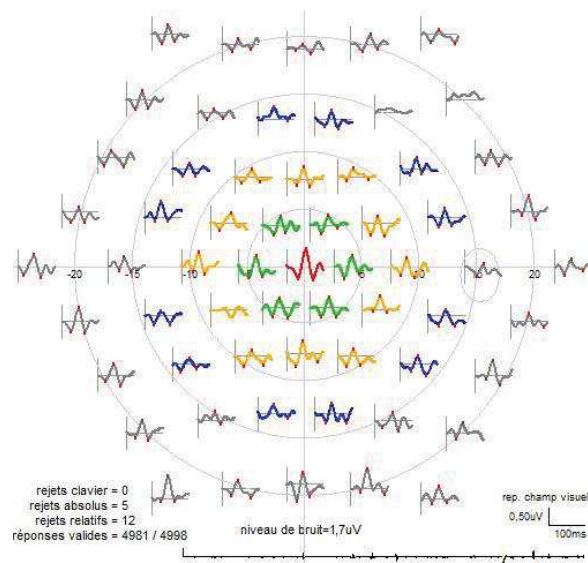


Figure 12 : Exemple de tracés de mfERG

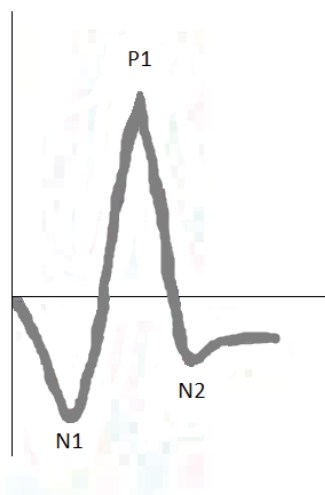


Figure 13 : Tracé de mfERG avec les pics N1 P1 et N2

Les mesures anatomiques et fonctionnelles de la neurorétine sont objectives et non invasives. La tomographie par cohérence optique (OCT) permet, grâce à l'obtention d'images quasi histologiques, l'étude de l'anatomie de la neurorétine. Les différentes techniques d'électrorétinogramme (ERG) rendent possible l'évaluation du fonctionnement des différents étages réiniens. Ainsi, l'ERG flash (fERG) reflète le fonctionnement des étages des photorécepteurs et des cellules bipolaires, principalement de la rétine périphérique. Les enregistrements à la lumière ou à l'obscurité permettent de distinguer le fonctionnement des systèmes des cônes et des bâtonnets. L'ERG pattern (PERG) reflète le fonctionnement de la rétine centrale. L'onde P50 traduit l'activité de tous les étages réiniens, mais principalement celle des étages des photorécepteurs et des cellules bipolaires, et l'onde N95 celle des cellules ganglionnaires. Enfin, l'ERG multifocal (mfERG) permet l'étude des propriétés spatiales des cônes de la rétine centrale. La Société internationale d'électrophysiologie clinique de la vision (ISCEV) a défini des protocoles standardisés et reproductibles pour la réalisation des ERG. Nous allons à présent détailler les anomalies réiniennes, fonctionnelles puis anatomiques, déjà décrites dans la littérature au cours du trouble dépressif caractérisé.

6. Anomalies de la neurorétine au cours du trouble dépressif caractérisé

Dans les paragraphes suivants, nous présenterons les études ayant évalué durant le trouble dépressif caractérisé le fonctionnement de la neurorétine, puis celles ayant étudié sa structure. Les anomalies mises en évidence sont résumées dans la Figure 14.

6.1. Impact sur la fonction rétinienne

6.1.1. Électrorétinogramme pattern (PERG)

Bubl et al. ont évalué le fonctionnement des cellules ganglionnaires dans une étude cas-témoin incluant 20 patients avec un traitement pharmacologique et 20 patients sans traitement présentant un trouble dépressif caractérisé et 40 témoins appariés. Les auteurs ont utilisé la technique de gain de contraste au PERG qui utilise comme stimuli plusieurs séries successives de damiers dont seul le niveau de contraste varie. Une analyse de Fourier est ensuite réalisée pour calculer l'amplitude des tracés. Les amplitudes sont reportées dans un modèle représentant l'amplitude en fonction du niveau de contraste. La pente de la droite formée représente le gain de contraste. Bubl et al. ont montré une diminution du gain de contraste au PERG chez les patients. Ils n'ont pas observé de différence entre les patients présentant un premier épisode et ceux présentant un épisode récurrent. Il y avait une corrélation significative entre la sévérité de l'épisode et le gain de contraste (266). Il n'y avait pas de différence entre les patients avec ou sans traitement. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet de la posologie du traitement

antidépresseur, ni de la classe pharmacologique sur le gain de contraste. Dans une étude ultérieure, les auteurs ont réévalué le gain de contraste au PERG de quatorze patients. La diminution du gain de contraste au PERG se normalisait uniquement chez les patients en rémission (n=4) (267). Le PERG des patients sans rémission était comparable à l'initial. Il y avait alors une différence entre les groupes répondeurs et non répondeurs, qui était absente initialement (267). Enfin, dans une troisième étude, les auteurs ont mis en évidence une diminution des potentiels évoqués visuel au niveau cérébral, suggérant une corrélation entre les fonctions rétiniennes et corticales (268).

Fam et al. n'ont pas observé de différence de gain de contraste entre les patients atteints de trouble dépressif caractérisé et les témoins dans une étude cas-témoins (269). Ils ont cependant utilisé une gamme de contraste moindre, comparée à celle utilisée par Bubl et al., cela pouvant expliquer leurs résultats négatifs.

6.1.2. Électrorétinogramme flash (fERG)

Hébert et al. ont comparé les paramètres fERG de 100 patients présentant un trouble dépressif caractérisé avec (n=83) ou sans traitement pharmacologique (n=17) à ceux de 100 témoins appariés (270). Au niveau des cônes, les patients présentaient une augmentation de la latence de l'onde b. Au niveau des bâtonnets, ils présentaient une diminution de l'amplitude des ondes a et b issues des cônes et des bâtonnets, et une augmentation de la latence de l'onde b issues des cônes et des bâtonnets (270).

Fountoulakis et al. ont mis en évidence une corrélation entre les paramètres du fERG et ceux des évaluations psychométriques et des symptômes malgré l'absence de différence entre l'amplitude et la latence des ondes a et b entre les 50 patients présentant un trouble dépressif caractérisé et les 15 témoins (271).

Récemment, Demmin et al. ont montré une diminution de l'amplitude de la réponse photopique négative, représentant l'activité des cellules ganglionnaires, chez 25 patients présentant un trouble dépressif caractérisé comparativement à 25 témoins. Il n'y avait pas de différence au niveau des photorécepteurs entre les patients et les témoins. Cependant, l'étude comportait un groupe de patients atteints de schizophrénie et l'onde a issue des cônes avait une latence augmentée chez les patients présentant un trouble dépressif caractérisé comparativement à ceux atteints de schizophrénie (272).

Fornaro et al. ont étudié le fERG chez 20 patients présentant un trouble dépressif caractérisé et 20 témoins appariés avant et après douze semaines de traitement quotidien par duloxétine 60 mg, un antidépresseur IRSNa (273). Il n'y avait pas de différence de paramètres fERG entre les patients et les témoins. Après les douze semaines de traitement, les auteurs ont étudié de manière rétrospective s'il y avait une différence initiale entre les patients répondeurs et non répondeurs. Les patients répondeurs présentaient initialement une amplitude de l'onde b des bâtonnets plus élevée comparativement aux non répondeurs et aux témoins. De plus, seuls les patients répondeurs présentaient une diminution de l'amplitude de cette onde entre l'évaluation initiale et celle après traitement, tandis qu'il n'y avait aucune modification du fERG chez les non répondeurs. De leur côté, les sujets sains ne présentaient pas de modification du fERG après les douze semaines de traitement.

Une étude cas-témoins n'a pas trouvé de différence entre patients présentant un trouble dépressif caractérisé et témoins (269). Enfin, la présence ou non d'idées suicidaires ou de tentative de suicides précédentes ne modifiait pas les résultats du fERG en condition scotopique (274).

6.2. Impact du trouble dépressif caractérisé sur la structure rétinienne

Dans une étude utilisant l'OCT, Kalenderoglu et al. ont mis en évidence une diminution du volume des couches des cellules ganglionnaires et nucléaires internes chez 100 patients présentant un trouble dépressif caractérisé comparativement à 50 témoins. De plus, ces volumes étaient diminués chez les patients présentant une récurrence d'épisodes dépressifs par rapport aux patients non traités présentant un premier épisode dépressif caractérisé. Enfin, il y avait une corrélation négative entre le volume des couches des cellules ganglionnaires et nucléaires internes, et la durée et la sévérité de la maladie (275).

Bien qu'ils n'aient pas mis en évidence de différence des paramètres de l'OCT entre les patients atteints de trouble dépressif caractérisé et les contrôles, Yildiz et al. ont rapporté une faible corrélation négative entre les épaisseurs combinées des couches des cellules ganglionnaires, nucléaires internes et des fibres nerveuses nasales et la durée de l'épisode le plus récent (276). La sévérité des symptômes dépressifs était fortement associée positivement à l'épaisseur totale des fibres nerveuses rétinienne et l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne était associée au score de sévérité des symptômes dépressifs.

Jung et al. ont comparé les paramètres OCT de 49 patients présentant un trouble dépressif caractérisé à ceux de 50 témoins (277). Ils ont objectivé chez les patients une diminution de l'indice sectoriel d'épaisseur significative minimale du complexe des deux couches des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne. La sévérité du trouble dépressif caractérisé était associée à l'épaisseur de ce complexe ainsi qu'à celle du quadrant inférieur.

Deux autres études n'ont pas mis en évidence de différences des paramètres OCT entre les patients présentant un épisode dépressif et les témoins (278,279). Ces résultats négatifs pourraient néanmoins être expliqués par le recrutement de témoins présentant possiblement des symptômes dépressifs. En effet, aucune évaluation psychiatrique des témoins n'était réalisée (279).

Ainsi, le fonctionnement des étages des photorécepteurs et des cellules bipolaires étudié à l'aide du fERG pourrait permettre de prédire l'efficacité des traitements antidépresseurs. Il pourrait également refléter l'efficacité du traitement. Les effets de la sévérité et de la durée de l'épisode restent à préciser. Les anomalies observées au niveau des cellules ganglionnaires pourraient fournir des marqueurs d'état de l'épisode dépressif et de sa rémission.

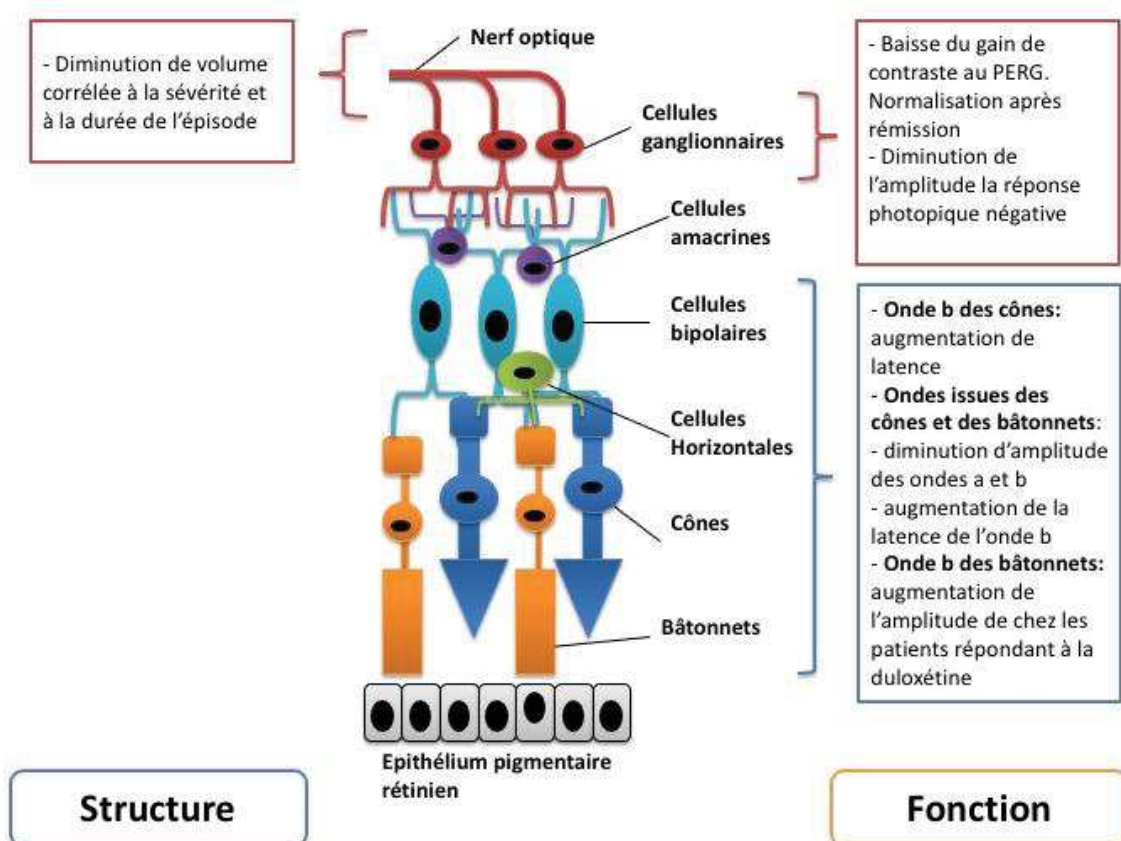


Figure 14 : Anomalies de la neurorétine durant le trouble dépressif caractérisé mises en évidence dans la littérature. Adapté de (280).

7. Intérêt diagnostique et thérapeutique de la rétine durant le trouble dépressif caractérisé

Article 1.

“New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder”

Eve Cosker, Raymund Schwan, Karine Angioi-Duprez, Vincent Lapr v te, Thomas Schwitzer

Neuroscience and Biobehavioral Reviews 113 (2020) 262–272

Cet article de revue montre l'applicabilité et l'intérêt des mesures fonctionnelles et anatomiques rétinienne, ainsi que celui de la luminothérapie dans le trouble dépressif caractérisé.

Cette revue rappelle des informations sur l'organisation rétinienne et son exploration, puis présente les différentes études ayant déjà exploré la structure et la fonction rétinienne au cours du trouble dépressif caractérisé et l'intérêt possible de l'exploration fonctionnelle de la rétine pour prédire, suivre et évaluer l'efficacité des traitements antidépresseurs. De plus, cette revue montre que la luminothérapie pourrait être un des outils de prise en charge du trouble dépressif caractérisé non saisonnier. En effet, la luminothérapie semble potentialiser les traitements pharmacologiques antidépresseurs et diminuer le temps nécessaire à l'obtention d'une rémission chez l'adulte. Elle pourrait également être utilisée en monothérapie dans le trouble récurrent. En outre, la luminothérapie, seule ou associée aux traitements usuels, est également efficace chez les personnes âgées. De plus, elle est efficace seule pendant la grossesse, et pourrait l'être également en post-partum. Enfin, il est discuté la perturbation des voies mélatoninergiques dans le trouble dépressif caractérisé, son évaluation par la rétine et le traitement de cette perturbation par la luminothérapie.



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review article

New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder

Eve Cosker^{a,b}, Raymund Schwan^{a,b,c}, Karine Angioi-Duprez^d, Vincent Lapr v te^{a,b,c},
Thomas Schwitzer^{a,b,c,*}^a Pôle Hospitalo-Universitaire De Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie Du Grand Nancy, Centre Psychothérapie De Nancy, Laxou, France^b INSERM U1114, Fédération De Médecine Translationnelle De Strasbourg, Pôle De Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire De Strasbourg, Strasbourg, France^c Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Nancy, France^d Service d'Ophthalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Major depressive disorder
Electroretinogram
Pathophysiology
Light therapy
Melatonin
Biological marker
Retina

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) affects people worldwide. MDD treatments include antidepressants, which involve a delayed onset of action, long-term treatment, side effects and, frequently, only partial efficacy. The lack of access to the living brain, and the complex and still poorly elucidated pathophysiology of MDD, hinders treatment development. There is not only a need for new treatment strategies, but also for new approaches to investigating the pathophysiology of MDD. Light therapy is a well-established treatment acting through the retina. Since the retina is part of the central nervous system, it has been suggested as a useful area for investigating mental illness. In this article, we will first set out the evidence that MDD affects the retina's structure and function. We will then review studies evaluating the efficacy of light therapy in unipolar non-seasonal MDD. Finally, we discuss the disruption of melatoninergic pathways in MDD, its assessment through the retina and the treatment of this disruption with light therapy.

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a disorder that affects hundreds of millions of people worldwide (Smith, 2014). Symptoms of MDD include sadness, loss of interest or pleasure, insomnia, fatigue, guilt, distress and thoughts of death (American Psychiatric Association, 2013). MDD causes suffering and can lead to suicide (Miret et al., 2013). It is associated with a decreased quality of life for patients and relatives, and an economic cost for society (Sartorius, 2001; Zivin et al., 2013). The total annual cost of depression is estimated at EUR 118 billion in Europe (Sobocki et al., 2006) and USD 210.5 billion in the United States of America (Greenberg et al., 2015). The pathophysiology of MDD includes alterations in the monoaminergic system involving serotonin, norepinephrine and dopamine, genetic susceptibility and stress (Belmaker and Agam, 2008). Inflammatory cytokines, growth factors and hyperactivity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis may also be involved (Peng et al., 2015) and are the subject of current research in the field.

First-line treatments of MDD include pharmacological treatment and psychotherapy. Pharmacological treatments have been developed based on the hypothesis of alterations in the monoaminergic system,

and include selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants (Hirschfeld, 2000). However, only one third of patients respond to the first antidepressant treatment, and two thirds respond after multiple trials (Duman, 2014). Moreover, pharmacological treatment may have side effects such as weight gain, sexual dysfunction, profuse sweating or a dry mouth, which persist during long-term use (Bet et al., 2013). So, there is a need to improve MDD treatment. Light therapy is of interest. Its efficacy for seasonal affective disorder, that is MDD with seasonal regular pattern, was first reported by Rosenthal in 1984. Nowadays, its effectiveness for seasonal affective disorder is demonstrated by clinical studies (Lam et al., 2006), meta-analyses and its inclusion in guidelines (Golden et al., 2005; Lee and Chan, 1999). Light therapy might be efficient for MDD treatment. Indeed, circadian rhythms are disrupted in MDD. Subjective and objective sleep–wake cycle disruptions are the most frequent circadian alterations associated with MDD. Insomnia occurs in 60–80 % of patients (Luca et al., 2013). Patients exhibit a shorter latency between sleep onset and the first occurrence of rapid eye movement (REM) sleep and an increased duration of REM sleep compared to healthy subjects (Germain and Kupfer, 2008). Core body

* Corresponding author at: Psychotherapeutic Center of Nancy, 1, rue du Docteur Archambault, Laxou, F-54 520, France.

E-mail address: thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr (T. Schwitzer).<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.006>

Received 14 August 2019; Received in revised form 26 February 2020; Accepted 4 March 2020

Available online 05 March 2020

0149-7634/  2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

temperature and cortisol secretion disturbances are reported in patients with MDD (Germain and Kupfer, 2008; Monteleone et al., 2011). Disruptions in melatonin secretion, with decreased plasma levels or a tendency towards phase advance, have also been described (Monteleone et al., 2011). Melatonin transmits circadian signal generated by the SCN to peripheral tissues (Pevet and Challet, 2011), and light is the principal time giver (Mohawk et al., 2012). In mammals, the retina is the only sensory organ directly responsive to light and it transmits light information to the suprachiasmatic nucleus (SCN), the principal circadian pacemaker in humans (Li and Li, 2018). So light therapy might be an additional retina mediated treatment strategy for MDD.

Retina is a part of the central nervous system due to its embryological origins (Hoon et al., 2014). The retina is connected to the brain through the optic nerve, which is formed by the axons of the ganglion cells (Hoon et al., 2014). The optic nerve and the central nervous system are exposed to the same insults, and brain abnormalities have manifestations in the retina (London et al., 2013). Common neurotransmitters are present in both the brain and the retina, and include melatonin (Wiechmann and Sherry, 2013), dopamine (Witkovsky, 2004), serotonin (Gastinger et al., 2006), glutamate, GABA and glycine (de Souza et al., 2013; Wu and Maple, 1998). So, there are similarities between the brain and the retina. Schwitzer et al. already reported retinal functional disturbance during MDD and suggested the retina as relevant to investigate MDD physiopathology actually partially understood (Schwitzer et al., 2015). The diagnosis of MDD is clinical and nowadays clinicians do not routinely have relevant biomarkers at their disposition (Niciu et al., 2014). They also don't have either biomarker to predict treatment response or identify subpopulation of patients in which actual treatments are efficient as well as patients for whom other pathways need to be targeted. Such tools will improve treatment efficacy and reduce lines of treatment, time to recover, side effects and prescriptions and finally improve the patient's quality of life. So clinicians need to have routine exams at their disposal to assess the diagnosis so as to predict treatment response. As study of the retina could provide indirect cues as to the brain's functioning and serve as a valuable model for studying neurotransmission in the central nervous system, retina is of interest.

It follows that the retina may have diagnosis and prognosis interest in MDD. In this article, we will first set out the evidence that MDD affects the retina's structure and function. We will then review studies evaluating the efficacy of light therapy in unipolar non-seasonal MDD. Finally, we discuss the disruption of melatonergic pathways in MDD, how to assess this disruption through the retina and how to treat it with light therapy.

2. Method

To explore the impact of bright light therapy on MDD and of MDD on retina, we searched the *Pubmed*, *Web of Sciences* and *ScienceDirect* databases. Table 1 shows the keywords used for the search. We provided a search with keywords related to bright light therapy and MDD and a search with keywords related to MDD and retina. All results up to February 2020 were examined. We selected original articles, writing in

English, assessing the impact of unipolar non seasonal major depressive disorder on retinal structure or function in human adults or randomized blinded controlled trials assessing the efficacy of bright light therapy on unipolar non seasonal major depressive disorder in human adults, without age limit. A manual search was additionally performed on the bibliography of each article selected.

3. Results

3.1. Search result

Fig. 1 summarizes the articles selection process for this review. We initially found 4848 articles. No supplementary article was identified by the additional manual search. Screening of title and abstracts identified 35 articles potentially relevant to this review. 21 were excluded after full text examination. We thus included 24 articles in our review: 11 related to the efficacy of light therapy during non-seasonal unipolar MDD, 9 related to the impact of MDD on retinal structure and 4 related to the impact of MDD on retinal function.

3.2. Impact of MDD on the retina

Before presenting the results we will begin with basic information about the retina. Fig. 2 provides a schematic of the retina's structure. The neural portion of the retina is organized into five main layers (Hejtmancik and Nickerson, 2015). The first is the outer nuclear layer, which contains the cell bodies of the photoreceptors. The photoreceptors (rods and cones) convert light into electric signal, which modifies the release of neurotransmitters (Demb and Singer, 2015). The cones and rods contact horizontal and bipolar cells within the outer plexiform layer. The horizontal cells modulate the synaptic transmission between cones, rods and bipolar cells (Hoon et al., 2014). The cell bodies of the horizontal, bipolar and amacrine cells lie in the inner nuclear layer. In the inner plexiform layer, the bipolar cells synapse with the ganglion and amacrine cells (Hoon et al., 2014). The amacrine cells modulate the excitation of ganglion cells (RGCs) (Hoon et al., 2014). The bodies of the ganglion cells lie in the ganglion cell layer. The axons of the ganglion cells form the optic nerve. Among the RGCs, the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) are distinguished from conventional RGCs. IpRGCs express a photopigment, melanopsin, and are photosensitive – that is, they generate action potentials in response to photic stimulation (Pickard and Sollars, 2012).

Both retinal function and structure can be easily assessed. The electroretinogram (ERG) is an objective and non-invasive technique used to investigate retinal function. The standard protocols for this technique are defined in guidelines published by the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (Robson et al., 2018). Several types of ERG are used to assess different layers of the retina (Bach et al., 2013; Constable et al., 2018, 2017; Hood et al., 2012; Marmor et al., 2009). Pattern ERG (PERG) records the retinal central macular function and ganglion cells responses (Holder et al., 2010). Stimulation is by a reversing black and white checkerboard (Robson et al., 2018). A positive wave, P50, and a negative wave, N95, comprise the PERG trace. Their implicit time and amplitude are measured (Schwitzer et al., 2015). Flash ERG (fERG) assesses the first stages of the retina: the photoreceptors (rods and cones) and the bipolar cells. The stimulation is light, delivered as a light flash of variable intensity (Holder et al., 2010; McCulloch et al., 2015). A typical fERG trace consists of an initial electronegative component, the a-wave, followed by an electropositive, the b-wave. The amplitude and implicit time, that is the time to reach maximal amplitude of the wave, are measured (Lavoie et al., 2014). Optical coherence tomography (OCT) is a technique that allows retinal structure to be studied (for more information, see (Staurenghi et al., 2014).

Table 1
Keywords used in the search.

Related to light therapy	Related to MDD	Related to retina
Bright light therapy	Major depressive disorder	Retina
Light therapy	Depression	Retinal function
Phototherapy	Non seasonal depression	Electroretinogram
	Depressive disorder	Retinal electrophysiological measurements
		Optic coherence tomography
		Imaging technique

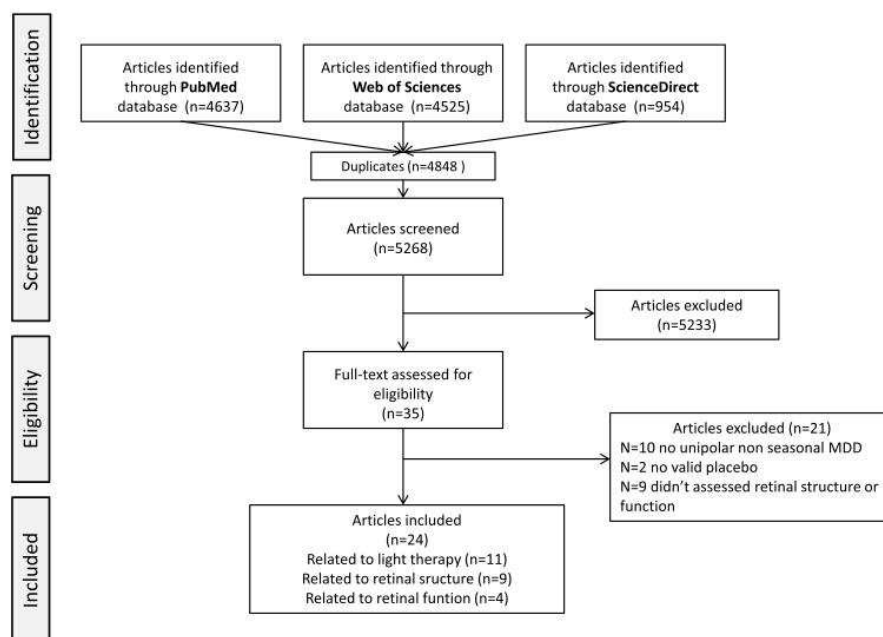


Fig. 1. Articles selection process.

3.3. MDD impact retinal function

In this section, we will first present studies using pattern ERG (PERG). Secondly we will present studies using flash ERG (fERG).

3.3.1. PERG

Differences in the retina's function between MDD patients and controls have been revealed using PERG. In a case control study involving 20 medicated MDD patients, 20 unmedicated MDD patients and 40 matched healthy controls, Bubl et al. (Bubl et al., 2010) recorded PERG-based contrast gain; in other words, their checkerboard stimuli had difference contrast levels during PERG recording. This provides information on retinal contrast gain. This method correlates the PERG amplitude obtained after a Fourier analysis with the contrast level of

the reversed black and white checkerboard. Bubl et al. used five series of reversing checkerboards at 12 reversals per second with contrast levels of 3.2 %, 7.3 %, 16.2 %, 36 % and 80 %. They found a significant reduced contrast gain in patients ($F = 58.6$, $p < 0.0001$). There was no difference between patients with first and recurrent episodes, or between medicated and unmedicated patients. The correlation between disease severity, assessed using a Beck Depression Inventory score, and contrast gain was significant ($r = -0.65$, $p < 0.0001$). This difference seems to be a marker of depressive state. In fact, in another study, Bubl et al. reassessed the PERGs of 14 of the previously enrolled patients and 40 controls. They reported a normalization of initially reduced contrast gain only in remitted patients ($n = 4$) (Bubl et al., 2012). The non-remitted patients' PERGs did not differ from those of all patients at baseline. This reduced contrast gain is also apparent at the cortical

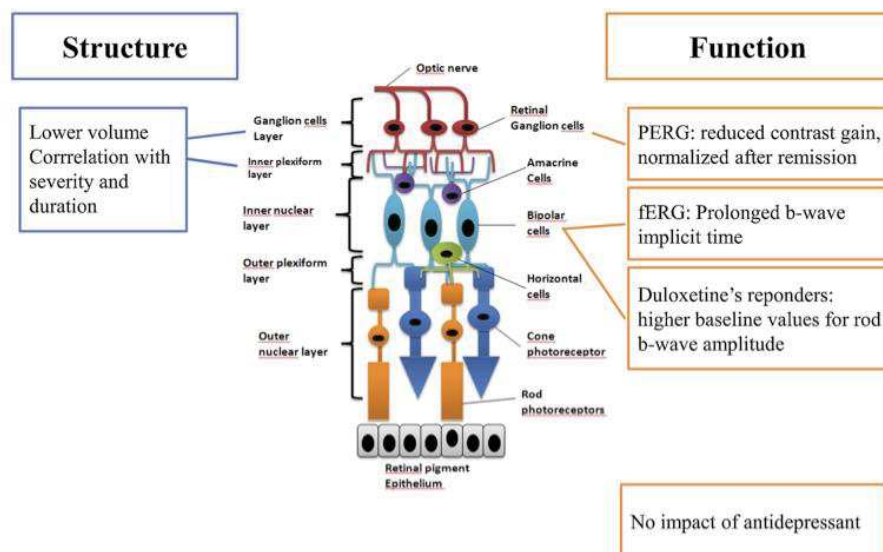


Fig. 2. Impact of MDD on retina: Summary of positive findings.

level, with reduced visual evoked potential in patients with MDD suggesting a correlation between retinal and cortical function (Bubl et al., 2015). Fam et al. had conflicting results; in fact, they found no difference in PERG-based contrast gain between patients with MDD and controls (Fam et al., 2013). These conflicting results cannot be attributed to differences between the populations in each study: the population characteristics in both studies are in fact similar, with patients having single-episode or recurrent MDD with comparable severity. Conversely, there is a difference in PERG-based contrast gain methodology between the studies. Fam et al. used reversing checkerboards with a reduced range of stimulus contrasts as compared to the reversing of checkerboards use by Bubl et al. These two differences between the studies may explain Fam's negative results. PERG abnormalities can therefore be considered as a marker of depressive state.

3.3.2. fERG

Here, we will present the results of studies using flash ERG (fERG) to assess the impact of MDD on retina function. Studies suggesting that fERG could be used to predict antidepressant response and effectiveness are detailed in Section 5.3 (Fornaro et al., 2014, 2011; Hébert et al., 2017). Interestingly, medicated and non-medicated patients share several similar retinal deficits, suggesting that these retinal anomalies may be linked to the disease and not due to medication. Hébert et al. (Hébert et al., 2017) used fERG to compare the luminance-response functions of cones and rods in 83 medicated and 17 unmedicated depressed patients with 100 controls. Medicated patients exhibited a prolonged b-wave at the cone level and reduced mixed rod/cone a-wave. There was also a tendency towards reduced rod b-wave. Fountoulakis et al. found correlations between fERG parameters and psychometric assessments and symptoms, such as the General Assessment of Functioning Scale (GAF), as well as number of atypical features or life events, although there were no differences in a- or b-wave amplitude or latency between the 50 patients and 15 controls (Fountoulakis et al., 2005). Two other case control studies, with smaller sample sizes, had negative findings (Fornaro et al., 2011; Fam et al., 2013). The presence or absence of suicidal thoughts or suicidal attempts in the past did not influence the flash ERG results under scotopic conditions (Fountoulakis et al., 2004). Differences in study populations may explain these conflicting findings. Participants in Hébert's study had more severe MDD, with 11 % of patients enrolled having psychotic characteristics and 69 % having recurrent MDD. In contrast, Fountoulakis et al. excluded patients with psychotic characteristics. The effect of severity or duration of MDD on fERG therefore needs to be specified.

3.4. MDD impact retinal structure

Four case control studies have investigated the impact of depression on retinal structure (Kalenderoglu et al., 2016; Schönfeldt-Lecuona et al., 2017; Sönmez et al., 2017; Yıldız et al., 2016). Kalenderoglu et al. found lower ganglion cell layer (GCL) and inner plexiform layer (IPL) volumes in 100 patients with MDD compared with 50 controls, as well as lower GCL and IPL volumes in recurrent MDD patients than in first-episode unmedicated patients (Kalenderoglu et al., 2016). There was also a significant negative correlation between disease severity and duration and GCL and IPL volumes, suggesting a relationship between decreasing GCL and IPL volumes and more severe depression. There was also a tendency towards thinner retinal nerve fibre layers (RNFLs) in patients with recurrent MDD compared to first-episode patients. Finally, the choroids of MDD patients were thicker than those of the controls, and the choroids of patients experiencing their first episode were thicker than those of patients with recurrent MDD. This is consistent with the results of Yıldız et al. (Yıldız et al., 2016). Although they found no difference between patients and controls or between severity groups in terms of OCT parameters, there was a negative and weak correlation between the combined thickness of GCL and IPL and nasal RNFL, and the duration of a patient's most recent depressive

episode. The severity of depressive symptomatology, assessed using the Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS), was positively and weakly correlated with total RNFL thickness, and RNFL thickness was associated with patient's total QIDS score. This finding can be explained by the approach to the recruitment of controls. There were no face-to-face interviews of controls by the psychiatrists. Controls were included if they reported no previous or current psychiatric diagnosis or treatment. The scores from the QIDS self-report reveal mild to severe MDD in 69 % of all participants, meaning that some participants assigned to the control group had MDD. This explains the lack of difference between groups and the correlation between the severity of depressive symptomatology and OCT parameters. Two further studies found there was no difference between the patients and the controls in terms of the thickness of their retinal layers (Schönfeldt-Lecuona et al., 2017) or RNFLs (Sönmez et al., 2017). These negative findings can be explained by the small study sample. There is a need to consider methodological issues. Sönmez et al. recruited controls from among the hospital staff and no psychiatric interviews were conducted. The control group may therefore have included MDD patients. Although currently under-researched, the duration or recurrence of MDD may impact the structure of the retina.

3.5. Antidepressant treatments and the retina

The retina's function assessed using fERG may be useful in predicting the efficacy of antidepressants. Fornaro et al. used fERG to assess the impact of a single 25 mg dose of agomelatine, a melatonergic antidepressant, on 23 healthy volunteers aged between 22 and 35 years old (Fornaro et al., 2014). The change reported was a slight increase in the cones' b-wave amplitude and latency within the normal variation of the measure. This result is made less reliable by the absence of a control group and the small number of participants. Nevertheless this result suggests that a melatonin receptor agonist acting on the central nervous system, beside its antidepressant properties, is able to lead to change in retinal function. In another study, Fornaro et al. recorded fERG responses for 20 patients with MDD and 20 healthy matched controls before and after 12 weeks of treatment with 60 mg duloxetine, a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant (Fornaro et al., 2011). Healthy subjects taking 60 mg duloxetine daily for the purpose of the study exhibited no change between baseline and week 12 in b-wave amplitude and latency for rods and cones. It was also suggested that fERG could be used to predict treatment response. After 12 weeks, 12 of the 20 MDD patients had responded to treatment, as measured by the Hamilton Rating Scale for Depression. The authors tried to assess retrospectively if there was a difference at baseline between responders and non-responders. Patients who responded after 12 weeks of daily 60 mg duloxetine treatment showed higher baseline values for rod b-wave amplitude compared to non-responders and controls (Fornaro et al., 2011). Third, this study suggests that fERG reflects drug effectiveness. Only responders showed a significant decrease in rod b-wave amplitude from baseline to week 12, when was treatment ended, whereas there was no change in the fERG results of non-responders. On their side, Bubl et al. found no difference in PERG contrast gain between 20 medicated and 20 unmedicated MDD patients, whereas a difference was found between MDD patients and controls (Bubl et al., 2010). Neither the intensity of antidepressant treatment, measured using the unipolar antidepressant composite rating, nor specific antidepressant classes were discovered to have an effect on contrast gain. This would seem to confirm the use of PERG as a state marker for MDD. They further found that decreased PERG contrast gains in MDD patients normalized in responders ($n = 10$) to become different from those of non-responders ($n = 4$), despite both groups having similar contrast gains at baseline (Bubl et al., 2012). The four non-responders also received treatment. They had similar PERG results after treatment to the MDD group at baseline. It would be of interest to ascertain at what time during treatment this change occurs. Knowing

Table 2
Results showing the efficacy of light therapy (LT) on unipolar non-seasonal MDD. Results listed in order of publication.

Author and date	Population	Study design	LT characteristics	Placebo characteristics	Result
Prasko 2002	29 inpatients with moderate or severe recurrent MDD	Double-blind, randomized, monocentric controlled study. 3 groups: LT and 150 mg/day imipramine (n = 11), LT and imipramine placebo (n = 9), dim red light and 150 mg/day imipramine (n = 9). Assessment after 3 weeks.	5000 lux using a portable box for 120 minutes from 6 to 8 a.m. for 21 consecutive days.	500 lux dim red light for 120 minutes from 6 to 8 a.m. from a portable box for 21 consecutive days.	Improvement in the LT alone group was greater than in the LT and imipramine group (Beck Depression Inventory: $F = 3.10$, $p < 0.05$; 21-item Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression: $F = 3.31$, $p < 0.05$; Montgomery and Asberg Psychiatric Rating Scale for Depression: $F = 4.36$, $p < 0.01$; Clinical Global Impression Scale $F = 5.54$, $p < 0.005$). No difference between the LT alone group and the imipramine alone group. No difference between the LT and imipramine group and the imipramine alone group. Greater improvement found using the Geriatric Depression Scale (GDS) in the LT group than in the control group ($F = 26.4$, $p = 0.000$). Improvement assessed using the Beck Depression Inventory (BDI; $F = 5.44$, $p = 0.02$) and Symptom Checklist Revised (SCL-90R; $F = 6.23$, $p = 0.01$) for the light therapy group. No significant improvement in the placebo group. Proportion of patients attaining response (defined as a reduction of more than 50 % in their HAM-D17 score) higher in the LT group ($p = 0.0019$). Proportion of patients attaining remission (defined as HAM-D17 score ≤ 7) higher in the LT group ($p = 0.0004$). Statistical analysis of the self-rated questionnaires, MDI score: no statistically significant difference between the two groups at each visit. PGWB: no statistically significant difference between the two groups. SCL-90R: significant reduction in the LT group's total score compared with the dim red light group. No statistical difference for the subscale of depression and phobic anxiety. No difference between treatment groups at week 9.
Tsai 2004	60 inpatients of a rehabilitation hospital aged 65 or over	Experimental randomized trial. 5 days of LT. Assessment on the 8th day.	5000 lux from a light box for 50 minutes at the same time daily between 9 a.m. and 12 p.m.	No placebo	
McEnany 2005	29 unmedicated pre and post-menopausal female outpatients	Randomized controlled clinical trial. Patients received LT (n = 16) or placebo (n = 13) for 26 days. Assessment on day 29.	2500 lux from a light visor for 60 minutes in the morning during the first waking hour.	"Circadian adaptation glasses" (glasses designed to filter out light) used for one hour daily before going to bed.	
Martiny 2004 and 2005	102 outpatients	Monocentric, randomized versus placebo double-blind study. Patients received LT and 50 mg/day sertraline (n = 48) or dim red light and 50 mg/day venlafaxine (n = 54) for 5 weeks. Assessment after 5 weeks.	10000 lux from a light box for 60 minutes daily as soon as possible after waking and no later than 10 a.m.	50 lux dim red light from a light box for 30 minutes daily as soon as possible after waking and no later than 10 a.m.	
Martiny 2005	102 outpatients (same study and population as in 2004)	Monocentric, randomized versus placebo double-blind study. Patients received LT and 50 mg/day sertraline (n = 48) or dim red light and 50 mg/day venlafaxine (n = 54) for 5 weeks. Assessment after 5 weeks.	10000 lux from a light box for 60 minutes daily as soon as possible after waking and no later than 10 a.m.	50 lux dim red light from a light box for 30 minutes daily as soon as possible after waking and no later than 10 a.m.	
Martiny 2006	92 outpatients	Monocentric, randomized versus placebo double-blind study. Patients received LT and 50 mg/day sertraline (n = 43) or dim red light and 50 mg/day venlafaxine (n = 49) for 5 weeks. Assessment after 4 weeks of LT or dim red light discontinuation. Randomized double-blind placebo-controlled study. Patients received LT or dim red light daily for 6 weeks. Assessment after 6 weeks.	10000 lux from a light box for 60 minutes daily as soon as possible after waking and no later than 10 a.m.	50 lux dim red light from a light box for 30 minutes daily as soon as possible after waking and no later than 10 a.m.	
Corral 2007	15 untreated outpatient postpartum women with postpartum onset MDD	Randomized double-blind placebo-controlled study. Patients received LT or dim red light daily for 6 weeks. Assessment after 6 weeks.	10000 lux from a light box for 30 minutes daily between 7 and 9 a.m.	600 lux red light from a light box for 30 minutes daily between 7 and 9 a.m.	Improvement in both groups. No differences in improvement between groups.
Lieveise 2011	84 outpatients aged 60 or over	Randomized double-blind placebo-controlled study. Patients received usual treatment and either LT (n = 40) or placebo (n = 44) for 3 weeks. Assessment after 3 weeks and then 3 weeks after LT or placebo discontinuation. Randomized, double-blind, placebo-controlled. Patients received daily LT or placebo for 5 weeks. Assessment after 5 weeks.	7500 lux pale blue light from a light box for 60 minutes in the early morning for 3 weeks.	50 lux dim red light from a light box for 60 minutes in the early morning for 3 weeks.	Based on Hamilton Scale for Depression: greater improvement in LT group than in placebo group from baseline to the end of 3 weeks of treatment ($F = 3.94$, $p = 0.03$) and from baseline to 6 weeks ($F = 11.39$, $p = 0.001$). Based on SIGH-ADS: greater improvement in LT group after 5 weeks ($F = 3.91$, $p < 0.05$).
Wirz-Justice 2011	34 female outpatients between 4 and 32 weeks pregnant		7000 lux from a light box for 60 minutes in the morning within 10 minutes of usual waking time.	70 lux red light from a light box for 60 minutes in the morning within 10 minutes of usual waking time.	

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Author and date	Population	Study design	LT characteristics	Placebo characteristics	Result
Lam 2016	122 outpatients without treatment resistance who had been medication-free for at least 2 weeks.	Randomized, double-blind, multicentric study. Four groups: LT and fluoxetine placebo (n = 32), 20 mg/day fluoxetine and inactive ion generator (n = 31), inactive ion generator and fluoxetine placebo (n = 30), LT and 20 mg/day fluoxetine (n = 29) for 8 weeks. Assessment after 8 weeks	10000 lux from a light box with a UV filter for 30 minutes as soon as possible after waking, preferably between 7 and 8 a.m.	Use of a deactivated negative ion generator, modified to emit an audible quiet hum, for 30 minutes as soon as possible after waking, preferably between 7 and 8 a.m.	Change in MADRS score from baseline to the 8-week end point. Significant overall effect ($F = 4.12$, $p = 0.01$) and effect of condition ($F = 7.01$, $p < 0.001$). Effect of LT alone versus placebo ($p = 0.06$), effect of LT and 20 mg/day fluoxetine versus placebo ($p < 0.001$). No effect of 20 mg/day fluoxetine alone versus placebo ($p = 0.32$). HDRS score decreased in both groups after the second week ($p < 0.01$). Greater decrease in the HDRS score at weeks 2 and 4 in the LT + venlafaxine group (week 2: $F = 6.002$, $p = 0.018$; week 4: $F = 7.093$, $p = 0.011$). Speed at which HDRS score decreased more rapid in LT + venlafaxine group ($p < 0.001$). Proportion of patients attaining remission (defined as HDRS score ≤ 13) at week 4 higher in LT + venlafaxine group ($Z = 2.31$, $p < 0.05$). No difference in complete remission (defined as HDRS score ≤ 7) between the two groups at week 8.
Güzel Özdemir 2015	50 inpatients with first-time diagnosed severe MDD	Monocentric structurally randomized study using patients' baseline HDRS scores. Patients received either venlafaxine on its own (n = 25) or LT daily for one week and then venlafaxine (n = 25). Venlafaxine started at 75 mg/day at 7 a.m. for one week and thereafter 150 mg/day. Assessment after 1, 2, 4 and 8 weeks.	7000 lux from a light box for 60 minutes at 7 a.m.	No placebo	

the delayed action of antidepressants, this time could help clinicians to manage the pharmacological treatment of MDD. In a study by Hébert et al., the prolonged cone b-wave implicit time observed in the 83 medicated patients was not at first observed in the 17 unmedicated patients; however, after taking into account the level of luminance required to reach Vmax and defining a new implicit time, this was no longer the case. The medicated patients also had reduced mixed rod/cone a-wave and b-wave amplitudes and prolonged mixed rod/cone b-wave implicit times, with a similar pattern observed in unmedicated patients, suggesting that this is independent of treatment (Hébert et al., 2017).

No study has assessed the impact of antidepressant medication on retinal structure. In conclusion, the retina's function seems to be of interest in predicting, managing and assessing remission in patients with MDD.

3.6. Efficacy of light therapy on unipolar non-seasonal MDD

Due to the differences in the clinical presentation and management of different groups of patients with unipolar non-seasonal MDD, results are presented here according to the populations assessed in the various studies. First, we will describe results for the general population, followed by those aged 60 and over, and finally for women during the peri-partum period. The results, ordered by publication date, are summarized in Table 2.

3.6.1. In adults

Several authors have assessed light therapy at different intensities and durations, and in combination with or without antidepressants, and this has produced interesting results. McEnany and Lee, 2005 assessed the effect of light therapy on 29 unmedicated pre- and postmenopausal female outpatients, who over a period of 26 days either received 2500-lux light therapy through a light visor in the morning during the first waking hour, or wore "circadian adaptation glasses" (glasses designed to filter out light) daily one hour before going to bed. There was found to be an improvement in depressed symptomatology assessed using the Beck Depression Inventory (BDI) ($F = 5.44$, $p = 0.02$) and Symptom Checklist-Revised (SCL-90-R) ($F = 6.23$, $p = 0.01$) in the light therapy group only. Unfortunately, the study makes no comparison between the groups and it is open to question whether the circadian adaptation glasses are a placebo device or may negatively influence mood. Moreover, we have no information about the intensity of the participants' MDD or previous episodes. Similarly, the number of patients achieving remission or response after treatment is not specified.

Lam et al. studied the effect of light therapy (10000 lux for 30 min) and/or 20 mg/day fluoxetine. Outpatients with unipolar non-seasonal MDD were randomly assigned to four groups: light therapy on its own (n = 32), 20 mg/day fluoxetine on its own (n = 31), a placebo (n = 30) or a combined treatment involving light therapy and 20 mg/day fluoxetine (n = 29) (Lam et al., 2016). Results were assessed after eight weeks. The main outcome was that, compared with use of the placebo, light therapy alone and combined treatment resulted in a significant change on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) from participants' baseline scores to those at the eight-week end point. No such difference was found for fluoxetine alone. A secondary outcome was that, assessed using the MADRS, only the combined treatment group showed significant remission and response as compared to the placebo group after eight weeks. Light therapy, in particular in combination with fluoxetine, seems effective in the treatment of patients with unipolar non-seasonal MDD.

These results are consistent with those of Güzel Özdemir et al., who compared the effect of venlafaxine alone versus venlafaxine in combination with light therapy on 50 inpatients with first-time diagnosed severe MDD (Güzel Özdemir et al., 2015). Patients in the light therapy groups received 7000 lux light therapy using a light box for 60 min at 7 a.m. during the first week of treatment. There was no placebo light

therapy. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score decreased in both groups after the second week ($p < 0.01$). The speed at which the HDRS score decreased was more rapid in the light therapy plus venlafaxine group ($p < 0.001$). The proportion of patients attaining remission (defined as those with a HDRS score ≤ 13) at week 4 was higher in the light therapy plus venlafaxine group ($Z = 2.31$; $p < 0.05$), although there was no difference in the proportion of patients achieving complete remission (defined as those with an HDRS score ≤ 7) between the two groups at week 8. Light therapy therefore seems to potentiate the action of antidepressant drugs, and even one week of light therapy at the beginning of pharmacological treatment may accelerate treatment response and reduce the time needed to achieve remission.

This is also consistent with the findings of Martiny et al. They assessed the effect of light therapy and 50 mg/day sertraline on 102 outpatients with MDD in a monocentric randomized versus placebo double-blind study (Martiny, 2004; Martiny et al., 2005a). Patients received either light therapy (10000 lux) from a light box for 60 min daily ($n = 48$) or a placebo dim red light (50 lux) from a light box for 30 min daily ($n = 54$) as soon as possible after waking and no later than 10 a.m. Results were assessed after five weeks. The proportion of patients attaining response (defined as a reduction of more than 50 % in the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression [HAM-D17] scores) and remission (defined as those with a HAM-D17 score ≤ 7) was higher in the light therapy group ($p = 0.0019$ and $p = 0.0004$). Side effects were mild: although headaches increased in the light therapy group during the first four weeks, this did not interfere with the patient's performance. The study was continued for four weeks after light therapy ended (Martiny et al., 2006), at which point there was a similar response and remission rate in the two groups. For the same study population, the authors also analysed self-rated questionnaires. There was a statistically significant difference only for the total score from the Symptom Checklist (SCL-90-R) (Martiny et al., 2005b), which covers somatization, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, phobic anxiety, obsession-compulsion, hostility, paranoid ideation and psychoticism. No difference was reported for either the Major Depression Inventory (MDI), which covers the major depression criteria listed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV), or the Psychological General Well-Being Scale (PGWB), which measures psychological well-being. This would therefore seem to confirm the fact that light therapy accelerates treatment response and reduces the time needed to achieve remission.

Prasko et al. obtained conflicting results. They assessed the efficacy of imipramine and two hours of 5000 lux light therapy in the morning in 29 patients with recurrent moderate to severe unipolar MDD that did not follow a seasonal pattern (Prasko et al., 2002). Patients were randomized into three groups: light therapy and 150 mg/day imipramine combined ($n = 11$), light therapy and an imipramine placebo ($n = 9$), and dim red light and 150 mg/day imipramine (that is, imipramine on its own; $n = 9$). After three weeks, the improvement in the light therapy alone group was found to be greater than that in the light therapy and imipramine combined group. No difference was reported either between the light therapy alone and imipramine alone groups or between the light therapy and imipramine combined and imipramine alone groups. Surprisingly, the efficacy of light therapy alone was found to be greater than that of the combination of light therapy and imipramine. This suggests that light therapy alone could serve as a treatment for recurrent unipolar MDD. It should be noted, however, that the outcome was assessed after only three weeks and that this may be a too short period to see the overall effect of the antidepressant drug. Moreover, patients present recurrent MDD. This study used a tricyclic antidepressant, whereas others used serotonin reuptake inhibitors. The potentiating effect of light therapy may therefore also be specific to antidepressants acting specifically on serotonin.

3.6.2. In older patients

Positive results have also been reported in older patients. In a

randomized double-blind placebo-controlled study, Lieveise et al. assessed the effect of 7500 lux light therapy for 60 min daily in the early morning, in combination with or without antidepressants, in outpatients aged 60 or older (Lieveise et al., 2011). In the placebo group, patients received a 50 lux dim red light. After three weeks of treatment, there was a greater improvement in the light therapy group than in the placebo group, assessed using the Hamilton Depression Scale ($F = 3.94$, $p = 0.03$). This result was confirmed three weeks after the end of the three weeks of treatment. Moreover, in a randomized trial without a placebo, Tsai et al. found that five consecutive days of 5000 lux bright light exposure on its own at the same time each day between 9 a.m. and 12 p.m. significantly improved the symptoms of rehabilitation inpatients with depression ($F = 26.4$, $p = 0.000$) (Tsai et al., 2004). A limitation of this study is the fact that a placebo was not used in the control group and that people in the light therapy group had more contact with caregivers. Light therapy therefore seems to be a useful treatment for older people with MDD, whether being treated as inpatients or outpatients, and to work either alone or in combination with antidepressants.

3.6.3. In peripartum women

Encouraging results have been found in peripartum women. Wirz-Justice et al. assessed the efficacy of five weeks of daily 7000 lux light therapy on 34 pregnant women in a randomized placebo-controlled study (Wirz-Justice et al., 2011). According to the Hamilton Depression Rating Scale with Atypical Depression Supplement, there was a greater improvement in the light therapy group after five weeks ($F = 3.91$, $p < 0.05$). Light therapy was also studied postpartum. In a randomized double-blind placebo-controlled study, 15 untreated postpartum women with postpartum onset MDD received 30 min daily of either 10000 lux light therapy or a placebo 600 lux red light, with treatment taking place at home between 7 and 9 a.m. (Corral et al., 2007). After six weeks, there was improvement in both groups, without any difference between the groups. This may be due to the small number of patients participating in the study. It should also be noted that the placebo in this study had a high luminous intensity, whereas in most other studies the placebo light intensity was around 50 lux. No side effect was reported. Light therapy therefore seems to be an interesting treatment for antepartum depression, a period during which the treatments available are limited due to concerns over infant exposure to pharmacological treatments. Further investigation is needed into its treatment postpartum.

4. Summary of results

With regard to the efficacy of light therapy in the treatment of MDD, light therapy seems to potentiate pharmacological treatments involving antidepressants, particularly SSRIs and SNRIs, and shorten the time needed to achieve remission in adults (Güzel Özdemir et al., 2015; Lam et al., 2016; Martiny, 2004; Martiny et al., 2006, 2005a,b). Light therapy alone could be used as a treatment for recurrent MDD (Prasko et al., 2002). Light therapy, either on its own or in combination with standard treatments, is also effective in older people (Lieveise et al., 2011; Tsai et al., 2004). What is more, it is effective on its own during pregnancy, and there are indications of its efficacy postpartum (Corral et al., 2007; Wirz-Justice et al., 2011) when the treatments available are limited due to concerns over infant exposure to pharmacological treatments.

MDD may impact retinal function (Bubl et al., 2015, 2012, 2010; Fountoulakis et al., 2005; Hébert et al., 2017; Schwitzer et al., 2015). PERG may be a state marker for MDD irrespective of the pharmacological status of the patient, and is possibly correlated with cortical function (Bubl et al., 2010; Schwitzer et al., 2017). Normalization of PERG responses could also reflect remission and treatment effectiveness (Bubl et al., 2015, 2012, 2010) (but see also (Fam et al., 2013)). Moreover, fERG could be used to predict response to a treatment and

assess drug effectiveness (Fornaro et al., 2011). As fERG and PERG study different levels of the retina, their joint use seems relevant in research. The length of time a patient has had MDD and the number of recurrent MDD episodes may impact the retina's structure (Kalenderoglu et al., 2016; Yıldız et al., 2016), but this needs to be confirmed (Schönfeldt-Lecuona et al., 2017; Sönmez et al., 2017). We will further discuss the disruption of melatoninergic pathways in MDD, how to assess this disruption through the retina and finally how to treat it with light therapy.

5. Discussion

5.1. Circadian rhythms during MDD

The monoamine deficiency hypothesis postulates that disturbance in serotonergic, norepinephrine and dopaminergic neurotransmission pathways leads to MDD (Belmaker and Agam, 2008). Antidepressant pharmacological treatments have been developed on this hypothesis. However, one third of patients do not respond after multiple treatments (Duman, 2014). So, there is a need to consider other neurotransmitter pathways as involved in MDD pathophysiology. Melatonin is of interest. In fact, circadian rhythms such as sleep–wake rhythms are disrupted during MDD. Alterations in rhythm have been postulated in the pathogenesis. MDD may be brought on by a “phase advance” or “phase delay” in endogenous circadian rhythms (Vadnie and McClung, 2017). In humans, melatonin is an important signal of the circadian system. Melatonin is released at night by the pineal gland under the control of the suprachiasmatic nucleus (Pévet, 2014). Melatonin disruption during MDD has been reported in some but not all studies. For example, Crasson et al. reported a delayed melatonin night peak of about 77 min. in 14 MDD patients compared to 14 matched healthy controls (Crasson et al., 2004). It seems melatonin neurotransmission might be disturbed in some patients and it is crucial to identify such patients and treat those alterations. Due to its phylogenetic origin, the retina contains melatonin (Wiechmann and Sherry, 2013). It is therefore essential to ask ourselves if the retina is a marker of melatoninergic neurotransmission, making it relevant to evaluate melatonin alteration during MDD to orient and manage treatment choice, particularly light therapy. In fact, light therapy might be a treatment for melatonin alterations as light is the most powerful external time giver for circadian rhythmicity in humans. Arguments support the above hypothesis.

5.2. Melatonin in the retina

Melatonin is present in the retina and plays an important function in retinal physiology. It is synthesized in the retina with circadian rhythmicity in photoreceptors and released by a diffusion process across the concentration gradient of melatonin. Melatonin acts locally as a paracrine hormone and does not enter the circulation. There are two kinds of melatonin receptors. In the outer retina in humans, melatonin type 1 receptors (MT1) are present in the inner segments of rods and cones and in horizontal cells. In the inner retina, amacrine cells and ganglion cells express MT1 receptors. Melatonin type 2 receptors (MT2) are expressed in photoreceptors, bipolar and ganglion cells (Huang et al., 2013). Melatonin modulates light sensitivity. Animal models suggest that melatonin tends to favour rod pathways. Indeed, melatonin stimulates the light responsiveness of rods and favours their signal transfer to bipolar cells but decreases signal transfer from cones to horizontal cells (Huang et al., 2013; Tosini et al., 2014). Melatonin produces an adaptation to darkness whereas dopamine is a signal of light. Melatonin and dopamine have antagonist effects. Melatonin inhibits the release of dopamine by binding to its receptor on dopaminergic amacrine cells. Conversely, dopamine inhibits melatonin synthesis through binding to D2 dopamine receptors. Circadian variation in melatonin levels results in opposite levels of melatonin and dopamine leading to regulation of

light sensitivity (Ng et al., 2017). Binding of melatonin to MT1 receptors leads to inhibition of dopamine release, which enables dark adaptation through a coupling increase in horizontal cells. Melatonin is also involved in other retinal functions such as disc shedding, retinal cell viability and regulation of intraocular pressure (Tosini et al., 2014). Thus, melatonin is crucial in the retina and acts on cells whose function is evaluated with ERG.

5.3. Effects of melatonin on retinal function

Variation in melatonin, due to endogenous or exogenous causes, influences the retinal function and can be assessed with ERG. Rufiange et al. reported a variation in the fERG measurement along with the natural variation in melatonin levels (Rufiange et al., 2002). They recruited participants according to their chronotype. In scotopic conditions all participants showed -in the morning as compared to at night- a decrease in rod sensitivity, a decrease in b-wave Vmax amplitude and a decrease in mixed a- and b-wave amplitudes. In photopic conditions there was an opposite variation according to the chronotype. In the morning, the evening type had a significant reduction in ERG a- and b-wave amplitudes at Vmax intensity, while the morning type demonstrated an increase. Moreover, the authors found a negative correlation between amplitude and salivary melatonin concentration. In the same way, Lavoie et al. reported in humans a small variation between morning and evening fERG parameters. Those changes went with higher salivary melatonin concentration in the evening (Lavoie et al., 2010). So, changes in central melatonin are reflected on fERG. Moreover, exogenous melatonin influences retinal function. In a placebo-controlled, double-blind, crossover and counterbalanced-order design, Gagné et al. observed in fERG a significant decrease of the cone maximal response and a prolonged b-wave implicit time after oral melatonin administration (Gagné et al., 2009). On their side, in a double-blind, placebo-controlled study, Emser et al. found, in healthy volunteers, a decrease in b-wave amplitude in photic fERG after ingestion of 10 mg melatonin (Emser et al., 1993). Similarly, in chicks, intramuscular melatonin administration leads to a variation in a- and b-wave amplitude and implicit time on fERG (Peters and Cassone, 2005). This is congruent with the slight increase in the cone b-wave amplitude and latency observed after ingestion of a single dose of a melatoninergic antidepressant in healthy volunteers (Fornaro et al., 2014). So, fERG seems to reflect modifications in the melatoninergic pathway. fERG may also be useful to predict treatment response (Fornaro et al., 2011). Patients responding to antidepressant treatment exhibit higher rod amplitude at baseline, rods are favoured by melatonin. It will be of interest to know which retinal functional modification would be observed in unipolar MDD patients responding to light therapy and whether examination of fERG is useful to predict response to light therapy. So, fERG is relevant to assessing melatoninergic pathways and might be used to predict and validate modification in these pathways with MDD recovery.

5.4. Interest of retinal function assessment during MDD

The diagnosis of MDD is clinical and nowadays clinicians do not have objective routine relevant biomarkers at their disposal (Niciu et al., 2014). ERG might be used to confirm MDD diagnosis. It is easy to perform, non-invasive and cheap. ERG comprises several modalities assessing different retinal layers with different neurotransmitters. Each modality and the different ERG waves therefore allow us to identify neurotransmitters alteration. For example, fERG may reflect alteration of melatonin. Several ERG techniques may be useful to differentiate subpopulations of MDD patients according to the neurotransmission pathways altered and to adapt the treatment according to the pathway needing to be targeted. For example, to prescribe light therapy if the melatoninergic pathway is altered or to prescribe serotonergic antidepressant if the serotonergic pathway is altered, or even to combine

them if both pathways are altered. This will improve treatment efficacy, reduce lines of treatment, time to recover and side effects and finally improve the patient's quality of life. Costs will also be reduced. Finally, in patients remaining resistant, the retina will be of interest to understand why the treatment is inefficient.

5.5. Light therapy as a treatment for melatonin alteration

Light therapy provides an additional care tool, targeting different neurotransmission pathways from pharmacological treatments. In fact, light therapy might be a treatment for melatonin alteration as light is the most powerful external time giver for the circadian system. Thus, melatonin alterations are likely and treatable during MDD. Light therapy can be used alone or in combination with other therapeutics. This is underlined in the first meta-analysis to compare light therapy and antidepressant drugs and their combined use in moderate to severe MDD (Geoffroy et al., 2019). This meta-analysis reveals no difference between light therapy alone and antidepressant drugs alone in MDD, suggesting that light therapy could be used as a first-line treatment with the same expectations of efficacy as antidepressant drugs. The authors specified the need for non-inferiority studies to confirm this. The meta-analysis also pointed out the superior efficacy of light therapy and antidepressant drugs in combination compared with antidepressants alone (Geoffroy et al., 2019). The advantages of light therapy over pharmacological treatment, are the near absence of systemic adverse events such as sexual dysfunction or weight gain; the fact that it does not rely on the absorptive capacity of the gastrointestinal system, or metabolic or elimination processes; and the fact that there are no problems associated with drug interactions, overdosing, teratogenic effects and withdrawal syndrome (Oldham and Ciraulo, 2014). Side effects shared with antidepressant treatments are the possible transition to hypomanic, manic or mixed episodes; the onset of suicidal ideation; and other side effects such as mild headaches, eyestrain, nausea or agitation (Oldham and Ciraulo, 2014). So, light therapy is suitable for adults, older patients and pregnant women. A few studies consider light therapy to be a possible treatment for children and adolescents (Giedd et al., 1998; Kirschbaum-Lesch et al., 2018). The possible limitations of light therapy are the cost and the session length (half an hour each day in the morning). Light therapy may cause initial insomnia, and menstrual irregularities have also been reported. Discontinuation may result in loss of efficacy within a matter of days (Oldham and Ciraulo, 2014). These days, portable light therapy devices may help with treatment compliance. To our knowledge, only a small number of studies have been carried out using these devices. The duration and intensity of light therapy still need to be defined, and should most probably be adapted to fit the patient's individual characteristics, and their age in particular. Indeed, it has been suggested that age-related changes in the cornea may affect the quantity of light needed to stimulate ipRGCs (Scheuermaier et al., 2010). Moreover, wavelength has to be taken into account as it is susceptible to influencing therapeutic effects (Vandewalle et al., 2011).

5.6. Perspectives for future studies

Regarding the study of retinal structure and function in MDD patients, available studies have assessed different layers and several methods have been used. There is therefore a need to harmonize techniques used across different studies so that results can be compared. Most studies reported here involved patients on pharmacological medication. It may be difficult to find patients who are not on medication and it would be unethical to stop their medication solely for the purposes of the study. This means that all treatment, not only psychiatric treatment, should be taken into account when analyzing the results of studies and that, at least for antidepressant treatments, groups of homogenous patients should be recruited. Moreover, MDD characteristics should be taken into consideration, such as the severity of the

disorder and whether the patient has first episode, recurrent or resistant MDD. It would be of interest for longitudinal patient follow-up studies to be conducted to assess whether the retina might provide indications of relapse. Finally, sufficient numbers of patients are also needed if we are to have meaningful results.

Several parameters need to be taken into account during light therapy study development. The biggest challenge for those studies is providing a credible placebo device. On the one hand, if the placebo device produces insufficient light or light of a different colour from the active device, patients may guess which group they have been placed in. On the other hand, a device producing too great an intensity of light could make it active, meaning it would no longer be a placebo device. Pharmacological antidepressants and the MDD patient's characteristics should be taken into consideration when determining whether light therapy is more effective for a particular subgroup, or would work better in combination with specific pharmacological classes. Potential side effects should be assessed precisely, particularly when it comes to the most vulnerable populations, for example by using standardized checklists. Retinal safety must be confirmed with studies investigating retinal structure and function before, during and after light therapy. The duration and intensity that would provide the best risk-benefit outcome still needs to be determined. Further investigation involving a sufficient number of participants with homogenous clinical characteristics is therefore needed.

6. Conclusion

Major depressive disorder is a disorder that affects people worldwide. Although symptoms are non-specific, the diagnosis of MDD is only clinical (Niciu et al., 2014). Pharmacological MDD treatments are limited, require long-term treatment and have partial efficacy. Light therapy is a promising treatment and is efficient on its own. It can also be used in combination with standard pharmacological treatments to accelerate and potentiate their effect. Light therapy may be particularly relevant for MDD patients who cannot use antidepressants as a treatment, such as older people due to other medical comorbidities or polypharmacy, or pregnant women to reduce foetus exposure. The mechanism of action still needs to be determined, as does treatment length, session duration and intensity. All kinds of devices should be studied, particularly portable devices which encourage treatment compliance. The use of light therapy in maintenance treatment and relapse prevention should also be studied. Light therapy acts through the retina. The retina may be a useful tool for investigating the pathological processes involved in the physiopathology of MDD and differentiating between subtypes based on their major underlying processes. As a part of central nervous system, the retina is a relevant site to study brain functioning and central neurotransmission. The advantage of retina examination is that it is safe, non-invasive, easy to perform and free of cost. Each of the different examination techniques provides information on a different process, meaning that they all have their own value in research and their combined use is helpful. In terms of predicting treatment response, fERG seems to be the more promising technique. However, this needs to be confirmed in prospective studies with large numbers of patients. There is also a need for a study investigating the retinal safety of light therapy using electrophysiological and structural tools.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profits sectors.

Declaration of Competing Interest

None.

Acknowledgements

None.

References

- American Psychiatric Association, 2013. In: American Psychiatric Association (Ed.), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*, 5th ed. ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Bach, M., Brigell, M.G., Hawlina, M., Holder, G.E., Johnson, M.A., McCulloch, D.L., Meigen, T., Viswanathan, S., 2013. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 126, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>.
- Belmaker, R.H., Agam, G., 2008. Major depressive disorder. *N. Engl. J. Med.* 358, 55–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMr073096>.
- Bet, P.M., Hugtenburg, J.G., Penninx, B.W.J.H., Hoogendijk, W.J.G., 2013. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 23, 1443–1451. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.001>.
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., Tebartz van Elst, L., 2010. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol. Psychiatry* 68, 205–208. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.009>.
- Bubl, E., Ebert, D., Kern, E., van Elst, L.T., Bach, M., 2012. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 201, 151–158. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.100560>.
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Riedel, A., Tebartz van Elst, L., Bach, M., 2015. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265, 343–350. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0573-x>.
- Constable, P.A., Bach, M., Frishman, L.J., Jeffrey, B.G., Robson, A.G., International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2017. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 134, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9573-2>.
- Constable, P.A., Bach, M., Frishman, L.J., Jeffrey, B.G., Robson, A.G., International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018. Correction to: ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 136, 155. <https://doi.org/10.1007/s10633-018-9627-0>.
- Corral, M., Wardrop, A.A., Zhang, H., Grewal, A.K., Patton, S., 2007. Morning light therapy for postpartum depression. *Arch. Womens Ment. Health* 10, 221–224. <https://doi.org/10.1007/s00737-007-0200-1>.
- Crasson, M., Kijiri, S., Colin, A., Kijiri, K., L'Hermite-Baleriaux, M., Anseau, M., Legros, J.J., 2004. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 29, 1–12.
- de Souza, C.F., Acosta, M.L., Polkinghorne, P.J., McGhee, C.N.J., Kalloniatis, M., 2013. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. *Clin. Exp. Optom.* 96, 504–507. <https://doi.org/10.1111/ceo.12011>.
- Dembs, J.B., Singer, J.H., 2015. Functional circuitry of the retina. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 1, 263–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-082114-035334>.
- Duman, R.S., 2014. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depress. Anxiety* 31, 291–296. <https://doi.org/10.1002/da.22227>.
- Emser, W., Dechoux, R., Weiland, M., Wirz-Justice, A., 1993. Melatonin decreases the amplitude of the b-wave of the human electroretinogram. *Experientia* 49, 686–687.
- Fam, J., Rush, A.J., Haaland, B., Barbier, S., Luu, C., 2013. Visual contrast sensitivity in major depressive disorder. *J. Psychosom. Res.* 75, 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.03.008>.
- Fornaro, M., Bandini, F., Ogliastro, C., Cordano, C., Martino, M., Cestari, L., Escelsior, A., Rocchi, G., Colicchio, S., Perugi, G., 2011. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J. Affect. Disord.* 135, 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.013>.
- Fornaro, M., Bandini, F., Cestari, L., Cordano, C., Ogliastro, C., Albano, C., De Berardis, D., Martino, M., Escelsior, A., Rocchi, G., Fornaro, P., De Pasquale, C., 2014. Electroretinographic modifications induced by agomelatine: a novel avenue to the understanding of the claimed antidepressant effect of the drug? *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 10, 907–914. <https://doi.org/10.2147/NDT.S63459>.
- Fountoulakis, K.N., Iacovides, A., Fotiou, F., Nimatoudis, J., Bascialla, F., Ioannidou, C., Kaprinis, G., Bech, P., 2004. Neurobiological and psychological correlates of suicidal attempts and thoughts of death in patients with major depression. *Neuropsychobiology* 49, 42–52. <https://doi.org/10.1159/000075338>.
- Fountoulakis, K.N., Fotiou, F., Iacovides, A., Kaprinis, G., 2005. Is there a dysfunction in the visual system of depressed patients? *Ann. Gen. Psychiatry* 4, 7. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-4-7>.
- Gagné, A.-M., Danilenko, K.V., Rosolen, S.G., Hébert, M., 2009. Impact of oral melatonin on the electroretinogram cone response. *J. Circadian Rhythms* 7, 14. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-7-14>.
- Gastinger, M.J., Tian, N., Horvath, T., Marshak, D.W., 2006. Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr. Eye Res.* 31, 655–667. <https://doi.org/10.1080/02713680600776119>.
- Geoffroy, P.A., Schroder, C.M., Reynaud, E., Bourgin, P., 2019. Efficacy of light therapy versus antidepressant drugs, and of the combination versus monotherapy, in major depressive episodes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 48, 101213. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101213>.
- Germain, A., Kupfer, D.J., 2008. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum. Psychopharmacol.* 23, 571–585. <https://doi.org/10.1002/hup.964>.
- Giedd, J.N., Swedo, S.E., Lowe, C.H., Rosenthal, N.E., 1998. Case series: pediatric seasonal affective disorder. A follow-up report. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 37, 218–220. <https://doi.org/10.1097/00004583-199802000-00015>.
- Golden, R.N., Gaynes, B.N., Ekstrom, R.D., Hamer, R.M., Jacobsen, F.M., Suppes, T., Wisner, K.L., Nemeroff, C.B., 2005. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am. J. Psychiatry* 162, 656–662. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.656>.
- Greenberg, P.E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C.T., Kessler, R.C., 2015. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J. Clin. Psychiatry* 76, 155–162. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09298>.
- Güzel Özdemir, P., Boysan, M., Smolensky, M.H., Selvi, Y., Aydin, A., Yilmaz, E., 2015. Comparison of venlafaxine alone versus venlafaxine plus bright light therapy combination for severe major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 76, e645–654. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09376>.
- Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Gagné, A.-M., Maziade, M., 2017. Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 75, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.12.002>.
- Hejtmančík, J.F., Nickerson, J.M., 2015. Overview of the visual system. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 134, 1–4. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.05.006>.
- Hirschfeld, R.M., 2000. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry* 61 (Suppl 6), 4–6.
- Holder, G.E., Celestia, G.G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R.G., International Federation of Clinical Neurophysiology, 2010. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 121, 1393–1409. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.010>.
- Hood, D.C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J.S., Marmor, M.F., McCulloch, D.L., Palmowski-Wolfe, A.M., International Society For Clinical Electrophysiology of Vision, 2012. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 124, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8>.
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., Wong, R.O.L., 2014. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 42, 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>.
- Huang, H., Wang, Z., Weng, S.-J., Sun, X.-H., Yang, X.-L., 2013. Neuromodulatory role of melatonin in retinal information processing. *Prog. Retin. Eye Res.* 32, 64–87. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.07.003>.
- Kalenderoglu, A., Çelik, M., Sevgi-Karadag, A., Egilmez, O.B., 2016. Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J. Affect. Disord.* 204, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.039>.
- Kirschbaum-Lesch, I., Gest, S., Legenbauer, T., Holtmann, M., 2018. Feasibility and efficacy of bright light therapy in depressed adolescent inpatients. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 46, 423–429. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000603>.
- Lam, R.W., Levitt, A.J., Levitan, R.D., Enns, M.W., Morehouse, R., Michalak, E.E., Tam, E.M., 2006. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 163, 805–812. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.5.805>.
- Lam, R.W., Levitt, A.J., Levitan, R.D., Michalak, E.E., Cheung, A.H., Morehouse, R., Ramasubbu, R., Yatham, L.N., Tam, E.M., 2016. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 73, 56–63. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2235>.
- Lavoie, J., Gagné, A.-M., Lavoie, M.-P., Sasseville, A., Charron, M.-C., Hébert, M., 2010. Circadian variation in the electroretinogram and the presence of central melatonin. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 120, 265–272. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9221-6>.
- Lavoie, J., Maziade, M., Hébert, M., 2014. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 48, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.020>.
- Lee, T.M., Chan, C.C., 1999. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 99, 315–323.
- Li, Xiaotao, Li, Xiang, 2018. The antidepressant effect of light therapy from retinal projections. *Neurosci. Bull.* 34, 359–368. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0210-1>.
- Lieverse, R., Van Someren, E.J.W., Nielen, M.M.A., Uitendhaag, B.M.J., Smit, J.H., Hoogendijk, W.J.G., 2011. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 61–70. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.183>.
- London, A., Benhar, I., Schwartz, M., 2013. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>.
- Luca, A., Luca, M., Calandra, C., 2013. Sleep disorders and depression: brief review of the literature, case report, and nonpharmacologic interventions for depression. *Clin. Interv. Aging* 8, 1033–1039. <https://doi.org/10.2147/CIA.S47230>.
- Marmor, M.F., Fulton, A.B., Holder, G.E., Miyake, Y., Brigell, M., Bach, M., International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2009. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 118, 69–77. <https://doi.org/10.1007/s10633-008-9155-4>.
- Martiny, K., 2004. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr. Scand. (Suppl)*, 7–28. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00460_2.x.

- Martiny, K., Lunde, M., Undén, M., Dam, H., Bech, P., 2005a. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 117–125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00574.x>.
- Martiny, K., Lunde, M., Undén, M., Dam, H., Bech, P., 2005b. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from patient-reported symptom and well-being scales. *Acta Psychiatr. Scand.* 111, 453–459. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00532.x>.
- Martiny, K., Lunde, M., Undén, M., Dam, H., Bech, P., 2006. The lack of sustained effect of bright light, after discontinuation, in non-seasonal major depression. *Psychol. Med.* (Paris) 36, 1247–1252. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008105>.
- McCulloch, D.L., Marmor, M.F., Brigell, M.G., Hamikton, R., Holder, G.E., Tzekov, R., Bach, M., 2015. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 130, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>.
- McEnany, G.W., Lee, K.A., 2005. Effects of light therapy on sleep, mood, and temperature in women with nonseasonal major depression. *Issues Ment. Health Nurs.* 26, 781–794. <https://doi.org/10.1080/01612840591008410>.
- Miret, M., Ayuso-Mateos, J.L., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2013. Depressive disorders and suicide: epidemiology, risk factors, and burden. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2372–2374. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.008>.
- Mohawk, J.A., Green, C.B., Takahashi, J.S., 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 445–462. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>.
- Monteleone, P., Martiadis, V., Maj, M., 2011. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1569–1574. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.028>.
- Ng, K.Y., Leong, M.K., Liang, H., Paxinos, G., 2017. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct. Funct.* 222, 2921–2939. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1439-6>.
- Nicü, M.J., Mathews, D.C., Nugent, A.C., Ionescu, D.F., Furey, M.L., Richards, E.M., Machado-Vieira, R., Zarate, C.A., 2014. Developing biomarkers in mood disorders research through the use of rapid-acting antidepressants. *Depress. Anxiety* 31, 297–307. <https://doi.org/10.1002/da.22224>.
- Oldham, M.A., Ciraulo, D.A., 2014. Bright light therapy for depression: a review of its effects on chronobiology and the autonomic nervous system. *Chronobiol. Int.* 31, 305–319. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.833935>.
- Peng, G., Tian, J., Gao, X., Zhou, Y., Qin, X., 2015. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression. *Curr. Neuropharmacol.* 13, 514–523. <https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831120428>.
- Peters, J.L., Cassone, V.M., 2005. Melatonin regulates circadian electroretinogram rhythms in a dose- and time-dependent fashion. *J. Pineal Res.* 38, 209–215. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00195.x>.
- Pévet, P., 2014. The internal time-giver role of melatonin. A key for our health. *Rev. Neurol. (Paris)* 170, 646–652. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.05.008>.
- Pévet, P., Challet, E., 2011. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J. Physiol. Paris* 105, 170–182. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.07.001>.
- Pickard, G.E., Sollars, P.J., 2012. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 162, 59–90. https://doi.org/10.1007/112_2011_4.
- Prasko, J., Horacek, J., Klaschka, J., Kosova, J., Ondrackova, I., Sipek, J., 2002. Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 23, 109–113.
- Robson, A.G., Nilsson, J., Li, S., Jalali, S., Fulton, A.B., Tormene, A.P., Holder, G.E., Brodie, S.E., 2018. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 136, 1–26. <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9621-y>.
- Rufiange, M., Dumont, M., Lachapelle, P., 2002. Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43, 2491–2499.
- Sartorius, N., 2001. The economic and social burden of depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 (Suppl 15), 8–11.
- Scheuermaier, K., Laffan, A.M., Duffy, J.F., 2010. Light exposure patterns in healthy older and young adults. *J. Biol. Rhythms* 25, 113–122. <https://doi.org/10.1177/0748730410361916>.
- Schönfeldt-Lecuona, C., Schmidt, A., Kregel, T., Kasubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R.W., Connemann, B.J., Pinkhardt, E.H., Gahr, M., 2017. Retinal changes in patients with major depressive disorder - A controlled optical coherence tomography study. *J. Affect. Disord.* 227, 665–671. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.077>.
- Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R., Laprevote, V., 2015. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: a review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 70, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.003>.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Bubl, E., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2017. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: a review of evidences. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 76, 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.008>.
- Smith, K., 2014. Mental health: a world of depression. *Nature* 515, 181. <https://doi.org/10.1038/515180a>.
- Sobocki, P., Jönsson, B., Angst, J., Rehnberg, C., 2006. Cost of depression in Europe. *J. Ment. Health Policy Econ.* 9, 87–98.
- Sönmez, İ., Köşger, F., Aykan, Ü., 2017. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral-domain optical coherence tomography in patients with major depressive disorder. *Noro Psikiyatr. Ars.* 54, 62–66. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.10115>.
- Staurenghi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R.F., International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN-OCT) Panel, 2014. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN-OCT consensus. *Ophthalmology* 121, 1572–1578. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.023>.
- Tosini, G., Owino, S., Guilleme, J.-L., Jockers, R., 2014. Melatonin receptors: latest insights from mouse models. *BioEssays News Rev. Mol. Cell. Dev. Biol.* 36, 778–787. <https://doi.org/10.1002/bies.201400017>.
- Tsai, Y.-F., Wong, T.K.S., Juang, Y.-Y., Tsai, H.-H., 2004. The effects of light therapy on depressed elders. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 19, 545–548. <https://doi.org/10.1002/gps.1125>.
- Vadnie, C.A., McClung, C.A., 2017. Circadian rhythm disturbances in mood disorders: insights into the role of the suprachiasmatic nucleus. *Neural Plast.* 2017, 1504507. <https://doi.org/10.1155/2017/1504507>.
- Vandewalle, G., Hébert, M., Beaulieu, C., Richard, L., Daneault, V., Garon, M.-L., Leblanc, J., Grandjean, D., Maquet, P., Schwartz, S., Dumont, M., Doyon, J., Carrier, J., 2011. Abnormal hypothalamic response to light in seasonal affective disorder. *Biol. Psychiatry* 70, 954–961. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.022>.
- Wiechmann, A.F., Sherry, D.M., 2013. Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 300, 211–242. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405210-9.00006-0>.
- Wirz-Justice, A., Bader, A., Frisch, U., Stieglitz, R.-D., Alder, J., Bitzer, J., Hösli, I., Jazbec, S., Benedetti, F., Terman, M., Wisner, K.L., Riecher-Rössler, A., 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J. Clin. Psychiatry* 72, 986–993. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06188blu>.
- Witkovsky, P., 2004. Dopamine and retinal function. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 108, 17–40.
- Wu, S.M., Maple, B.R., 1998. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Res.* 38, 1371–1384.
- Yıldız, M., Alim, S., Batmaz, S., Demir, S., Songur, E., Ortak, H., Demirci, K., 2016. Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Res.* 251, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.011>.
- Zivin, K., Wharton, T., Rostant, O., 2013. The economic, public health, and caregiver burden of late-life depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 36, 631–649. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.08.00>.

Troisième partie :

Problématique

Comme nous venons de le décrire, le trouble dépressif caractérisé est une pathologie fréquente, entraînant une altération de la qualité de vie des patients et augmentant le risque de mortalité (29,30,197–203). La physiopathologie de ce trouble est complexe et partiellement élucidée. Les traitements de routine actuels ont une efficacité partielle (194–196). Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est actuellement uniquement clinique et les cliniciens ne disposent pas de biomarqueur d'aide au diagnostic, de suivi de l'évolution ou de rémission (4).

La rétine pourrait fournir des marqueurs indirects des anomalies du fonctionnement cérébral au cours du trouble dépressif caractérisé. En effet, du fait de son origine embryologique, elle appartient au système nerveux central (20,21). Elle est reliée au cerveau par le nerf optique, qui est formé par les axones des cellules ganglionnaires. La rétine est organisée en plusieurs couches cellulaires qui participent au traitement de l'information visuelle (20). Elle partage des neurotransmetteurs communs avec le cerveau tels que la sérotonine, la dopamine, le glutamate et le GABA (237,242,243,281,282). Ces neurotransmetteurs sont impliqués dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé (45,77). De plus, de par sa position, la rétine est facilement accessible et des techniques d'électrophysiologie ainsi que d'imagerie permettent d'étudier son fonctionnement et sa structure. Ces méthodes sont peu invasives et de réalisation relativement rapide (254).

Des équipes ont déjà examiné le fonctionnement rétinien au cours du trouble dépressif caractérisé (267,269–274). Ainsi, en étudiant les cellules ganglionnaires, Bubl et al. ont mis en évidence une diminution du gain de contraste chez des patients bénéficiant ou non d'un traitement pharmacologique en comparaison à des témoins (266). Les anomalies étaient corrélées à la sévérité du trouble. Ces résultats sont concordants, avec ceux plus récents de Demmin et al. (272). Inversement, Fam et al. n'ont pas montré de différence significative entre

le fonctionnement des cellules ganglionnaires de patients présentant un trouble modéré à sévère et celles de témoins, ni de corrélation avec la sévérité du trouble (269). En évaluant les photorécepteurs et les cellules bipolaires, Hébert et al. ont rapporté des changements dans le fonctionnement de ces étages rétiniens chez les patients comparativement aux témoins (270), tandis que cela n'a pas été mis en évidence dans d'autres études (269,272,273). L'hétérogénéité des protocoles utilisés dans les études pour évaluer la fonction rétinienne contribue à la divergence des résultats. De plus, jusqu'à présent aucune équipe n'a réalisé une évaluation complète globale et locale de la fonction rétinienne. Il apparaît donc nécessaire de réaliser une évaluation complète de la fonction rétinienne, avec une méthodologie homogène, standardisée et reproductible.

La Société internationale d'électrophysiologie clinique de la vision (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV) a établi des protocoles standardisés, précis, détaillés et reproductibles permettant l'évaluation globale du fonctionnement de chaque couche cellulaire rétinienne ainsi que la réalisation de mesures locales (253,254,258,265).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'ensemble du fonctionnement rétinien à l'aide de l'électrorétinogramme pattern (PERG), de l'électrorétinogramme flash (fERG) et de l'électrorétinogramme multifocal (mfERG) selon les standards définis par l'ISCEV chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier comparativement à des témoins.

Ce travail s'inscrit dans le cadre plus vaste du protocole LUMIDEP (Luminothérapie par Luminette® dans le trouble dépressif majeur). Cette étude évalue l'efficacité de la luminothérapie délivrée par un dispositif portatif en association à la prise en charge habituelle

sur l'intensité des symptômes dépressifs au cours d'un épisode dépressif unipolaire non saisonnier. L'étude ancillaire évalue le fonctionnement et la structure rétinienne au cours de cet épisode. Après la mise en place de l'étude, nous avons rencontré des difficultés de recrutement. Aussi, ce dernier a été étendu aux patients bénéficiant d'une prise en charge en libéral, et une communication a été réalisée auprès des patients par le biais d'affiches, de brochures d'information et des réseaux sociaux. L'étude LUMIDEP se poursuit. Ce travail présente des résultats préliminaires de l'étude ancillaire.

Quatrième partie :

Évaluation standardisée de la rétine au cours
de l'épisode dépressif caractérisé

1. Protocole de l'étude LUMIDEP

Article 2.

“Portable light therapy in the treatment of unipolar non-seasonal major depressive disorder:
study protocol for the LUMIDEP randomized controlled trial”

Eve Cosker, Marie Moulard, Samuel Schmitt, Karine Angioi-Duprez, Cédric Baumann,
Vincent Laprévote, Raymund Schwan, Thomas Schwitzer

Article en cours de révision

Nous avons présenté dans l'article précédant la littérature démontrant l'intérêt des mesures fonctionnelles et anatomiques rétiniennes ainsi que celui de la luminothérapie dans le trouble dépressif caractérisé. Après avoir réalisé cette synthèse, il apparaissait nécessaire de réaliser conjointement une évaluation standardisée du fonctionnement de l'ensemble de la rétine ainsi que de sa structure durant l'évolution d'un épisode dépressif caractérisé. D'autre part, les dispositifs portatifs de luminothérapie pouvant en faciliter l'usage, les évaluer dans l'épisode dépressif caractérisé était justifié. Aussi, nous avons élaboré le protocole LUMIDEP. Du fait de son caractère novateur, il nous a paru pertinent de le publier.

Cet essai est contrôlé, randomisé, en double aveugle et monocentrique. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la luminothérapie délivrée par un dispositif portatif en plus des soins habituels (suivi médical et traitement médicamenteux) chez des patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire présentant un épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier. Pendant huit semaines, les patients utilisent quotidiennement le dispositif actif ou placebo pendant 30 minutes à intensité moyenne. Il est prévu d'inclure 50 patients. Le critère de jugement principal est la sévérité des symptômes dépressifs évaluée par l'échelle de Montgomery-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) entre l'inclusion et la huitième semaine. Les critères d'évaluation secondaires sont la qualité du sommeil, évaluée par l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI) et l'échelle de somnolence d'Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS), ainsi que le niveau d'anxiété, évalué par l'échelle d'Hamilton d'évaluation de l'anxiété (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A), entre l'inclusion et la huitième semaine. Une évaluation de la fonction cognitive est également réalisée à l'inclusion et à la dixième semaine.

Une étude ancillaire évalue l'impact de l'épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier sur la rétine et suit son évolution. Une évaluation électrorétinographique à l'aide de l'électrorétinogramme pattern (PERG), de l'électrorétinogramme flash (fERG) et de l'électrorétinogramme multifocal (mfERG) est réalisée à l'inclusion et aux quatrième, huitième et douzième semaines de l'étude. Ces évaluations sont réalisées selon les protocoles standardisés de l'ISCEV. Une évaluation de la structure rétinienne est réalisée avec un examen de tomographie par cohérence optique (OCT) à l'inclusion et à la douzième semaine. Les participants bénéficient d'une évaluation de l'acuité visuelle lors de l'inclusion. Un fond d'œil est également réalisé.

Portable light therapy in the treatment of unipolar non-seasonal major depressive disorder: study protocol for the LUMIDEP randomized controlled trial

Eve Cosker^{a,b}, Marie Moulard^{a*}, Samuel Schmitt^{a*}, Karine Angioi-Duprez^c, Cédric Baumann^d, Vincent Laprévote^{a,b,e}, Raymund Schwan^{a,b,e}, Thomas Schwitzer^{a,b,e}

*equally contributed

^a Pôle Hospitalo-Universitaire De Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie Du Grand Nancy, Centre Psychothérapique De Nancy, Laxou, France.

^b Université de Strasbourg Unité de Physiopathologie et Médecine Translationnelle, INSERM U1114, Strasbourg, France.

^c Département d'Ophthalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

^d Unité ESPRI-BioBase, Plateforme PARC, Nancy University Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

^e Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Corresponding author:

Eve Cosker

Psychotherapeutic Center of Nancy

1, rue du Docteur Archambault

Laxou F- 54 521, France

Tel +33383925034

Fax +33383925048

Mail : eve.cosker@cpn-laxou.com

Article type: protocol study

Tables: 1

Figure: 0

Text word count: 3912

Abstract word count: 343

Abstract

Introduction: Major Depressive Disorder (MDD) affects more than 264 million people worldwide and is associated with an impaired quality of life as well as a higher risk of mortality. Current routine treatments demonstrate limited effectiveness. Light therapy (LT) on its own or in combination with antidepressant treatments could be an effective treatment, but the use of conventional LT devices use is restrictive. Portable LT devices allow patients to continue with their day-to-day activities and therefore encourage better treatment compliance. They have not been evaluated in MDD.

Methods and analysis: The study is a single-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the efficacy of LT delivered via a portable device in addition to usual care (medical care and drug treatment) for in-and outpatients with unipolar non-seasonal MDD. Over the course of 8 weeks, patients use the device daily for 30 minutes at medium intensity as soon as possible after waking up and preferably between 7 a.m. and 9 a.m. All patients continue their usual care with their referring physician. N=50 patients with MDD are included. The primary outcome measure is depressive symptom severity assessed using the *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) between baseline and the 8th week. Secondary outcome measures are sleep quality assessed using the *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) and *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) and anxiety level assessed on the *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A), between baseline and week 8. Further parameters relating to cognitive function are measured at baseline and after the intervention. An ancillary study aims to evaluate the impact of MDD on the retina and to follow its progression.

Ethics and dissemination : The study protocol was approved by Ile de France X's Ethics Committee (protocol number 34-2018).

Trial registration: The trial is registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03685942): NCT03685942; September 26, 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03685942>.

Keywords: Major Depressive Disorder, treatment, randomized controlled trial, light-therapy, electrophysiology, retina, electroretinogram

Strengths and limitations of this study

- This is the first study to investigate the effectiveness of light therapy delivered by a portable device for unipolar non seasonal MDD.
- Insight from the study might strengthen the therapeutic arsenal against MDD.
- The study of retinal function in the ancillary study may provide biomarkers of MDD.

Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) affects more than 264 million people worldwide and is the third most common cause of disability globally in terms of years lived with disability.[1] It is associated with a deterioration in quality of life[2] as well as a higher mortality risk.[3] Currently, diagnosis of MDD is clinical and there are no relevant routine biomarkers available to doctors to assess diagnosis or guide treatment management.[4] Current routine treatments – antidepressant drugs and psychotherapies – show limited effectiveness, with only 30% of patients responding to first antidepressant drug treatment. After trying multiple drug therapies, two thirds of patients respond to treatment.[5] Moreover, patients may experience side effects due to antidepressant treatment such as weight gain, sexual dysfunction, profuse sweating or a dry mouth, which persist in long-term use.[6] Other therapeutic strategies and complementary exams that can be used on a routine basis are therefore needed.

Effectiveness of light therapy

Light therapy (LT) is an effective treatment for seasonal affective disorder.[7] On its own or in combination with antidepressant treatments, it could be an effective treatment for non-seasonal MDD.[8] In fact, McEnany and Lee found an improvement in MDD symptomatology amongst unmedicated female outpatients with MDD who used LT over a period of 26 days.[9] However, the nature of the placebo, “circadian adaptation glasses” that filter out light may be debated. Lam et al. assessed the effect of LT and/or antidepressant drug amongst outpatients with unipolar non-seasonal MDD.[10] The placebo device consisted of a deactivated negative ion generator. After eight weeks, LT alone and in combination with drug treatment led to a significant change in MDD intensity. In the same way, in a monocentric, randomized double-blind study versus placebo, the proportion of patients attaining response and remission after five weeks was higher in the LT group.[11,12] However, the active or

placebo groups used the device for different lengths of time, which may not guarantee double blinding. These results are consistent with the findings of Özdemir et al. which suggests that LT might potentiate the action of antidepressant drugs, accelerate treatment response and reduce the time to remission. The study did not include a placebo LT device, however.[13] Prasko et al. obtained conflicting results, finding that after a short treatment period of three weeks, two hours of 5000 lux LT on its own was more effective than the combination of LT and imipramine, a tricyclic antidepressant.[14]

To date, all the studies have assessed conventional LT devices. They are stationary and require the patient to be immobile. However, portable LT devices including a holographic visor, which concentrates the light towards the pupil, have been available for several years now. They have not yet been evaluated in MDD, but preliminary results show some effectiveness in restoring sleep phases[15] and improving cognitive performance.[16] Unlike conventional devices, they allow to carry on with daily activities without impeding the view of the surroundings, thereby promoting better therapeutic compliance. We chose a naturalistic study design for drug treatment and do not arrange drug therapy. During the study, participants continue their usual care with their lead physician who decides on and prescribes the drug therapy. This allows the study to be as close as possible to routine practice.

The biggest challenge for studies assessing the efficacy of LT lies in providing a convincing placebo device. In fact, if the light emitted by the placebo device is insufficient or a different color to the active device, group blinding cannot be guaranteed, and patients may find out which group they have been assigned to. If the light from the placebo device is too intense, though, it could become active, meaning there would no longer be a placebo group. To be able to guarantee blinding, in our study, the active and placebo devices are visually identical and are used for the same duration.

Retinal assessment in MDD

In the field of psychiatric diseases, developing routine examinations is challenging. The exploration of brain function remains complex due to the brain's location in the cranial cavity. However, the retina, as an extension of the central nervous system due to embryonic development,[17] appears to be an important site for investigating neurotransmission anomalies in neuropsychiatric pathologies.[18–20] Moreover, the retina is easy to access and can be assessed using non-invasive paraclinical examination methods such as electroretinogram (ERG) or Optical Coherence Topography (OCT). For example, Bubl et al. found a decrease in pattern ERG contrast gain in patients with MDD, independently of antidepressant treatment, compared to controls.[21] Follow-up demonstrates that the patients who did not achieve remission retained a significantly lower PERG contrast gain while it normalized in the patients who responded, suggesting that PERG contrast gain could serve as an MDD state marker.[22] In the same way, Fornaro et al. found that patients with MDD who responded to duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant, had specific changes in the function of the first layer of the retina, compared with non-responding patients.[23] This would seem to imply the existence of retinal markers of MDD status and prediction of the therapeutic response. We chose to assess retinal function at different points in the protocol in order to manage its progression and to use the standardized International Society for Clinical Electrophysiology of vision (ISCEV) protocol to assess whole retina function and make our results replicable and comparable.[24]

Objectives

The first and main aim is to assess the effectiveness of LT provided by a portable device in combination with usual care (medical care and drug treatment) compared to usual care for unipolar, non-seasonal MDD. *Secondly*, we will assess the effectiveness of the LT provided by the portable device on sleep quality and anxiety level. The *ancillary study* aims to evaluate impact of MDD on the retina and to monitor its progression.

Methods and analysis

Study Design

The study taking place in the Nancy Psychotherapeutic Center, France, is a monocentric double-blind, randomized controlled trial in which participants are either randomized into the LT group or into the placebo group, in a parallel group design. Randomization is individual with a 1:1 allocation ratio using block randomization. No stratification is planned. The randomization list was generated by a computer under the supervision of the study's methodologist before the start of the study. After inclusion, based on the order in which he is enrolled in the study, the participant is assigned a randomization number determining group allocation. The trial is registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03685942) (NCT03685942). The study protocol was approved by the Ile de France X Ethics Committee (no. 34-2018). This is the fourth version of the protocol, 07-13-2020. The study is ongoing. The study started in January 2019 and is expected to complete by the end of 2021.

Setting, recruitment and enrollment

Patients are recruited from in- and outpatients of the Nancy Psychotherapeutic Center and from outpatients of physicians in private practice near the recruitment center. Doctors are informed of the study and may refer their patients. Posters and flyers are distributed within the Nancy Psychotherapeutic Center and in private practices. Information is also available on social media via the Nancy Psychotherapeutic Center's profile.

During appointment for baseline assessment, the patient is provided with detailed oral and written information about main and ancillary studies by a trained psychiatrist. The patient is given the opportunity to ask questions and consider whether to take part. In the event that the patient wishes to participate, they give their written informed consent. Then, the patient is

screened for inclusion and exclusion criteria. If the patient meets all the criteria, he is included in the study.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria are:

1) MDD diagnosis according to the *Diagnostic and Statistical Manual* of Mental Disorders I-V (DSM-IV), assessed by means of the *Mini Neuropsychiatric International Interview* (MINI).[25]

2) age between 18 and 60 years.

3) affiliation with a welfare scheme.

4) complete information on the study received and written informed consent signed

5) appropriate clinical examination.

The exclusion criteria are:

1) diagnosis of a progressive psychiatric disorder (except MDD and anxiety disorder) according to Axis I of the DSM-IV, assessed by means of the MINI.[25]

2) absence of routine care for MDD.

3) previous or current LT treatment.

4) seasonal affective disorder.

5) high suicide risk.

6) ongoing neurological disease.

7) retinal pathology.

8) participation in another study.

9) patient impairment leading to difficulty participating or impossibility or inability to understand the information provided on the study.

10) persons cited in Articles L. 1121-5 to L. 1121-8 of the French Public Health Code: pregnant women, parturient or breastfeeding mothers, persons deprived of their liberty by a judicial or administrative decision, persons under psychiatric care under duress, persons admitted to a health or social establishment for other goals than research, minors, adults subject to a legal protection, adults who are unable to express their consent and who are not subject to a legal protection measure.

Intervention

Patients who are included are randomized either to the LT group and are given an active LT device or to the placebo group and receive a placebo LT device. The study is split into two phases. The first phase is the treatment phase and lasts for 8 weeks after inclusion. During this phase, patients will use the device for 30 minutes daily at medium intensity, as soon as possible after waking up and preferably between 7 a.m. and 9 a.m. The second phase is the post-therapeutic phase, during which patients will no longer use the device. The second phase starts immediately after the first phase and lasts 4 weeks. The total duration of the study per patient adds up to 12 weeks.

At the end of the inclusion visit, the patient receives an active or a placebo LT device, depending on their randomization group. Use of the device starts the day after inclusion. The patient is given a follow-up notebook in order to make a daily record of whether the device has been used, as well as the start and end times of use. The device is used in addition to usual care for patients with major depressive disorder.

Device characteristics

The active portable LT device is Luminette® produced by Lucimed SA, Villers-Le-Bouillet, Belgium. It is a pair of holographic glasses worn like a visor that provide white light enriched with blue with a wavelength of 468 nm. The present study uses medium intensity (intensity 2). Light intensity is 1000 lux.

The placebo portable device looks identical to the active device but emits white light with a wavelength of 660 nm without enriched blue light, which does not affect circadian rhythms. Light intensity is 175 lux. It is produced by Lucimed SA, Villers-Le-Bouillet, Belgium

Concomitant care

Participants continue to receive their usual care from their lead physician throughout the duration of the study. Patients' drug treatment is documented in terms of type and dosage at each visit over the entire course of the study. In order to avoid biases, all study participants are asked not to use any other LT device while they are participating in the study.

Measures

Primary and secondary outcome measures

We chose the *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS)[26] as the primary outcome measure to capture the change in MDD symptom severity between baseline and the 8th week of the study. The total score varies between 0 and 27. A score of ≤ 12 means an absence of a depressive episode, from 13 to 19 a mild depressive episode and > 20 a moderate or major episode.

Secondary outcome measures are sleep quality and anxiety. Sleep quality is assessed at baseline and after 8 weeks based on two scores. The first one is the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)[27], which is composed of eleven rated items. A score of > 5 expresses a sleep

disturbance. The second score used is the Epworth Sleepiness Scale (ESS).[28] This score is self-rated and composed of 8 items, with the total score rated out of 24. A score of ≥ 15 means excessive daytime sleepiness.

Anxiety is assessed based on the 14 items of the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A).[29] A score of < 17 indicates mild anxiety, a score of between 18 and 24, medium to moderate anxiety, and a score of between 25 and 30, moderate to severe anxiety.

Ancillary study outcome measures

Retinal function will be assessed via an electroretinogram (ERG) performed at baseline and after 4, 8 and 12 weeks, and an optical coherence tomography (OCT) done at baseline (within ± 72 hours) and after 12 weeks (within ± 72 hours).

Further measures

Cognitive function may be impacted in MDD and this impairment may persist after remission and be disabling for patients.[30] Cognitive function is therefore assessed at baseline and at week 10 using the following scales: the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), which evaluates neurocognitive impairment,[31] the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT), which evaluates verbal learning and memory,[32] the Stroop Test, which evaluates selective attention,[33,34] the A and B Trail Making Test (TMT), which evaluates executive functions,[35] and the Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) Digit Span subtest, which evaluates working memory.[36]

Baseline assessment

An interview and a clinical examination are conducted, including socio-demographic data: age, gender, height, weight, level of academic achievement, tobacco consumption in

cigarettes per day and alcohol consumption. MINI is used to diagnose MDD.[25] Based on the clinical interview, the trained psychiatrist determines the severity of the MDD based on the MADRS and the anxiety level using the HAM-A.[26,29] Sleep quality is assessed at baseline using the PSQI[27] and the Epworth Sleepiness Scale (ESS).[28] For patients who smoke, the level of tobacco addiction is assessed using the Fagerström test.[37] Alcohol abuse is evaluated by means of the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT).[38] Cognitive function is assessed as described above.

Patients participating in the ancillary study will also have their visual acuity measured using the Monoyer chart and will be given an ERG and, within 72 hours, a dilated fundus examination and an OCT. This medical examination will be performed by an experienced ophthalmologist in the ophthalmology department of the university-affiliated regional center in Nancy.

Patient follow-up and data collection

Treatment phase

Five visits are planned at 1 week (within ± 1 day) (W1), 2 weeks (W2) (± 1 day), 4 weeks (W4) (± 2 days), 6 weeks (W6) (± 2 days), and 8 weeks (W8) (within 4 days afterwards) after baseline evaluation. Each visit involves a physical examination and a clinical interview, performed by a trained psychiatrist. MDD intensity is evaluated at each visit using the MADRS, anxiety level using the HAM-A and sleep quality using the ESS. Sleep quality is further evaluated at W4 and W8 visits using the PSQI. For patients participating in the ancillary study, retinal function is evaluated by means of an ERG at W4 and W8.

Post-therapeutic phase

Two visits are planned, 10 weeks (W10) (± 2 days) and 12 weeks (W12) (± 2 days) after baseline evaluation. A physical examination and a clinical interview are conducted by a trained psychiatrist, to evaluate MDD intensity using the MADRS and anxiety level using the HAM-A. Sleep quality is rated using the ESS and is further evaluated at W12 using the PSQI. Cognitive function is assessed at W10 as describe above. For patients participating in the ancillary study, retinal function is evaluated using an ERG at W12 and an OCT at W12 (within ± 72 hours).

All measurements taken during the study are summarized in Table 1.

Table 1 Overview on time point of measurement and outcomes

		Treatment phase					Post-therapeutic phase		
		D0	W1 (±1d)	W2 (±1d)	W4 (±2d)	W6 (±2d)	W8 (+4d)	W10 (±2d)	W12 (±2d)
Primary outcome									
Depression	MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X
Secondary outcomes									
Sleep quality	PSQI	X			X		X		X
	ESS	X	X	X	X	X	X	X	X
Anxiety	HAM-A	X	X	X	X	X	X	X	X
Further Measures									
Cognitive functions	MoCA	X						X	
	HVLT	X						X	
	Stroop test	X						X	
	WAIS-IV subtest	X						X	
	A&B TMT	X						X	
Physical examination		X	X	X	X	X	X	X	X
Treatment record		X	X	X	X	X	X	X	X
Ancillary's study outcomes									
Retinal function	DFE	X							
	Visual acuity	X							
	ERG	X			X		X		X
	OCT	X (+72h)							X (+72h)
Baseline assessment									
MINI									
AUDIT		X							
Fagerström test									

Note: D0 = baseline measure; W1= evaluation 1 week after baseline measure within ± 1 day; etc

Safety evaluation

At each visit the interview explores possible adverse effects and their presence or absence will be recorded in the study case report form. If adverse events are related to health vigilance, the investigator will forward them to the relevant health vigilance institution according to the usual French reporting procedure. Any patient experiencing an adverse reaction receives the appropriate treatment and is monitored until the effect is resolved or until the end of the research. If necessary, use of the device may be discontinued. The known side effects of LT are transient and of low intensity: headache, nausea and eye fatigue.

Blinding

The double-blind is guaranteed because neither the patient nor the investigator is able to find out which group the patient belongs to. The placebo and the active device are identical. A difference in brightness intensity might be perceived during activation but the patient is not aware of it. To preserve the blind for the investigator, the device will be stored before baseline, managed and dispensed by the Nancy Psychotherapeutic Center pharmacist. This way, the investigators will never handle the device. Investigators do not have access to the centralized randomization list during the study. During the course of the research, the blind may be lifted if and only if the participant's medical condition requires it.

Rules for discontinuation and drop-out criteria.

Drop-outs from the study are permanent. They occur when the patient wishes to discontinue their participation in the study. The investigator may temporarily or permanently discontinue an individual's participation in the research for any reason that affects the patient's safety or would be in the patient's best interests. The patient is considered lost to follow-up

when the investigator has no news of them. In case of drop-out, the patient is replaced by another one.

Sample size

Based on the data in the literature, we expect an average score for depressive symptoms in the placebo group of at least 18 points at W8 (SD=9).[10] To demonstrate a clinically relevant decrease in the minimum average score of 8 points in the LT group, meaning an expected average score of 10 (SD=9) at W8, in a unilateral situation with alpha risk set at 5% and a statistical power of 90%, it is necessary to analyze 22 patients per group (1:1 ratio). We plan to include 10% more patients to offset any possible lack of data. Lastly, 50 patients will be included in the trial (25 per group).

Statistical analysis

The parameters collected are described by the usual indicators: percentage for categorical variables, mean, standard deviation, quartiles, outliers, and distribution for continuous variables. Comparisons of the main and secondary outcomes are performed using Student's t test on paired series (or the signed rank test) and the McNemar test. In the case of significant differences between groups immediately after randomization, an adjustment is made using conditional regression models. Intention-to-treat and then per-protocol analyses are performed. No interim analysis is planned. The threshold of statistical significance is set at 5%. No imputation of missing values is planned. If the number of missing values becomes relevant (main outcome, number of missing data, imbalance, etc.), a possible method for imputing medical data may be planned and described in the statistical analysis plan.

Ethics and dissemination

The trial is registered at clinicaltrials.gov (NCT03685942; September 26, 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03685942>). This trial is registered with the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ID-RCB: 2017-A03349-44). The study protocol was approved by Ile de France X's Ethics Committee (protocol number 34-2018). Changes to the protocol are reported to the committee. The procedure will be performed following the principles described in the declaration of Helsinki. We will publish the results of this study in peer-reviewed journals.

No Patient and Public Involvement :

There were no funds or time allocated for patient and public involvement.

Discussion

This randomized controlled trial aims to assess the effectiveness of LT provided by a portable device for a period of 8 weeks, in combination with usual care (medical care and drug treatment) compared to usual care for unipolar non-seasonal MDD.

Considering the high prevalence of MDD worldwide and the difficulties encountered with existing treatments,[5,39] an efficacious LT portable device for MDD would provide numerous benefits by strengthening the therapeutic arsenal and by potentiating the effectiveness of antidepressants already used in current practice. Current antidepressant drug treatments are based on the hypothesis of changes in the monoaminergic system which predicts that a disruption of the serotonergic, norepinephrinergic and dopaminergic neuro-transmission pathways leads to MDD.[40] LT might enable targeting of other pathways, such as melatonergic pathways. In fact, light is the most powerful time cue for circadian rhythmicity in humans and leads to rhythm synchronization. The retina is the only light-sensory organ in the human body and transmits light information to the suprachiasmatic nucleus via the retinohypothalamic tract. Melatonin is an important signal for the circadian system and is released in response to darkness by the pineal gland under the control of the suprachiasmatic nucleus.[41] Disruptions to the circadian rhythm such as irregular sleep/wake rhythms are observed in MDD and some hypotheses predict that endogenous circadian rhythm disturbances lead to MDD.[42]

Furthermore, the known side effects of LT are transient, of low intensity and uncommon: headache, nausea, and eye strain.[43] LT therefore has a very favorable benefit/risk ratio. LT is of particular interest in populations for whom the prescription of antidepressants may pose a risk or is contraindicated, such as for children, pregnant or breast-feeding women,

or the elderly. A few studies have already suggested LT as a possible treatment for children and adolescents[44,45], patients aged 60 or older,[46,47] and pregnant women.[48]

Moreover, the portable device may prevent some of the drawbacks of conventional LT such as the impossibility of movement and the difficulty of continuing with day-to-day activities during treatment. The length of the session is another possible limitation for the use of light therapy, but the portable LT device may favor the use of LT given how easy it is to use, which makes it possible to carry on with day-to-day activities during the LT session. We therefore believe that portable devices enable better therapeutic compliance.

The study complies with methodological standards such as randomization and a placebo group and provides a convincing placebo device. Additionally, we added a post-therapeutic follow-up to assess progression post-treatment. Another strength of this study is its closeness to real-life situations. Indeed, LT is used in combination with usual care. Since the treatments approximate actual practice, the results will have strong external validity. Furthermore, the socio-demographic assessment is intended to be as complete as possible in order to control confounding factors. However, this study is time-consuming for patients. As loss of motivation is a symptom of MDD, it may lead to discontinuation of the study or to a bias in patient selection. In order to facilitate patient participation, visits are planned in, allowing for minor leeway, in line with the patient's schedule.

The ancillary study aims to evaluate the impact of MDD on retinal structure and function and to follow its progression during the treatment phase. To date, MDD diagnosis has been clinical and patients do not benefit from routine complementary exams that could confirm the diagnosis, guide the choice of treatment and manage treatment efficacy. The retina is of interest and it has already been suggested that MDD may impact retinal function.[8,20]

Previous studies using ERG found that assessing the first retinal layers may provide clues to predict treatment response and effectiveness.[23] Moreover, the last retinal layer assessment may be a state marker of MDD.[22] It is pertinent to study them jointly. Regarding structural impairment of the retina during MDD, studies highlight that duration and recurrence may impair retinal structure,[49,50] but this needs further verification.[51,52] To date, though, no study has ever combined the assessment of all layers and the structure of the retina and managed its progression throughout the course of the treatment.

In conclusion, considering the randomization and the use of a convincing placebo LT device that is visually identical to the active LT device, the LUMIDEP study will determine if portable LT devices can be added to the therapeutic arsenal for the treatment of unipolar non-seasonal MDD.

Declarations

Acknowledgements

None

Author contributions

TS and EC were responsible for and the main contributors to the concept, design and conduct of the study and made a substantial contribution to the development of the research question and the writing of the manuscript. MM and SC contributed substantially to the writing of the manuscript and conduct of the study. KA contributed to the ancillary part of the study and to the writing of manuscript for that part. RS and VL contributed to the development of the research question and to the writing of the manuscript. CB contributed to the design of the data analysis for the study and to the writing of the data analysis section of the manuscript.

All authors read and approved the final manuscript. No professional writers were hired.

Availability of data and Materials

Not applicable

Funding

This study is funded jointly by the Nancy Psychotherapeutic Center, 1 rue du Docteur Archambault, 54520 Laxou, France, +33383925349, unic@cpn-laxou.com and LUCIMED SA, Villers-Le-Bouillet, Belgium.

Trial sponsor

The trial sponsor is the Nancy Psychotherapeutic Center, 1 rue du Docteur Archambault, 54520 Laxou, France, +33383925349, unic@cpn-laxou.com.

Disclaimer

The funders do not influence the design of the study, the collection, management, analysis and interpretation of the data, the writing of the manuscript or the decision to submit the report for publication. They do not have authority over any of these activities.

Patient consent for publication

Not applicable

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

None declared.

References

- 1 GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl* 2018;**392**:1789–858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- 2 Ishak WW, Ha K, Kapitanski N, *et al*. The impact of psychotherapy, pharmacotherapy, and their combination on quality of life in depression. *Harv Rev Psychiatry* 2011;**19**:277–89. doi:10.3109/10673229.2011.630828
- 3 Gilman SE, Sucha E, Kingsbury M, *et al*. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952-2011. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2017;**189**:E1304–10. doi:10.1503/cmaj.170125
- 4 Niciu MJ, Mathews DC, Nugent AC, *et al*. Developing biomarkers in mood disorders research through the use of rapid-acting antidepressants. *Depress Anxiety* 2014;**31**:297–307. doi:10.1002/da.22224
- 5 Duman RS. Neurobiology of Stress, Depression, and Rapid Acting Antidepressants: Remodeling Synaptic Connections. *Depress Anxiety* 2014;**31**:291–6. doi:10.1002/da.22227
- 6 Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, *et al*. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2013;**23**:1443–51. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.05.001
- 7 Westrin A, Lam RW. Long-term and preventative treatment for seasonal affective disorder. *CNS Drugs* 2007;**21**:901–9.
- 8 Cosker E, Schwan R, Angioi-Duprez K, *et al*. New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;**113**:262–72. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.03.006
- 9 McEnany GW, Lee KA. Effects of light therapy on sleep, mood, and temperature in women with nonseasonal major depression. *Issues Ment Health Nurs* 2005;**26**:781–94. doi:10.1080/01612840591008410
- 10 Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, *et al*. Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016;**73**:56–63. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2235
- 11 Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;**7**:28. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00460_2.x
- 12 Martiny K, Lunde M, Undén M, *et al*. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr Scand* 2005;**112**:117–25. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00574.x

- 13 Güzel Özdemir P, Boysan M, Smolensky MH, *et al.* Comparison of venlafaxine alone versus venlafaxine plus bright light therapy combination for severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;**76**:e645-654. doi:10.4088/JCP.14m09376
- 14 Prasko J, Horacek J, Klaschka J, *et al.* Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;**23**:109–13.
- 15 Langevin RH, Laurent A, Sauvé Y. Évaluation préliminaire de l'efficacité de la Luminette® chez des adolescents atteints du syndrome de retard de phase du sommeil (SRPS): essai randomisé en simple insu et contrôlé par placebo. *Médecine Sommeil* 2014;**11**:91–7. doi:10.1016/j.msom.2014.03.003
- 16 Slama H, Deliens G, Schmitz R, *et al.* Afternoon nap and bright light exposure improve cognitive flexibility post lunch. *PloS One* 2015;**10**:e0125359. doi:10.1371/journal.pone.0125359
- 17 Hoon M, Okawa H, Della Santina L, *et al.* Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res* 2014;**42**:44–84. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.06.003
- 18 Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, *et al.* The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2014;**75**:479–86. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.024
- 19 London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2013;**9**:44–53. doi:10.1038/nrneurol.2012.227
- 20 Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, *et al.* The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2015;**70**:113–20. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.09.003
- 21 Bubl E, Kern E, Ebert D, *et al.* Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol Psychiatry* 2010;**68**:205–8. doi:10.1016/j.biopsych.2010.02.009
- 22 Bubl E, Ebert D, Kern E, *et al.* Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2012;**201**:151–8. doi:10.1192/bjp.bp.111.100560
- 23 Fornaro M, Bandini F, Ogliastro C, *et al.* Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J Affect Disord* 2011;**135**:154–9. doi:10.1016/j.jad.2011.07.013
- 24 Robson AG, Nilsson J, Li S, *et al.* ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2018;**136**:1–26. doi:10.1007/s10633-017-9621-y
- 25 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;**59 Suppl 20**:22-33;quiz 34-57.

- 26 Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1979;**134**:382–9.
- 27 Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, *et al.* The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;**28**:193–213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- 28 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;**14**:540–5. doi:10.1093/sleep/14.6.540
- 29 Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;**32**:50–5. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- 30 Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2018;**31**:26–31. doi:10.1097/YCO.0000000000000378
- 31 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- 32 Rieu D, Bachoud-Lévi A-C, Laurent A, *et al.* [French adaptation of the Hopkins Verbal Learning Test]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;**162**:721–8.
- 33 Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol* 2017;**8**:557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557
- 34 Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;**18**:643–62. doi:10.1037/h0054651
- 35 Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;**19**:203–14. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- 36 Jasinski LJ, Berry DTR, Shandera AL, *et al.* Use of the Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Span subtest for malingering detection: A meta-analytic review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;**33**:300–14. doi:10.1080/13803395.2010.516743
- 37 Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, *et al.* The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;**86**:1119–27.
- 38 Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, *et al.* Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addict Abingdon Engl* 1993;**88**:791–804.
- 39 Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature* 2014;**515**:181. doi:10.1038/515180a
- 40 Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000;**61 Suppl 6**:4–6.
- 41 Pévet P. The internal time-giver role of melatonin. A key for our health. *Rev Neurol (Paris)* 2014;**170**:646–52. doi:10.1016/j.neurol.2014.05.008

- 42 Vadnie CA, McClung CA. Circadian Rhythm Disturbances in Mood Disorders: Insights into the Role of the Suprachiasmatic Nucleus. *Neural Plast* 2017;**2017**:1504507. doi:10.1155/2017/1504507
- 43 Oldham MA, Ciraulo DA. Bright light therapy for depression: a review of its effects on chronobiology and the autonomic nervous system. *Chronobiol Int* 2014;**31**:305–19. doi:10.3109/07420528.2013.833935
- 44 Giedd JN, Swedo SE, Lowe CH, *et al.* Case series: pediatric seasonal affective disorder. A follow-up report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;**37**:218–20. doi:10.1097/00004583-199802000-00015
- 45 Kirschbaum-Lesch I, Gest S, Legenbauer T, *et al.* Feasibility and Efficacy of Bright Light Therapy in Depressed Adolescent Inpatients. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2018;**46**:423–9. doi:10.1024/1422-4917/a000603
- 46 Lieveise R, Van Someren EJW, Nielen MMA, *et al.* Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011;**68**:61–70. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.183
- 47 Tsai Y-F, Wong TKS, Juang Y-Y, *et al.* The effects of light therapy on depressed elders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;**19**:545–8. doi:10.1002/gps.1125
- 48 Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 2011;**72**:986–93. doi:10.4088/JCP.10m06188blu
- 49 Kalenderoglu A, Çelik M, Sevgi-Karadag A, *et al.* Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord* 2016;**204**:159–65. doi:10.1016/j.jad.2016.06.039
- 50 Yıldız M, Alim S, Batmaz S, *et al.* Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Res* 2016;**251**:60–6. doi:10.1016/j.psychres.2016.04.011
- 51 Schönfeldt-Lecuona C, Schmidt A, Kregel T, *et al.* Retinal changes in patients with major depressive disorder - A controlled optical coherence tomography study. *J Affect Disord* 2017;**227**:665–71. doi:10.1016/j.jad.2017.11.077
- 52 Sönmez İ, Köşger F, Aykan Ü. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Major Depressive Disorder. *Noro Psikiyatri Arsivi* 2017;**54**:62–6. doi:10.5152/npa.2015.10115

2. Modification fonctionnelle rétinienne au cours d'un épisode dépressif caractérisé unipolaire évalué par le protocole de l'ISCEV

Article 3.

“Complete evaluation of retinal function in Major Depressive Disorder from central slowdown to hyperactive periphery”

Eve Cosker, Marie Moulard, Cédric Baumann, Amandine Luc, Karine Angioi-Duprez,
Vincent Laprévote, Raymund Schwan, Thomas Schwitzer

Soumis

Cet article présente les résultats préliminaires de l'évaluation complète de la fonction rétinienne à l'aide du protocole standardisé de l'ISCEV chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier. Ces données sont issues de l'étude LUMIDEP, dont le protocole a été décrit dans l'article précédent.

La variabilité des protocoles d'électrorétinographie utilisés dans les études évaluant la fonction rétinienne durant le trouble dépressif caractérisé explique, en partie, les résultats contrastés. C'est pourquoi, l'analyse présentée ici a consisté à évaluer le fonctionnement rétinien à l'aide d'examens standardisés et reproductibles : l'électrorétinogramme pattern (PERG), l'électrorétinogramme flash (fERG) et l'électrorétinogramme multifocal (mfERG) réalisés selon les protocoles de l'ISCEV. Les données de quatorze patients ont été comparées à celles de quatorze témoins sains issus de ceux des études CAUSAMAP et ERICA, qui ont évalué le fonctionnement rétinien chez les usagers réguliers de cannabis et des usagers d'alcool. Les protocoles d'évaluation électrorétinographique étaient strictement identiques entre ces études et réalisés selon les recommandations de l'ISCEV.

Nos résultats indiquent dans la rétine centrale un retard du signal rétinien chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé. En effet, au niveau des cônes dans le mfERG, la latence de l'onde N1 dans l'anneau 3 était augmenté d'environ 1 ms et l'amplitude de l'onde P1 dans l'anneau 2 était diminuée d'environ 90 μ V. De plus, un retard de fonctionnement maculaire était également apparent au PERG sous la forme d'une augmentation de la latence de l'onde P50 d'environ 1 ms. Au contraire, dans l'enregistrement global de la fonction rétinienne au fERG, nous avons observé une hyperréactivité à la lumière de la rétine périphérique. En effet, par rapport aux témoins, nous avons observé dans le fERG scotopique 3.0 une diminution de la latence des ondes a et b d'environ 8 ms avec une

augmentation de l'amplitude de l'onde b d'environ 46 μ V. Dans le fERG photopique 3.0, il y avait une diminution de la latence des ondes a et b respectivement d'environ 4 et 6 ms et une augmentation d'amplitude des deux ondes. Enfin, dans le fERG flicker photopique 3.0, nous avons constaté une diminution d'environ 2 ms de la latence de l'onde b.

Il s'agit de la première étude évaluant l'ensemble de la fonction rétinienne avec le PERG, le fERG et le mfERG selon le protocole standardisé de l'ISCEV chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé unipolaire par rapport à des témoins sains. Dans la macula, les photorécepteurs et les cellules bipolaires présentent un ralentissement de fonctionnement alors que les cellules ganglionnaires ne semblent pas affectées. Au contraire, la rétine périphérique apparaît hyperactive. Nous pouvons faire l'hypothèse que la rétine périphérique compense le déficit de fonctionnement de la rétine centrale. La rétine centrale pourrait être un marqueur du ralentissement psychomoteur et des troubles cognitifs présents durant un épisode dépressif caractérisé unipolaire.

Complete evaluation of retinal function in Major Depressive Disorder from central slowdown to hyperactive periphery

Eve Cosker^{a,b,*}, Marie Moulard^a, Cédric Baumann^c, Amandine Luc^c, Karine Angioi-Duprez^{d,e}, Vincent Laprèvote^{a,b,e}, Raymund Schwan^{a,b,e}, Thomas Schwitzer^{a,b,e}

^a Pole Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adulte et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France

^b INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

^c MPI department, Unit of methodology, data management and statistics, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, France;

^d Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

^e Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

***Corresponding author:**

Eve Cosker
Centre Psychothérapique de Nancy
1, rue du Docteur Archambault, Laxou, F-54 520, France
Tel : +33 3 83 92 50 34
eve.cosker@cpn-laxou.com

Article type : Original research article

tables : 3

figures : 4

words count : ~6980

Highlights:

- Neurotransmitters involved in Major Depressive Disorder are detected in the retina
- The retina is accessible and relevant for examining brain function in MDD
- Patients exhibit delayed retinal signaling in the central retina
- Patients appear to demonstrate hyperactivity of the peripheral retina
- Retinal function may be an electrophysiological marker in Major Depressive Episode

Abstract

Background: Developing easy-to-access biomarkers is crucial in Major Depressive Disorder. The retina has already been suggested as relevant for this purpose. However, there is a need for a global and local assessment of whole retinal function using a reproducible, standardized protocol allowing for comparison across studies. Our aim is to assess whole retinal function in patients with actual unipolar Major Depressive Episode (MDE) using pattern, flash and multifocal electroretinogram (ERG) according to the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision standardized protocols.

Methods: We assessed retinal function in 14 males and females with MDE, diagnosed based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, and in age- and sex-matched healthy controls.

Results: Comparing the patients with the controls, we observed the following using multifocal ERG: a significant increase in N1 peak time in ring 3 and a decrease in P1 amplitude in ring 2; using pattern ERG: a significant increase in P50 peak time; using flash ERG: a decrease in a- and b-wave peak time and an increase in the b-wave amplitude in dark-adapted 3.0, a decrease in a- and b-wave peak time and an increase in both wave amplitudes in light-adapted 3.0, and a decrease in the b-wave peak time in light-adapted flicker.

Conclusions: Patients with MDE exhibit delayed signaling in the central retina and hyperreactivity to light in the periphery. Central retinal function may be a marker of psychomotor retardation and cognitive impairment in MDE.

Keywords: Major Depressive Disorder, Major Depressive Episode, retina, electroretinogram, electrophysiological marker, retinal function

1. Introduction

The retina is a part of the central nervous system, formed as a paired evagination from the anterior central nervous system during embryonic development (Hoon et al., 2014; O’Rahilly and Müller, 1994). The human retina consists of three main layers of neurons interconnected by synapses (Hoon et al., 2014) (Figure 1). The photoreceptors — cones and rods — in the outer nuclear layer and the bipolar cells in the inner nuclear layer emit electrical signals in the form of membrane potential (Hoon et al., 2014). The bipolar cells connect with the ganglion cells. These emit action potential (Baylor, 1996) and their axons form the optic nerve, which transmits visual information to the brain, especially the primary visual cortex, via the optic chiasma and the lateral geniculate nucleus. The position of the retina outside the cranium makes it an accessible part of the central nervous system. Its function is assessed using electroretinogram (ERG), an electrophysiological method that is relatively easy to perform, non-invasive, reproducible and cheap (Holder et al., 2010). An ERG trace reflects the summation of cellular signals of different origins, occurring at different times to form an overall signal. Use of different ERG techniques makes it possible to evaluate each layer of the neuroretina (Robson et al., 2018). As it is difficult to study the living brain due to its position in the cranium, there is growing interest in retinal assessment in psychiatric disease (Bernardin et al., 2020; Lavoie et al., 2014a, 2014b; London et al., 2013; Schwitzer et al., 2019; Silverstein and Rosen, 2015). In fact, the brain and the retina are both exposed to the same insults and brain anomalies have manifestations in the retina (London et al., 2013). Moreover, they share common neurotransmitters, such as dopamine (Witkovsky, 2004), serotonin (Gastinger et al., 2006), melatonin (Wiechmann and Sherry, 2013), glutamate and gamma aminobutyric acid (GABA) (de Souza et al., 2013; Wu and Maple, 1998). These neurotransmitters have been

shown to be involved in the physiology of Major Depressive Disorder (MDD) (Duman et al., 2019; Hamon and Blier, 2013; Niciu et al., 2014).

MDD affects more than 264 million people of all ages worldwide (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). Its annual prevalence is about 6% and the lifetime risk is 15-18%, meaning that almost 1 in 5 people will experience MDD once in their lifetime (Bromet et al., 2011). MDD affects patients' quality of life and that of their families (IsHak et al., 2011; Markkula et al., 2016; Sivertsen et al., 2015), increases the risk of mortality by 60 to 80%, can lead to suicide and contributes to 10% of all-cause mortality (Otte et al., 2016). According to the Diagnostic and Statistical Manual (American Psychiatric Association, 2013), symptoms of MDD include a depressed mood, a loss of interest or pleasure, changes in appetite, weight and sleep, psychomotor retardation, fatigue, feelings of worthlessness or guilt and recurrent thoughts of death or suicide. Furthermore, patients may experience cognitive deficits, mostly in executive function, memory and attention (Rock et al., 2014). No symptoms are pathognomonic for the disease and they overlap with those of other psychiatric and non-psychiatric pathologies (Malhi and Mann, 2018). However, diagnosis of MDD is clinical only, based on a medical interview that captures patients' subjective feelings. Clinicians can use standardized tools such as clinician-rated scales or patient-reported self-administered scales, but these all require patient input and are still subjective. It can therefore be difficult to distinguish MDD from other pathologies and this is especially true for bipolar disorder in a first depressive episode. Moreover, there is no relevant routine biomarker that can guide treatment choice and predict its efficacy to enable the provision of effective early care and improve the prognosis. Developing easy-to-access biomarkers is therefore crucial. The retina has already been suggested as relevant for this purpose in MDD (Cosker et al., 2020; Schwitzer et al., 2015).

Case control studies have already assessed retinal function in MDD (Cosker et al., 2020; Schwitzer et al., 2015). Assessing ganglion cells, Bubl et al. found reduced contrast gain in medicated and unmedicated patients with a major depressive episode compared with healthy controls, with a correlation between disease severity and contrast gain (Bubl et al., 2010). More recently, Demmin et al. also found impairment of the ganglion cells in patients with MDD (Demmin et al., 2020). In contrast, Fam et al. found no significant difference in ganglion cell function between patients with moderate to severe MDD and healthy controls, and no correlation with disease severity (Fam et al., 2013). Assessing photoreceptors and bipolar cells in patients with MDD, in the photoreceptors, Hébert et al. showed a reduced a-wave amplitude in the mixed rod/cone response (Hébert et al., 2017). In the bipolar cells, they found a prolonged b-wave peak time in the cone-bipolar cell response, a reduced b-wave amplitude in the rod-bipolar cell response and an increased b-wave peak time in the mixed rod/cone response (Hébert et al., 2017). Other studies had negative findings (Demmin et al., 2020; Fam et al., 2013; Fornaro et al., 2011). Interestingly, Fornaro et al. found differences at baseline in the rod system in the group of patients with MDD achieving final response (Fornaro et al., 2011). However, to date, no study has assessed the local and global functional properties of the whole retina using mfERG. Moreover, the heterogeneity of the protocols used across studies to assess retinal function contributes to the inconsistent results.

There is therefore a need for homogenous retinal function assessment across studies. The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISECV) has established worldwide standardized clinical protocols for retinal electrophysiological examination (Bubl et al., 2010; Hoffmann et al., 2021; McCulloch et al., 2015; Robson et al., 2018). They are detailed, precise, standardized and reproducible and assess the global activity of all layers of the retina as well as topographic measurements of retinal activity. The objective of this study

was to evaluate the function of the different retinal stages in patients with an actual unipolar non-seasonal Major Depressive Episode (MDE) compared with healthy controls, using standardized, reproducible, electroretinographic measures from the ISCEV protocols: multifocal ERG (mfERG), pattern ERG (PERG), and flash ERG (fERG).

[INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE]

2. Methods and materials

2.1. Population and ethics statement

Participants with MDE

This was an ancillary study conducted with data collected during the LUMIDEP study (NCT03685942) at the Nancy Psychotherapeutic Center, France. The LUMIDEP study is a single-center, prospective double-blinded randomized study to assess the efficacy of light therapy in unipolar non-seasonal MDE. Participants with MDE were recruited from in- and outpatients of the Nancy Psychotherapeutic Center and from outpatients of physicians in private practice near the recruitment center. Doctors were informed of the study and were able to refer their patients. Posters and flyers were distributed within the Nancy Psychotherapeutic Center and in private practices. Information was also available on social media via the Nancy Psychotherapeutic Center's profile. Participants included in the present study were recruited from January 2019 to July 2020. Prior to inclusion, all participants were asked for details of their medical history and treatments and underwent a psychiatric interview. All participants signed consent forms describing all aspects of the research. Participants agreeing to take part in the ancillary study signed consent forms specific to that study. All participants received compensation in the form of €15 in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ile de France X Ethics Committee (no. 34-2018).

Matched healthy controls

Matched healthy controls for sex and age (\pm 5 years) were recruited from those of two other studies, the CAUSAMAP study (NCT02864680) and the ERICA study (NCT0381897).

The CAUSAMAP study was conducted at Nancy University Hospital, France. This was a single-center, open-label prospective study investigating visual system function in cannabis users compared with healthy controls. The protocol has been described previously (Bernardin et al., 2020; Lucas et al., 2019; Schwitzer et al., 2020, 2018, 2017). All participants were recruited from the general population through a press campaign and through the Nancy University health service. All participants signed consent forms detailing all aspects of the research and received payment in the form of €100 in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Nancy University Hospital.

The ERICA study is ongoing at Nancy Psychotherapeutic Center, France. This is a single-center, open-label prospective study investigating the effect of alcohol consumption on retinal function. All participants were recruited from the general population through a press campaign. All participants signed consent forms detailing all aspects of the research and received payment in the form of €30 in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Bron-Sud Est II.

2.2. Inclusion and exclusion criteria

Participants with MDE

The inclusion criteria for the participants with MDE were: an actual diagnosis of unipolar MDE according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders I-V* (DSM-IV), assessed by means of the *Mini Neuropsychiatric International Interview* (MINI) (Sheehan et al., 1998); age between 18 and 60 years; and complete information on the study received and written informed consent signed. The exclusion criteria were: a diagnosis of a progressive psychiatric disorder (other than MDD and anxiety disorder) according to Axis I of

the DSM-IV, assessed by means of the MINI; seasonal affective disorder; a high suicide risk; an absence of routine care for MDE; previous or current light therapy treatment; an ongoing neurological disease; a retinal pathology; participation in another study; an impairment that would make it difficult or impossible for the patient to participate or mean they were unable to understand the information provided on the study; pregnant, parturient or breastfeeding women; persons deprived of their liberty; persons under psychiatric care under duress; adults subject to a legal protection measure; and adults unable to express their consent and not subject to a legal protection measure.

Healthy controls

Healthy controls had no psychiatric disorder according to the DSM-IV assessed by means of the MINI (Sheehan et al., 1998), no ongoing neurological disease and no retinal pathology. All inclusion and exclusion criteria for the CAUSAMAP study have been described previously (Bernardin et al., 2020; Lucas et al., 2019; Schwitzer et al., 2020, 2018, 2017).

All participants

All participants underwent an ophthalmic evaluation including visual acuity measurement and a fundoscopic examination. Their visual acuity had to be at least 10/10 with optic correction in each eye measured with the Monoyer scale, and the fundoscopic examination had to be normal.

2.3. Assessment for participants with MDE

At baseline, participants with MDE underwent a full psychiatric examination. The duration of the disease and current treatments were captured. Disease severity was estimated using the *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) score (Montgomery and Åsberg, 1979). Anxiety was estimated using the *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) (Hamilton, 1959).

2.4. Experimental protocol for functional retinal assessment

The experimental protocol for functional retinal assessment was exactly the same in the LUMIDEP, CAUSAMAP and ERICA studies. Retinal data included in this report for the LUMIDEP study were recorded at baseline before the start of active or placebo light-therapy.

Pattern ERG (PERG), flash ERG (fERG) and multifocal ERG (mfERG) were performed according to the standards of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (Bach et al., 2013; Hoffmann et al., 2021; McCulloch et al., 2015; Robson et al., 2018). The MonPackOne system was used for the stimulation, the recording and the analysis. Both eyes were recorded simultaneously except for the mfERG, where each eye was recorded separately. Dawson-Trick-Litzkow (DTL) electrodes (Metrovision, Pérénchies, France) were placed at the bottom of the conjunctival sac, and ground and reference electrodes were attached to the forehead and external canthi. Data were analyzed with Ophthalmic Monitor (Metrovision, France). Averaged retinal responses were first obtained from each eye and then parameter, peak time and amplitude values were averaged over both eyes for analysis.

Pattern ERG (PERG) measurements

Participants were positioned 1 m from the screen. Their pupils were non-dilated. Appropriate optic correction was provided for participants with refractive disorders. The stimulus was a black and white contrast reversible checkerboard, with 0.8° check size, 93.3% contrast level, 100 cd/m^2 constant luminance white area, and 4 reversals per second. At least 220 responses were reported for each participant, with constant ambient lighting to achieve the best signal-to-noise ratio.

There are two principal segments in a typical PERG trace, as shown in Figure 1: P50, an electropositive wave, followed by N95, which is electronegative. The P50 wave reflects the macular function and N95 the function of the retinal ganglion cells (Bach et al., 2013). Two main parameters are derived from P50 and N95 waves: the amplitude measured in μV and the peak time measured in ms. P50 amplitude is measured from the trough of the inconstant N35 or from the baseline to the peak of the P50 wave. N95 amplitude is measured from the peak of the P50 to the trough of the N95 wave. Peak time is the time taken to reach the maximum P50 and N95 amplitudes.

flash ERG (fERG) measurements

Pupils were dilated with tropicamide 0.05%. Participants were positioned 30 centimeters from the screen. After 20 minutes of dark adaptation, dark-adapted 0.01 fERG and dark-adapted 3.0 fERG were performed. The stimulus in each case was a flash with a strength of 0.01 and $3.0 \text{ candela.m}^2.\text{s}^{-1}$, respectively. At least eight responses were recorded for each participant. Then, after 10 minutes of light adaptation with a light background set at 30 cd/m^2 managed by the MonPackOne system, light-adapted 3.0 fERG and light-adapted 3.0 flicker

fERG were recorded. The stimulus was a flash with a strength of $3.0 \text{ candela.m}^2.\text{s}^{-1}$. At least 16 responses were recorded for each participant.

There are two main components on a fERG trace: an electronegative component, the a-wave, followed by an electropositive component, the b-wave; in the case of the dark-adapted 0.01, however, the a-wave is masked by the b-wave. Typical fERG traces are shown in Figure 1. The a-wave reflects photoreceptors activity. Depending on the lighting environment and the flash intensity, the cones or the rods are preferentially recorded. The b-wave reflects the activity of bipolar cells (McCulloch et al., 2015). Two parameters are derived from the a- and b-waves: the amplitude measured in μV and the peak time measured in ms. The a-wave amplitude is measured from the baseline to the trough of the a-wave. The b-wave amplitude is measured from the trough of the a-wave to the peak of the b-wave. The peak time is the time taken to reach the maximum a- and b-wave amplitudes.

multifocal (mfERG) measurements

Pupils were dilated with tropicamide 0.05%. Pupil size was systematically noted before and after recordings and remained constant throughout the testing period. Participants were positioned 30 centimeters from the screen, were fully corrected optically for the viewing distance and asked to fixate on the central red target. Stimulation was a set of 61 scaled hexagons, corresponding to the central 20° , modulated between white and black in a pseudo-random sequence. The luminance of the stimulation was 100 candela/m^2 (cd/m^2). The screen was surrounded by a uniformly illuminated background cover with a luminance set of 30 cd/m^2 , managed by the MonPackOne system, in order to eliminate rod response. The stimulus frequency was set at 75 Hz. Any segments associated with blinks or eye movements were rejected. At least 5000 responses were recorded for each eye of each participant, with a level of

noise maintained below 5 kilohm ($k\Omega$) to achieve the best signal-to-noise ratio. The computer provides a control video that can be used track participants' visual fixation during the online recordings by giving the position of the eyes. Responses were rejected in the case of abnormal fixations.

mfERG signals were averaged over 5 retinal regions: $<2^\circ$, $2-5^\circ$, $5-10^\circ$, $10-15^\circ$ and $>15^\circ$. A typical mfERG trace is composed of an electronegative wave, N1, followed by an electropositive wave, P1, and lastly an electronegative wave, N2 (Hood et al., 2012). A typical mfERG trace is shown in Figure 1. N1 originates mostly from the hyperpolarization of the OFF-bipolar cells and P1 largely from the depolarization of the ON-bipolar cells (Holder et al., 2010). Two main parameters are derived from these waves: the amplitude measured in microvolts (μV) and the peak time measured in milliseconds (ms). N1 amplitude was measured from the baseline to the trough of N1. P1 amplitude was measured from the trough of N1 to the peak of P1. N2 amplitude was measured from the peak of P1 to the trough of N2. Peak times are the times taken to reach the maximum amplitudes of N1, P1 and N2.

2.5. Statistical analysis

All parameters were described by % for categorical variables and by median (Q1 ; Q3) for continuous variables.

Next, due to group matching, the McNemar test for categorical variables and the Wilcoxon signed ranks test for continuous variables were used when appropriate to compare variables in the group with MDE with those in the control group.

Finally, a receiver operating characteristic curve (ROC) was produced for the variables that differed between groups. If the area under the curve was > 0.8 , the Youden index was calculated to determine the threshold value with the higher Youden index, so as to dichotomize

the variables of interest according to this threshold, and to calculate the associated sensitivity and specificity values and their 95% confidence limits.

The significance threshold was set at 5%. Statistical analysis was performed using SAS 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Sample description

The demographic characteristics of the participants are described in Table 1. No difference between the groups in terms of age ($p=0.09$), gender ($p=1$), or alcohol use evaluated with the AUDIT score ($p=0.08$) or in glasses per week ($p=0.58$), but a difference in terms of level of education ($p=0.012$, higher in the control group) was observed. The median duration of the MDE was 225 days (Q1: 120; Q3: 365). Four patients had had no previous MDE, four patients had had one previous episode, three patients had had two previous episodes and three patients had had three or more previous episodes. Of the 14 patients, 13 were receiving antidepressant treatment, with two patients using a combination of two antidepressants. Seven patients were on a Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), six on a Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), one on a tricyclic and one on mirtazapine. Nine patients had a benzodiazepine prescription, two an anti-histamine, three a hypnotic, four antipsychotics and one a mood stabilizer. Additionally, three patients were on non-psychotropic treatments.

[INSERT TABLE 1 ABOUT HERE]

3.2. ERG parameters

Table 2 and Figure 2 summarize all the results for the PERG, fERG and mfERG measurements. Only significant results are included in the following paragraphs.

[INSERT TABLE 2 AND FIGURE 2 ABOUT HERE]

3.3. PERG parameters: N95 and P50

The median (first and third quartile) value of the P50 peak time was 51.1 ms (48.6; 52.2) and 50.2 ms (48.8; 54.9) in MDE and controls groups, respectively. The P50 peak time was increased by approximately 1 ms in patients with MDE ($p=0.005$).

3.4. fERG parameters

3.4.1. Dark-adapted 3.0 fERG

Medians of the a-wave peak time were 16.3 ms (15.8 ; 20.9) and 24.6 ms (24.1 ;25.0) in the MDE and control groups, respectively. The a-wave peak time median was lower of approximately 8 ms in MDE group compared to control group ($p=0.03$).

The b-wave peak time medians were 39.3 ms (38.6 ; 40.8) and 47.1 ms (46.0 ; 47.3) in MDE and control groups, respectively. The b-wave peak time median was decreased by approximately 8 ms in patients with MDE ($p=0.03$). The b-wave amplitude medians were 202.3 μ V (170.3 ; 228.8) and 156.3 μ V (118.8 ; 168.3) in MDE and control groups, respectively. The b-wave amplitude median was higher of approximately 46 μ V in MDE group ($p=0.003$).

3.4.2. Light-adapted 3.0 fERG

The a-wave peak time medians were 14.9 ms (14.9 ; 15.3) and 18.6 ms (18.1 ; 19.5) in MDE and control groups, respectively. The a-wave peak time was decreased by approximately 4 ms in patients with MDE ($p=0.0005$). The median of the a-wave amplitude in the MDE group was $-17.6 \mu\text{V}$ ($-20.0 ; -14.1$) versus $-9.3 \mu\text{V}$ ($-12.5 ; -7.8$) in the control group. The a-wave amplitude was increased by approximately $8 \mu\text{V}$ in patients with MDE ($p=0.001$).

The b-wave peak time medians were 30.0 ms (29.5 ; 30.0) and 36.3 ms (35.4 ; 37.2) in the MDE and control groups, respectively. The b-wave peak time was decreased by approximately 6 ms in patients with MDE ($p= 0.0002$). The median of the b-wave amplitude was $81.8 \mu\text{V}$ (78.5 ; 87.2) and $47.6 \mu\text{V}$ (39.3 ; 50.7) in MDE and control groups, respectively. The b-wave amplitude was increased by approximately $34 \mu\text{V}$ in patients with MDE ($p=0.0005$) (Figure 3).

[INSERT FIGURE 3 ABOUT HERE]

3.4.3. Light-adapted flicker fERG

The b-wave peak time medians were 27.8 ms (27.2 ; 28.3) and 29.9 ms (29.2 ; 30.1) in MDE and control groups. The b-wave peak time was decreased by approximately 2 ms in patients with MDE ($p= 0.0005$).

3.5. mfERG

In ring 2 (2-5°): the median (first and third quartile) value of the P1 amplitude was 409.3 μ V (375.5; 459.0) and 498.3 μ V (460.3; 549.3) in MDE and control groups, respectively. The P1 amplitude was decreased by approximately 90 μ V in patients with MDE ($p=0.005$) (Figure 4).

In ring 3 (10-15°): the median (first and third quartile) value of the N1 peak time was 25.1 ms (24.1; 26.2) and 24.3 ms (23.6; 24.9) in MDE and control groups, respectively. The N1 peak time was increased by approximately 1 ms in patients with MDE ($p=0.010$).

[INSERT FIGURE 4 ABOUT HERE]

3.6. Cut-off values

ROC curves were built to identify the optimal cut-off values of following parameters: P50 peak time, a-wave peak time and b-wave amplitude and peak time of the dark-adapted 3.0 fERG, a- and b-wave amplitude and peak time of the light-adapted 3.0 fERG and b-wave peak time of the light-adapted flicker fERG, and P1 amplitude in ring 2 and N1 peak time in ring 3 of the mfERG.

For the mfERG N1 peak time in ring 3, the area under the curve (AUC) was 0.86. For the dark-adapted 3.0 fERG: the AUC was 0.92 for the a-wave peak time, 0.92 for the b-wave peak time, and 0.85 for the b-wave amplitude. For the light-adapted 3.0 fERG: the AUC was 0.94 for the a-wave peak time, 0.95 for the a-wave amplitude, 1 for the b-wave peak time, and 0.94 for the b-wave amplitude. For the b-wave peak time of the light-adapted flicker fERG, the AUC was 0.93. Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive values and negative predictive values are shown in Table 3.

For the mfERG P1 amplitude in ring 2, the AUC was 0.69 and for the P50 peak time, it was 0.51, with the result that no threshold value was searched.

[INSERT TABLE 3 ABOUT HERE]

4. Discussion

This was the first study to assess whole retina function using PERG, fERG and mfERG according to the ISCEV standardized protocol in patients with unipolar non-seasonal MDE, compared with healthy controls. Firstly, our results indicate delayed retinal signaling in the central retina in patients with MDE. Indeed, in the cone system in mfERG, the N1 peak time in ring 3 was increased by about 1 ms and the P1 amplitude in ring 2 was decreased by about 90 μ V. Moreover, delayed macular function was also apparent on the PERG in the form of an increase of about 1 ms in P50 peak time. Secondly, in the fERG global retina recording we observed hyperactivity of the peripheral retina. In fact, compared with the controls, in the dark-adapted 3.0 we observed a decrease in a- and b-wave peak time of about 8 ms, with an increase in b-wave amplitude of about 46 μ V; in the light-adapted 3.0, a decrease in a- and b-wave peak time of about 4 and 6 ms respectively, with an increase in both wave amplitudes; and in the light-adapted flicker, a decrease of about 2 ms in the b-wave peak time.

In the central retina we found delayed retinal signaling in patients with MDE compared with the controls. mfERG examines the local properties of central retinal cone system function. The mfERG responses were averaged over five retinal regions: $<2^\circ$, 2° - 5° , 5° - 10° , 10° - 15° and $>15^\circ$ (Figure 1). On a mfERG trace, N1 reflects the hyperpolarization of the OFF cone bipolar cells and P1 the depolarization of the ON cone bipolar cells (Holder et al., 2010). Our results thus indicate hyporeactivity to light in the OFF cone bipolar cells and a decrease in the number of ON bipolar cells recruited in the central retina, i.e., a dysfunction of the central retina. This is consistent with our findings with PERG, reflecting the macular function of the retina. There was an increase in P50 peak time of about 1 ms in the MDE group compared with the healthy controls, with no abnormality in the N95 wave. Both P50 and N95 waves originate from the

macular ganglion cells but with a major contribution from the distal retina to the P50 wave (Robson et al., 2018). In the macula, therefore, the photoreceptor and bipolar cell stages have delayed function, whereas the ganglion cell stage appears unaffected. In summary, our results indicate delayed function of the photoreceptor and bipolar cell stages in the central retina. Cones are numerous and densely packed in the central retina. Their number decrease from the center to the retinal periphery (Curcio et al., 1990). They are responsible for color vision, contrast sensitivity and accurate vision (Stewart et al., 2020). In contrast, rods are absent in the fovea and abundant in the periphery (Curcio et al., 1990). Peripheral vision is less precise and less sensitive to contrast but allows for a large visual field (Stewart et al., 2020). Furthermore, in the central retina cones converge almost one-to-one on a single retinal ganglion cell, whereas in the periphery there are many photoreceptors converging to a retinal ganglion cell (Curcio and Allen, 1990), leading to an over-representation of the central retina throughout visual pathways (Horton and Hoyt, 1991). Interestingly, it had already been reported that patients with MDD were more likely to perceive the light in their surroundings as being dimmer than it normally appears. In the same way, people who reported dimness were 4.5 times more likely to report symptoms of MDD (Friberg et al., 2008). We can therefore assume that a slowdown in the central retina might contribute to this impression. The slowdown is also apparent at other levels in MDD. In fact, a slowing-down of thought and a reduction in physical movement are part of the clinical criteria for diagnosis (American Psychiatric Association, 2013). At the cognitive level, people with MDD may experience cognitive deficits in executive function, memory and attention (Rock et al., 2014). As stated above, P50 reflects the macular function of the global retinal layers and we may ask whether this wave could be a marker of physical and cognitive slowdown in MDD.

We also found that MDE has an impact on global retina function recorded with the fERG. On a fERG trace, the a-wave reflects the function of the photoreceptors and the b-wave that of the bipolar cells. In the dark-adapted 3.0, representing the mixed rod/cone system, we observed a decrease in a- and b-wave peak times of about 8 ms, with an increase in b-wave amplitude of about 46 μ V in MDE patients compared with healthy controls. In the light-adapted 3.0, reflecting cone system responses, there was a decrease in a- and b-wave peak times of about 4 and 6 ms respectively, with an increase in both wave amplitudes. There was also a decrease of about 2 ms in the b-wave peak time in the light-adapted flicker, reflecting the function of the cone bipolar cells. Conversely, there was no change in the dark-adapted 0.01 representing the rod system response. In the photoreceptors, therefore, these data suggest hyperreactivity to light mainly in the cones. The number of cones recruited is also increased, whereas there is no change in the number of rods recruited. As regards the bipolar cells, both ON and OFF cone bipolar cells and rod bipolar cells are hyperreactive and the number of cells recruited is increased. In contrast to the central retina, therefore, which is hypoactive, the peripheral retina is hyperactive. We can hypothesize that the peripheral retina compensates for the hypoactivation of the central retina by being hyperactivated. It remains to be determined whether this hyperactivation is related only to MDE or to the treatment, and whether this hyperactivation is functional or not. At a higher cortical level, visual process has also been found to be altered. Indeed, patients with MDD had different contrast sensitivity from controls (Bubl et al., 2009; Fam et al., 2013; Nogueira et al., 2013; Wesner and Tan, 2006). For example, Wesner et al. found that patients with MDD showed enhanced contrast sensitivity in static high frequency (Wesner and Tan, 2006). Bubl et al. showed a highly significant increase in contrast discrimination thresholds in medicated and unmedicated patients with MDD, corresponding to a 15% increase over the mean thresholds of the control group (Bubl et al., 2009); this is consistent with Fam's results, who also found a correlation between greater severity of MDD and poorer contrast discrimination

(Fam et al., 2013). The relationship between low and high visual process during MDD is not currently explained, but interestingly, in addition to retinal function Bubl et al. also assessed visual evoked potential and their results suggest a correlation between retinal and cortical response (Bubl et al., 2015). It can therefore be assumed that the various functional retinal processes may reflect various pathophysiological processes of MDD occurring in the cortex.

Abnormalities of retinal function in patients with MDD have already been reported in some but not all studies. No previous study has used mfERG to investigate central retinal function. However, using PERG-contrast gain, i.e., PERG recorded with stimuli of an increasing level of contrast and then Fourier analyzed, Fam et al. found no difference between 20 patients with moderate to severe MDD and 20 healthy controls matched on age, sex and race (Fam et al., 2013). Their results, like ours, indicate no deterioration in this retinal layer in MDD. Bubl et al. reported conflicting results (Bubl et al., 2010). In fact, they found a significant reduction in contrast gain in 40 patients with MDD, irrespective of medication, compared with 40 healthy matched controls (Bubl et al., 2010). Although our results contradict theirs, both are nevertheless indicative of macular hypofunction of the retina, which we highlighted in the other layers of the retina. In whole retina recording, Hébert et al. (Hébert et al., 2017) also found abnormalities in the cone and mixed rod/cone pathway but with increased cone and mixed rod/cone b-wave peak times and decreased mixed rod/cone a- and b-wave amplitudes in patients with MDD compared with controls (Hébert et al., 2017). Like us, Fam et al. found no deterioration in the scotopic rod fERG (Fam et al., 2013). However, they found no deterioration in the mixed rod/cone pathways and did not assess the cone system (Fam et al., 2013). Fornaro et al. also reported negative findings. They found no difference in the bipolar cells function between 20 outpatients with MDD and matched controls (Fornaro et al., 2011). Demmin et al. found a decrease in photopic negative response between 25 patients with MDD and controls,

suggesting ganglion cell dysfunction, and no dysfunction in photoreceptors and bipolar cells (Demmin et al., 2020). However, there was a difference in retinal function between patients with MDD and those with schizophrenia.

It is crucial to ask why the results are contrasting. When looking at the ERG techniques used in the different studies, a number of methodological differences can be highlighted. First, participant preparation varies across studies. Indeed, to record retinal signals, some studies used DTL electrodes (Bubl et al., 2010; Fam et al., 2013; Hébert et al., 2017), i.e., electrodes placed at the bottom of the conjunctival sac, in direct contact with the cornea, whereas others used skin electrodes (Demmin et al., 2020; Fornaro et al., 2011), which have been shown to provide lower amplitude and higher electrical noise during recording (Fernandes et al., 2016). Similarly, pupils were dilated in some studies (Fam et al., 2013; Fornaro et al., 2011), but not in others (Demmin et al., 2020; Hébert et al., 2017), which influences ERG recordings (Gagné et al., 2010). Moreover, the dark adaptation time before scotopic recording and the light adaptation time before photopic recording vary across studies (Demmin et al., 2020; Fornaro et al., 2011; Hébert et al., 2017). Secondly, retinal stimuli vary across studies. Thus, for recording PERG contrast gain, the studies by Bubl et al. and Fam et al. both used a sequence of 5 checkerboard stimuli with 0.8° check size with contrast-reversing at 12 reverses per second, but with contrast levels of 3.2, 7.3, 16.2, 36 and 80% in Bubl's study versus 7, 21, 42, 56 and 68% in Fam's study. Stimuli for rod system recording in global retinal function recording were either a dim white flash of $0.01 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (Fam et al., 2013; Fornaro et al., 2011) or a green flash of $0.1 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (Hébert et al., 2017), and for the mixed rod/cone system, either a white flash of $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (Fam et al., 2013; Fornaro et al., 2011) or a green flash of $1.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (Hébert et al., 2017). Another study continuously monitored pupil size measurement to dynamically adjust light intensity so that the flash was approximately $0.1 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$, then $1.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ and lastly, $10 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (Demmin et al., 2020). Stimulation also varied for the cone system recording. Stimuli were

either a flash of $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ with a background of $30 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (Fornaro et al., 2011), or 12 white flashes ranging from $0.75 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ to $800 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ with recording at a fixed luminance of $7.5 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ and V_{max} , which is determined by the amplitude at the photopic hill (Hébert et al., 2017), or stimulus with dynamic adaptation of light intensity: a flash of about $4.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ with no background luminance, a $2.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ red stimulus with a 380 Trolands blue background, a $4.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ flash stimulus with a 340 Trolands background and a $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ flickering stimulus (Demmin et al., 2020). The strength of the stimulus, its wavelength and background illumination affect the responses of the different retinal cells and impact the electroretinogram (Frishman, 2018). To conclude, protocols for retinal assessment vary considerably across studies. Firstly, patient preparation differs. Such differences relate to variations in electrodes used, pupil dilation and time to light and dark adaptation. Secondly, the stimuli used differ from one study to another. These differences lead to divergent results, making it difficult to draw comparisons between studies. To overcome these issues we chose to assess retinal function with a standardized, reproducible protocol defined by the ISCEV.

Limitations

This study has some limitations. First, the sample size is limited, but we were able to find statistically significant differences. The size of the study may not have allowed us to reveal other differences due to a lack of power, so recruitment is continuing to confirm the results in a larger population and to follow the evolution of retinal function during MDE. Second, the study has a naturalistic design, so we did not control for pharmacological treatments. Contribution of pharmacological treatments to the outcomes cannot be formally excluded. To our knowledge, very few studies have assessed the impact of medication alone on human ERG. In healthy volunteers, no effect of a single dose of tricyclic antidepressant on the rod pathway

was found (Perossini and Fornaro, 1990), whereas a single dose of agomelatine, a melatonergic antidepressant, induced a slight increase in cone b-wave amplitude and latency within the normal variation of the measure (Fornaro et al., 2014). Twelve weeks of treatment with an SNRI, duloxetine, at a dosage of 60mg/day did not result in any change in the rod and mixed rod/cone response in a group of 20 healthy volunteers (Fornaro et al., 2011). In our study, patients were on antidepressants and on other psychopharmacological treatment. With benzodiazepine, no change in the rods was recorded on the electroretinogram after a single intake of 10 mg of diazepam (Perossini and Fornaro, 1990), whereas 15 mg of oxazepam induced an isolated decrease in rod b-wave peak time with no impact on the cones, the mixed rod/cone system or the PERG (Bartel et al., 1990). However, the pharmacological effect of single-dose intake varies from that of regular treatment or a combination of treatments. Of the 40 patients with MDD included in Bubl's study, half were medicated and half were unmedicated. Both groups showed reduced contrast gain compared with healthy controls (Bubl et al., 2010). The authors assessed the effect of intensity of antidepressant treatment and of its pharmacological classes and found no impact on results. There is nevertheless a need for a better understanding of the impact of medication on ERG.

Third, anxiety disorders are frequent comorbidities of MDD (Fava et al., 2000), and we did not exclude them. Although a previous study reported no significant difference in the dark-adapted fERG b-wave amplitude between patients with Panic Disorder and healthy controls (Castrogiovanni et al., 2001), anxiety disorder cannot be formally excluded as a contributor to the difference observed in the present study.

Finally, it has already been demonstrated that use of substances (Lavoie et al., 2014b) such as cannabis (Lucas et al., 2019; Schwitzer et al., 2018, 2017, 2020) impacts retinal function; for this reason, addictive comorbidities or substance use were exclusion criteria. However, substance use may be associated with MDD (Hasin et al., 2018, Holma et al., 2020;

Hunt et al., 2020; Pacek et al., 2013). Retinal abnormalities in patients with both MDD and substance use disorders therefore remain to be specified. Moreover, tobacco is another substance that might impact retinal function (Gundogan et al., 2007; Varghese et al., 2011), but because of its widespread nature, tobacco use was not an exclusion criterion. There was no difference between the two groups in terms of actual tobacco consumption. Finally, both groups differed in terms of educational level but this was not integrated into the statistical analysis as it has no impact on retinal function.

Perspectives

Our results further indicate that ERG, and especially fERG, could be a relevant tool to enhance diagnosis of MDE. Indeed, of the cut-off values determined with ROC curves to distinguish patients from controls, the b-wave peak times in the dark-adapted ERG have a sensitivity of 91.7% and a specificity of 100%. It is also crucial to distinguish MDEs from other psychiatric disorders. This is especially true for bipolar disorder. In fact, bipolar disorder frequently begins with a major depressive episode and hypomanic episodes may not be noticed (Angst et al., 2011; Solomon et al., 2006). Misdiagnosing a bipolar depressive episode as a unipolar depressive episode leads to inappropriate treatment with a risk of rapid cycling, poorer outcomes, more severe symptoms and impaired psychosocial functioning (Hirschfeld et al., 2003; Nivoli et al., 2011; Solomon et al., 2006). It is therefore critical to be able to distinguish bipolar from unipolar depressive episodes at an early stage. We believe that retinal assessment might be a relevant tool to distinguish psychiatric pathologies. Future studies should explore the differences between the retinal function of patients with unipolar and those with bipolar disorder.

Clinicians also lack objective tools to monitor MDD progression, confirm remission, detect a relapse at an early stage or predict the future effectiveness of treatment. Studies have already suggested that ERG might be relevant for these purposes (Bubl et al., 2012; Fornaro et al., 2011). Further investigation is required to confirm this. Furthermore, there is a need to specify for which treatments the study of the retina can effectively predict the outcome, and to determine the points at which the electroretinographic changes appear. It is crucial in the future to assess whether ERG can be an early marker of relapse. Moreover, it would be interesting to combine ERG markers with other markers. Finally, MDD is a heterogenous disease defined only by clinical symptomatology. It would be relevant in the future to use ERG to try to identify homogeneous patient subgroups based on the underlying pathophysiology.

5. Conclusion

This study was the first to evaluate the global and local properties of retinal function with reproducible standardized PERG, fERG and mfERG according to the ISCEV protocol in patients with MDE compared with healthy controls. Our results indicate abnormalities in the function of the cones system in the central retina, as well as dysfunctions in the photoreceptors and the bipolar cells during the recording of global retinal function. MDD is a common and debilitating disease. The assessment of the functional properties of the retina could be a tool to help in the diagnosis, the choice of treatment, the monitoring of the evolution of the disease and the early detection of relapses. In addition, the advantage is that ERG is a straightforward, non-invasive, no-cost procedure that is quick to perform. The use of a standardized protocol allows for replication. However, there is still a need to interpret the plots. Artificial intelligence has developed over the last few years, though, and in the future, this could be a promising approach for interpreting data and assessing differences in PERG, fERG and mfERG between patients and controls.

Funding :

This study is funded jointly by the Nancy Psychotherapeutic Center, 1 rue du Docteur Archambault, 54520 Laxou, France, and LUCIMED SA, Villers-Le-Bouillet, Belgium. The funders did not influence the design of the study, the collection, management, analysis and interpretation of the data, the writing of the report or the decision to submit the report for publication. They do not have authority over any of these activities.

Author contributions :

All the authors contributed to write the manuscript, concurred with the submission and have approved the final manuscript.

Ethical statement :

The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by Ile de France X's Ethics Committee (protocol number 34-2018) and the trial is registered at clinicaltrials.gov: NCT03685942; September 26, 2018.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03685942>.

Declaration of competing interests: the authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Acknowledgments:

We would like to thank all the patients who kindly participate in this study and all the members who contributed to the LUMIDEP study group : Ambre Leguay, Héloïse Vinsard, Gaëlle Zeck, Clarisse Bugin, Damien Frigi and Jean Drogo. We also thank the ophthalmology staff of Nancy University Hospital for their contribution to this work.

6. References

- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association (Eds.), 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed. ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Angst, J., Azorin, J.-M., Bowden, C.L., Perugi, G., Vieta, E., Gamma, A., Young, A.H., BRIDGE Study Group, 2011. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 791–798. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.87>
- Bach, M., Brigell, M.G., Hawlina, M., Holder, G.E., Johnson, M.A., McCulloch, D.L., Meigen, T., Viswanathan, S., 2013. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 126, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>
- Bartel, P., Blom, M., Robinson, E., Van der Meyden, C., Sommers, D.O., Becker, P., 1990. Effects of chlorpromazine on pattern and flash ERGs and VEPs compared to oxazepam and to placebo in normal subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 77, 330–339. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(90\)90054-h](https://doi.org/10.1016/0168-5597(90)90054-h)
- Baylor, D., 1996. How photons start vision. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 560–565. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.2.560>
- Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Jansen, C., Schwan, R., Laprevote, V., 2020. Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophr. Res.* 219, 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.007>
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A.N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M.E.M., Browne, M.O., Posada-Villa, J., Viana, M.C., Williams, D.R., Kessler, R.C., 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 9, 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Bubl, E., Ebert, D., Kern, E., van Elst, L.T., Bach, M., 2012. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 201, 151–158. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.100560>
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., Tebartz van Elst, L., 2010. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol. Psychiatry* 68, 205–208. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.009>
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Riedel, A., Tebartz van Elst, L., Bach, M., 2015. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265, 343–350. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0573-x>
- Bubl, E., Tebartz Van Elst, L., Gondan, M., Ebert, D., Greenlee, M.W., 2009. Vision in depressive disorder. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 10, 377–384. <https://doi.org/10.1080/15622970701513756>
- Castrogiovanni, P., Pieraccini, F., Iapichino, S., Pacchierotti, C., Bossini, L., Truglia, E., Malpassi, C., Natale, B., 2001. Electroretinogram B-wave amplitude in panic disorder. *CNS Spectr.* 6, 210–213. <https://doi.org/10.1017/s1092852900008580>
- Cosker, E., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., Schwitzer, T., 2020. New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 113, 262–272. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.006>

- Curcio, C.A., Allen, K.A., 1990. Topography of ganglion cells in human retina. *J. Comp. Neurol.* 300, 5–25. <https://doi.org/10.1002/cne.903000103>
- Curcio, C.A., Sloan, K.R., Kalina, R.E., Hendrickson, A.E., 1990. Human photoreceptor topography. *J. Comp. Neurol.* 292, 497–523. <https://doi.org/10.1002/cne.902920402>
- de Souza, C.F., Acosta, M.L., Polkinghorne, P.J., McGhee, C.N.J., Kalloniatis, M., 2013. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. *Clin. Exp. Optom.* 96, 504–507. <https://doi.org/10.1111/cxo.12011>
- Demmin, D.L., Netser, R., Roché, M.W., Thompson, J.L., Silverstein, S.M., 2020. People with current major depression resemble healthy controls on flash Electroretinogram indices associated with impairment in people with stabilized schizophrenia. *Schizophr. Res.* 219, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.024>
- Duman, R.S., Sanacora, G., Krystal, J.H., 2019. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron* 102, 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
- Fam, J., Rush, A.J., Haaland, B., Barbier, S., Luu, C., 2013. Visual contrast sensitivity in major depressive disorder. *J. Psychosom. Res.* 75, 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.03.008>
- Fava, M., Rankin, M.A., Wright, E.C., Alpert, J.E., Nierenberg, A.A., Pava, J., Rosenbaum, J.F., 2000. Anxiety disorders in major depression. *Compr. Psychiatry* 41, 97–102. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(00\)90140-8](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(00)90140-8)
- Fernandes, A.G., Salomão, S.R., Pereira, J.M., Berezovsky, A., 2016. Full-field electroretinogram recorded with skin electrodes in normal adults. *Arq. Bras. Oftalmol.* 79, 390–394. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160110>
- Fornaro, M., Bandini, F., Cestari, L., Cordano, C., Ogliastro, C., Albano, C., De Berardis, D., Martino, M., Escelsior, A., Rocchi, G., Fornaro, P., De Pasquale, C., 2014. Electroretinographic modifications induced by agomelatine: a novel avenue to the understanding of the claimed antidepressant effect of the drug? *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 10, 907–914. <https://doi.org/10.2147/NDT.S63459>
- Fornaro, M., Bandini, F., Ogliastro, C., Cordano, C., Martino, M., Cestari, L., Escelsior, A., Rocchi, G., Colicchio, S., Perugi, G., 2011. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J. Affect. Disord.* 135, 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.013>
- Friberg, T.R., Bremer, R.W., Dickinsen, M., 2008. Diminished perception of light as a symptom of depression: further studies. *J. Affect. Disord.* 108, 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.021>
- Frishman, L.J., 2018. Chapter 9. Electrogenesis of the electroretinogram., in: *Ryan's Retina*. Elsevier, Edinburgh ; New York.
- Gagné, A.-M., Lavoie, J., Lavoie, M.-P., Sasseville, A., Charron, M.-C., Hébert, M., 2010. Assessing the impact of non-dilating the eye on full-field electroretinogram and standard flash response. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 121, 167–175. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9242-1>
- Gastinger, M.J., Tian, N., Horvath, T., Marshak, D.W., 2006. Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr. Eye Res.* 31, 655–667. <https://doi.org/10.1080/02713680600776119>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond. Engl.* 392, 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

- Gundogan, F.C., Erdurman, C., Durukan, A.H., Sobaci, G., Bayraktar, M.Z., 2007. Acute effects of cigarette smoking on multifocal electroretinogram. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 35, 32–37. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01384.x>
- Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 32, 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Hamon, M., Blier, P., 2013. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 45, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Hasin, D.S., Sarvet, A.L., Meyers, J.L., Saha, T.D., Ruan, W.J., Stohl, M., Grant, B.F., 2018. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 75, 336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
- Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Gagné, A.-M., Maziade, M., 2017. Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 75, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.12.002>
- Hirschfeld, R.M.A., Lewis, L., Vornik, L.A., 2003. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 161–174.
- Hoffmann, M.B., Bach, M., Kondo, M., Li, S., Walker, S., Holopigian, K., Viswanathan, S., Robson, A.G., 2021. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 142, 5–16. <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09812-w>
- Holder, G.E., Celesia, G.G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R.G., 2010. International Federation of Clinical Neurophysiology: Recommendations for visual system testing. *Clin. Neurophysiol.* 121, 1393–1409. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.010>
- Holma, M., Holma, I., Isometsä, E., 2020. Comorbid alcohol use disorder in psychiatric MDD patients: A five-year prospective study. *J. Affect. Disord.* 267, 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.024>
- Hood, D.C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J.S., Marmor, M.F., McCulloch, D.L., Palmowski-Wolfe, A.M., International Society For Clinical Electrophysiology of Vision, 2012. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 124, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8>
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., Wong, R.O.L., 2014. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 42, 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>
- Horton, J.C., Hoyt, W.F., 1991. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 109, 816–824. <https://doi.org/10.1001/archophth.1991.01080060080030>
- Hunt, G.E., Malhi, G.S., Lai, H.M.X., Cleary, M., 2020. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990-2019: Systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 266, 288–304. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.141>
- IsHak, W.W., Greenberg, J.M., Balayan, K., Kapitanski, N., Jeffrey, J., Fathy, H., Fakhry, H., Rapaport, M.H., 2011. Quality of life: the ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harv. Rev. Psychiatry* 19, 229–239. <https://doi.org/10.3109/10673229.2011.614099>

- Lavoie, J., Illiano, P., Sotnikova, T.D., Gainetdinov, R.R., Beaulieu, J.-M., Hébert, M., 2014a. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 75, 479–486. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.024>
- Lavoie, J., Maziade, M., Hébert, M., 2014b. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 48, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.020>
- London, A., Benhar, I., Schwartz, M., 2013. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>
- Lucas, A., Thirion, A., Schwan, R., Krieg, J., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., Schwitzer, T., 2019. Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 89, 335–340. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.002>
- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. *Lancet Lond. Engl.* 392, 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Markkula, N., Härkänen, T., Nieminen, T., Peña, S., Mattila, A.K., Koskinen, S., Saarni, S.I., Suvisaari, J., 2016. Prognosis of depressive disorders in the general population- results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *J. Affect. Disord.* 190, 687–696. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.043>
- McCulloch, D.L., Marmor, M.F., Brigell, M.G., Hamilton, R., Holder, G.E., Tzekov, R., Bach, M., 2015. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 130, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.
- Niciu, M.J., Ionescu, D.F., Richards, E.M., Zarate, C.A., 2014. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 121, 907–924. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1130-x>
- Nivoli, A.M.A., Colom, F., Murru, A., Pacchiarotti, I., Castro-Loli, P., González-Pinto, A., Fountoulakis, K.N., Vieta, E., 2011. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 129, 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.018>
- Nogueira, R.M.T.B.L., Espínola, E.L., Lacerda, A.M., Santos, N.A., 2013. Mesopic Visual Contrast Sensitivity in Patients with Major Depression. *Open J. Depress.* 02, 82–86. <https://doi.org/10.4236/ojd.2013.24014>
- O’Rahilly, R., Müller, F., 1994. Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found. Symp.* 181, 70–82; discussion 82–89. <https://doi.org/10.1002/9780470514559.ch5>
- Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D.C., Schatzberg, A.F., 2016. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Pacek, L.R., Martins, S.S., Crum, R.M., 2013. The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major depressive disorder: results from a national sample. *J. Affect. Disord.* 148, 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.059>
- Perossini, M., Fornaro, P., 1990. Electroretinographic effects induced in humans by psychopharmacologic agents. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 75, 1–6. <https://doi.org/10.1007/BF00142587>

- Robson, A.G., Nilsson, J., Li, S., Jalali, S., Fulton, A.B., Tormene, A.P., Holder, G.E., Brodie, S.E., 2018. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 136, 1–26. <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9621-y>
- Rock, P.L., Roiser, J.P., Riedel, W.J., Blackwell, A.D., 2014. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 44, 2029–2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Schwitzer, T., Henrion, M.-L., Sarre, D., Albuissou, E., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Schwan, R., Laprevote, V., 2020. Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users: The relevance of the multifocal electroretinogram. *Schizophr. Res.* 219, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.013>
- Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R., Laprevote, V., 2015. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 70, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.003>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Albuissou, E., Giersch, A., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2017. Association Between Regular Cannabis Use and Ganglion Cell Dysfunction. *JAMA Ophthalmol.* 135, 54–60. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4761>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Albuissou, E., Laprevote, V., 2018. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *J. Psychiatr. Res.* 103, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.04.021>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Lalanne, L., Giersch, A., Laprevote, V., 2019. Cannabis use and human retina: The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 106, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.001>
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Silverstein, S.M., Rosen, R., 2015. Schizophrenia and the eye. *Schizophr. Res. Cogn.* 2, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.03.004>
- Sivertsen, H., Bjørkløf, G.H., Engedal, K., Selbæk, G., Helvik, A.-S., 2015. Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 40, 311–339. <https://doi.org/10.1159/000437299>
- Solomon, D.A., Leon, A.C., Maser, J.D., Truman, C.J., Coryell, W., Endicott, J., Teres, J.J., Keller, M.B., 2006. Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J. Clin. Psychiatry* 67, 434–442. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0315>
- Stewart, E.E.M., Valsecchi, M., Schütz, A.C., 2020. A review of interactions between peripheral and foveal vision. *J. Vis.* 20. <https://doi.org/10.1167/jov.20.12.2>
- Varghese, S.B., Reid, J.C., Hartmann, E.E., Keyser, K.T., 2011. The effects of nicotine on the human electroretinogram. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 9445–9451. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7874>
- Wesner, M.F., Tan, J., 2006. Contrast sensitivity in seasonal and nonseasonal depression. *J. Affect. Disord.* 95, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.03.028>
- Wiechmann, A.F., Sherry, D.M., 2013. Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 300, 211–242. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405210-9.00006-0>

- Witkovsky, P., 2004. Dopamine and retinal function. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 108, 17–40.
- Wu, S.M., Maple, B.R., 1998. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Res.* 38, 1371–1384.

Figures and tables

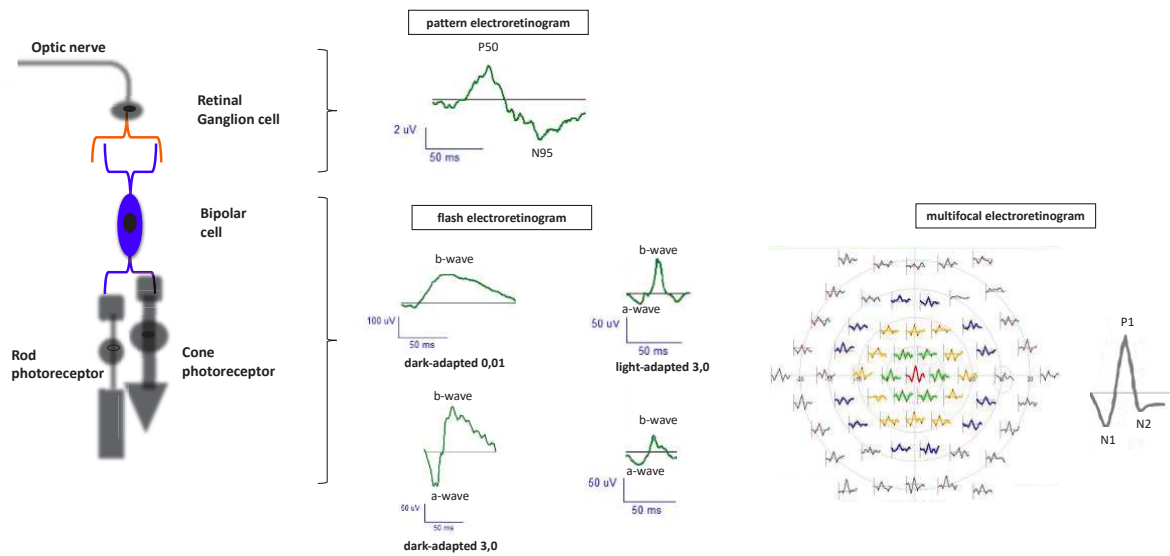


Figure 1. Schematic representation of the retina and electroretinogram (ERG) traces

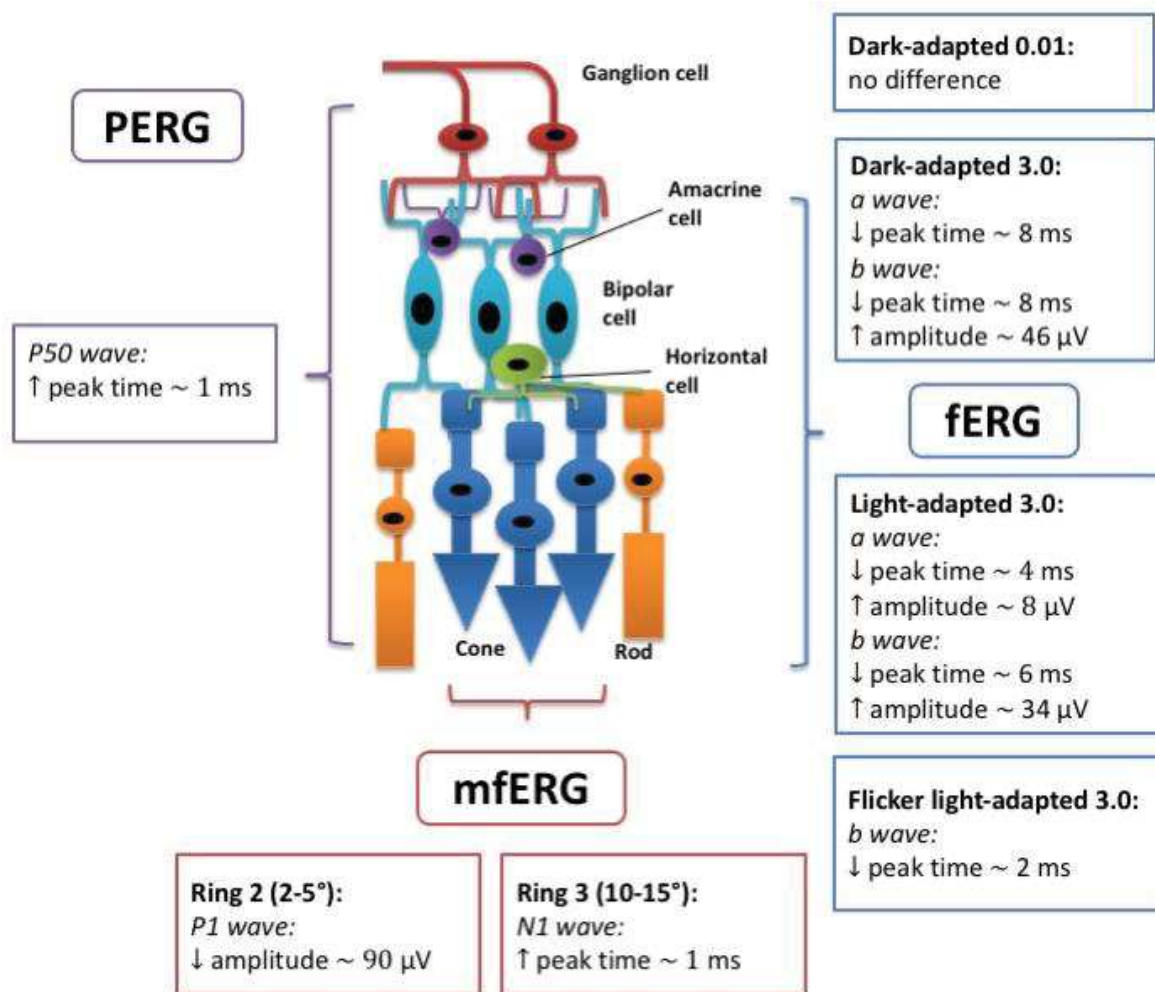


Figure 2. Schematic representation of the retina and summary of our results

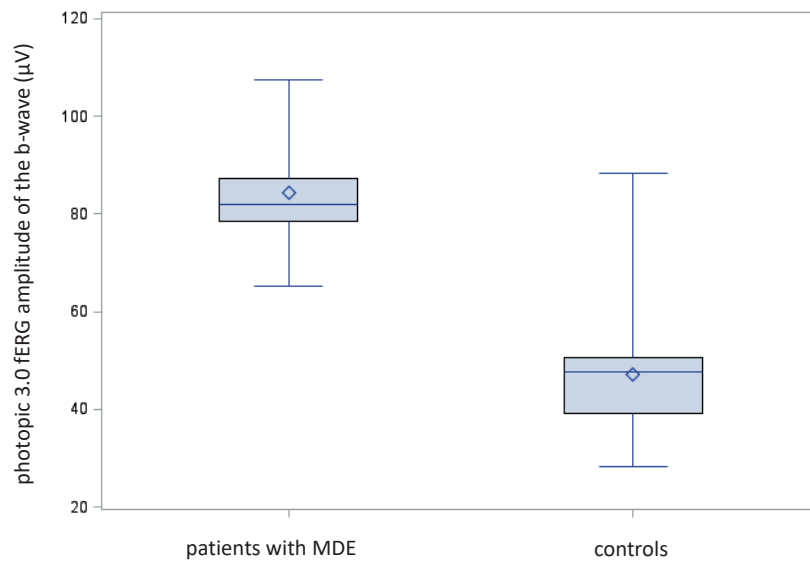


Figure 3. Box plot of photopic 3.0 flash electroretinogram (fERG) b-wave amplitude (μV) for patient with MDE and controls. Patients with MDE exhibit increased amplitude and the difference between groups is significant ($p=0.0005$: Wilcoxon signed rank test on Matched Samples)

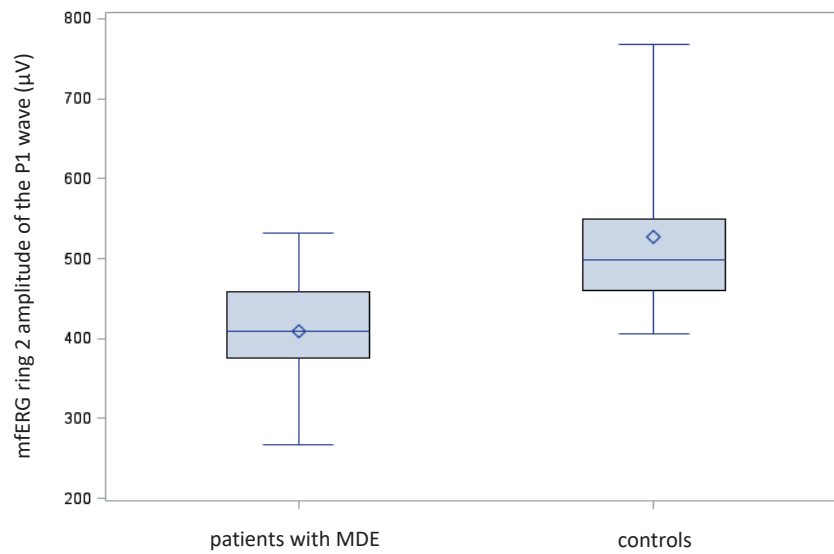


Figure 4. Box plot of ring 2 multi focal electroretinogram (mfERG) P1 wave amplitude (μV) for patient with MDE and controls. Patients with MDE exhibit decreased amplitude and the difference between groups is significant ($p=0.005$: Wilcoxon signed rank test on Matched Samples)

Table 1. demographic characteristics (%/median, 1st and 3rd quartiles)

		Patients with MDE (n=14)	Controls (n=14)	p-value
Gender	(% male/female)	42.9/57.1	42.9/57.1	1
Age (years)		32.5 [30 ; 40]	32.5 [28 ; 35]	0.09
Education (years)		14 [12 ; 15]	15 [14 ; 16]	0.012
AUDIT		4 [2; 11]	2.5 [1 ; 4]	0.08
Alcohol use	(glass/week)	1.5 [0 ; 5]	1.5 [0 ; 4]	0.58
Tobacco use	(cigarettes/day)	6 [0 ; 15]	6 [0 ; 17]	0.35
Tobacco use (pack-year) ^a		1.3 [0 ; 7.5]	9.8 [4.6; 18.4]	0.06
Fagerström test		1.5 [0; 5]	5.0 [3.5; 8.5]	0.63
MARDS score		27.5 [18 ; 34]	-	-
MADRS self-assessment score		13 [11.5 ; 18.5]	-	-
Hamilton		14 [12 ; 16]	-	-

McNemar test for categorial variables and Wilcoxon signed ranks test for continuous variables (matched sample)

^a data available for the 8 smoker participants in the control group

Table 2. Electroretinogram (ERG) parameters of the participants.

	MDD patients (n= 14)	Controls (n=14)	p-value^a
	Median (Q1; Q3)	Median (Q1; Q3)	
Pattern electroretinogram (PERG)			
P50 peak Time (ms)^c	51.1 (48.6 ; 52.2)	50.2 (48.8. 54.9)	0.005
P50 Amplitude (μV) ^c	2.2 (1.7 ; 2.5)	2.9 (2.3 ; 3.3)	0.583
N95 peak time (ms) ^c	95.9 (91.8 ;99.2)	92.7 (87.6 ; 97.5)	0.301
N95 amplitude (μV) ^c	-3.1 (-3.7 ; -2.6)	-2.0 (-2.9 ; 1.2)	0.147
Flash electroretinogram (fERG)			
<i>- Dark-adapted 0.01 ERG</i>			
b-wave peak time (ms) ^b	76.9 (68.5 ; 82.6)	79.5 (78.5 ; 84.4)	0.339
b-wave amplitude (μV) ^b	122.0 (103.3 ; 143.5)	118.5 (100.3 ; 139.0)	0.735
<i>- Dark-adapted 3.0 ERG</i>			
a-wave peak time (ms)^c	16.3 (15.8 ; 20.9)	24.6 (24.1 ;25.0)	0.033
a-wave amplitude (μV) ^c	-126.5 (-136.5 ; -86.5)	-82.6 (-104.5 ; -66.8)	0.233
b-wave peak time (ms)^c	39.3 (38.6 ; 40.8)	47.1 (46.0 ; 47.3)	0.033
b-wave amplitude (μV)^c	202.3 (170.3 ; 228.8)	156.3 (118.8 ; 168.3)	0.003
<i>- Light-adapted 3.0 ERG</i>			
a-wave peak time (ms)^b	14.9 (14.9 ; 15.3)	18.6 (18.1 ; 19.5)	0.0005
a-wave amplitude (μV)^b	-17.6 (-20.0 ; -14.1)	-9.3 (-12.5 ; -7.8)	0.001
b-wave peak time (ms)^b	30.0 (29.5 ; 30.0)	36.3 (35.4 ; 37.2)	0.0002
b-wave amplitude (μV)^b	81.8 (78.5 ; 87.2)	47.6 (39.3 ; 50.7)	0.0005
<i>- Light-adapted Flicker 3.0</i>			
a-wave peak time (ms) ^c	14.6 (14.2 ; 17.0)	15.9 (15.3 ; 17.0)	0.378
a-wave amplitude (μV) ^c	-36.9 (-45.6 ; -29.8)	-40.3 (-56.6 ; -27.5)	0.569
b-wave peak time (ms)^c	27.8 (27.2 ; 28.3)	29.9 (29.2 ; 30.1)	0.0005
b-wave amplitude (μV) ^c	69.9 (50.8 ; 89.9)	59.3 (44.7 ; 78.8)	0.151

Table 2. Electroretinogram (ERG) parameters of the participants (continued).

	MDE Patients (n=14)	Controls (n=14)	p-value ^a
	Median (Q1; Q3)	Median (Q1; Q3)	
Multifocal electroretinogram (mfERG)			
<i>< 2°(ring 1)</i>			
N1 amplitude (μV) ^c	-432.8 (-534.5 ; -331.3)	-574.5 (-761.0 ; -425.5)	0.23
N1 peak time (ms) ^c	25.9 (24.9 ; 28.4)	27.4 (25.5 ; 28.5)	0.27
P1 amplitude (μV) ^c	867.0 (704.0 ; 1.066.5)	978.5 (780.5 ; 1.175.5)	0.30
P1 peak time (ms) ^c	50.3 (48.4 ; 51.0)	51.1 (49.7 ; 53.1)	0.18
N2 amplitude (μV) ^c	-896.0 (-973.8 ; -730.8)	-964.8 (-1.140.0 ; -705.5)	0.47
N2 peak time (ms) ^c	72.6 (70.6 ; 73.0)	72.4 (71.2 ; 74.3)	0.20
<i>2-5°(ring 2)</i>			
N1 amplitude (μV) ^c	-185.8 (-260.5 ; -159.5)	-240.0 (-301.8 ; -215.0)	0.09
N1 peak time (ms) ^c	26.0 (25.3 ; 28.1)	25.7 (24.4 ; 27.0)	0.29
P1 amplitude (μV) ^c	409.3 (375.5 ; 459.0)	498.3 (460.3 ; 549.3)	0.005
P1 peak time (ms) ^c	45.8 (45.4 ; 46.9)	45.7 (44.4 ; 46.5)	0.21
N2 amplitude (μV) ^c	-399.5 (-424.0 ; -266.3)	-424.3 (-457.8 ; -351.8)	0.85
N2 peak time (ms) ^c	66.4 (64.6 ; 69.5)	68.1 (66.1 ; 72.2)	0.52
<i>5-10°(ring 3)</i>			
N1 amplitude (μV) ^c	-184.8 (-216.9 ; -138.7)	-223.5 (-245.3 ; -192.3)	0.23
N1 peak time (ms) ^c	25.1 (24.1 ; 26.2)	24.3 (23.6 ; 24.9)	0.01
P1 amplitude (μV) ^c	345.8 (300.6 ; 368.8)	389.8 (337.5 ; 445.0)	0.11
P1 peak time (ms) ^c	42.7 (42.1 ; 44.0)	43.3 (42.6 ; 43.8)	0.85
N2 amplitude (μV) ^c	-314.8 (-373.5 ; -274.2)	-340.0 (-367.8 ; -289.5)	0.38
N2 peak time (ms) ^c	61.5 (61.0 ; 66.2)	62.2 (61.4 ; 65.7)	0.79
<i>10-15° (ring 4)</i>			
N1 amplitude (μV) ^c	-162.8 (-204.3 ; -111.5)	-166.5 (-196.5 ; -141.5)	0.23
N1 peak time (ms) ^c	25.2 (24.1 ; 26.0)	24.3 (23.6 ; 25.4)	0.21
P1 amplitude (μV) ^c	349.5 (336.3 ; 393.5)	356.8 (300.3 ; 413.3)	0.85
P1 peak time (ms) ^c	43.2 (42.1 ; 44.5)	42.8 (42.3 ; 43.7)	0.63
N2 amplitude (μV) ^c	-308.0 (-358.8 ; -273.5)	-307.5 (-383.8 ; -261.0)	1.00
N2 peak time (ms) ^c	61.5 (60.4 ; 66.3)	60.9 (60.1 ; 62.4)	0.13
<i>> 15°(ring 5)</i>			
N1 amplitude (μV) ^c	-166.0 (-204.8 ; -154.8)	-143.5 (-190.0 ; -111.3)	0.30
N1 peak time (ms) ^c	24.8 (23.6 ; 25.1)	24.3 (24.1 ; 24.8)	0.91
P1 amplitude (μV) ^c	350.0 (317.3 ; 420.0)	348.3 (304.3 ; 395.8)	0.73
P1 peak time (ms) ^c	42.7 (42.0 ; 43.6)	42.4 (42.1 ; 42.9)	0.81
N2 amplitude (μV) ^c	-305.8 (-340.3 ; -289.3)	-306.8 (-359.0 ; -285.8)	0.86
N2 peak time (ms) ^c	61.1 (60.1 ; 62.8)	60.4 (59.9 ; 61.8)	0.37

Variable represented as median, 1st and 3rd quartiles^a Wilcoxon Signed Rank Test for continuous variables; ^b data missing for 1 participant; ^c data missing for 2 participants

Table 3. Cut-off value to discriminate controls and patients with MDE.

	Cut-off value	Sensibility	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
<i>dark-adapted 3.0 fERG</i>					
<i>a-wave peak time</i>	21.534 ms	83.3% [68.4%-98.2%]	100% [100%-100%]	100% [100%-100%]	85.7% [71.7%-99.7%]
<i>b-wave peak time</i>	41.503 ms	91.7% [80.6%-100%]	100% [100%-100%]	100% [100%-100%]	92.0% [81.1%-100%]
<i>b-wave amplitude</i>	172.958 μ V	75% [57.7%-92.3%]	83.3% [68.4%-98.2%]	81.8% [66.4%-97.2%]	76.9% [60%-93.8%]
<i>light-adapted 3.0 fERG</i>					
<i>a-wave peak time</i>	15.799 ms	84.6% [70.2%-99.0%]	92.3% [81.6%-100%]	91.7% [80.7%-100%]	85.7% [71.7%-99.7%]
<i>a-wave amplitude</i>	-13.350 μ V	76.9% [60.0%-93.8%]	100% [100%-100%]	100% [100%-100%]	81.2% [65.6%-96.8%]
<i>b-wave peak time</i>	32.598 ms	76.9% [60.0%-93.8%]	100% [100%-100%]	100% [100%-100%]	81.2% [65.6%-96.8%]
<i>b-wave amplitude</i>	65.352 μ V	92.3% [81.6%-100%]	92.3% [81.6%-100%]	92.3% [81.6%-100%]	92.3% [81.6%-100%]
<i>light-adapted flicker fERG</i>					
<i>b-wave peak time</i>	28.300 ms	91.7% [80.7%-100%]	100% [100%-100%]	100% [100%-100%]	92.3% [81.6%-100%]
<i>MERG</i>					
<i>ring 3 N1 peak time</i>	425.895 ms	58.3% [38.6%-78.0%]	91.7% [80.7%-100%]	87.5% [74.3%-100%]	68.7% [50.1%-87.3%]

Cinquième partie :

Discussion générale et perspectives

1. Synthèse des résultats

Notre étude met en évidence des dysfonctions rétinienne centrales et périphériques durant un épisode dépressif caractérisé. Concernant l'étude de la fonction rétinienne centrale, la présente étude est la première à avoir utilisé la technique du mfERG durant un épisode dépressif caractérisé. Cette technique permet l'étude du système des cônes de la fonction centrale de la rétine. Les patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé présentaient, dans l'anneau 2, une diminution de l'amplitude de l'onde P1 d'environ 90 μ V et, dans l'anneau 3, une augmentation de la latence de l'onde N1 d'environ 1 ms comparativement aux contrôles, suggérant un hypofonctionnement des cônes centraux. Cet hypofonctionnement était également apparent au PERG, qui évalue la fonction maculaire rétinienne. Les patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé présentaient une augmentation de la latence de l'onde P50 d'environ 1 ms comparativement aux témoins. Au contraire, l'étude du fonctionnement global de la rétine à l'aide du fERG a montré une hyperréactivité à la lumière de la rétine périphérique. En effet, les patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé présentaient comparativement aux témoins : lors de l'enregistrement scotopique 3.0 une diminution des latences des ondes a et b d'environ 8 ms et une augmentation de l'amplitude de l'onde b d'environ 46 μ V ; lors de l'enregistrement photopique 3.0 une diminution de la latence des ondes a et b de respectivement environ 4 et 6 ms et une augmentation de l'amplitude de ces ondes ; lors de l'enregistrement Flicker 3.0 une diminution de la latence d'environ 2 ms de l'onde b. Ces résultats sont représentés dans la Figure 15.

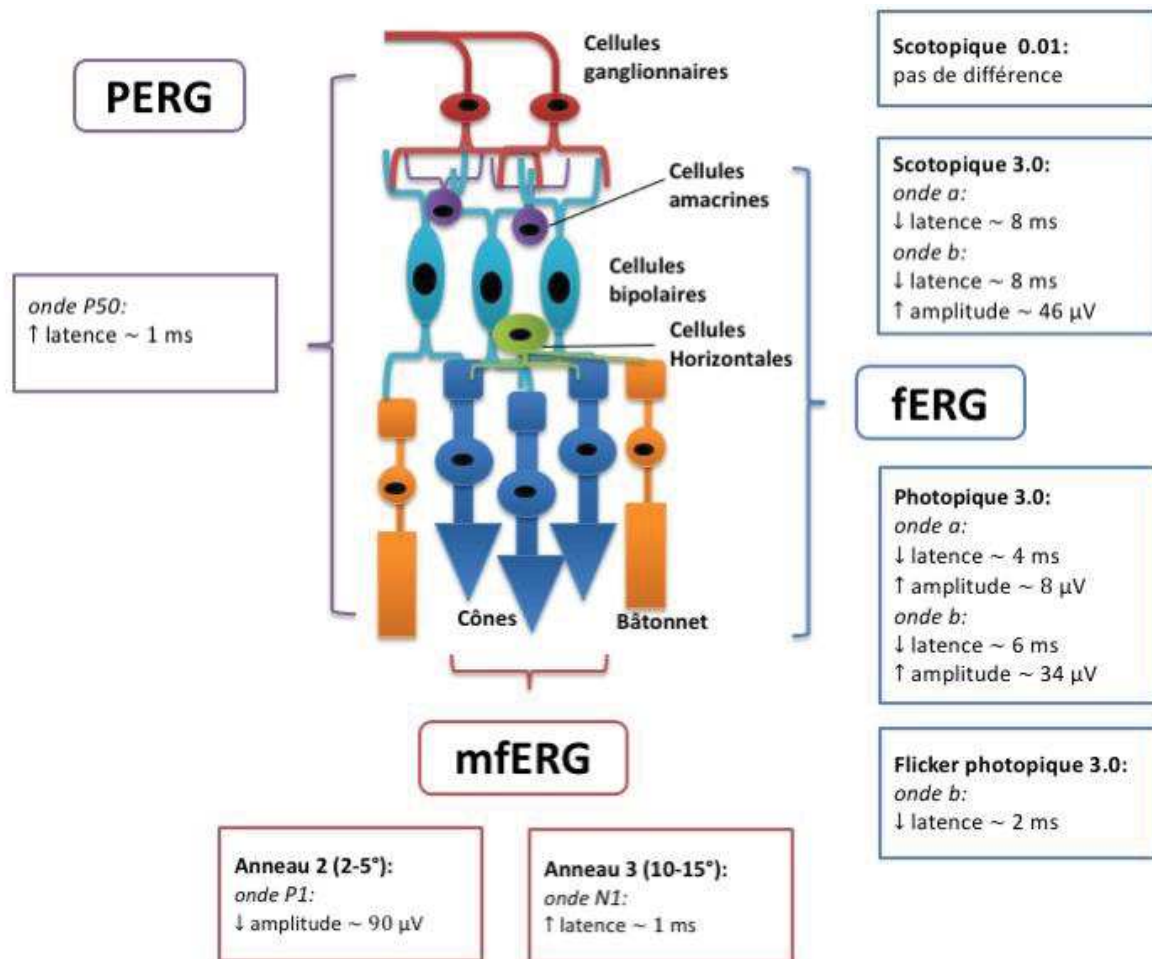


Figure 15 : Résumé des résultats de notre étude. Anomalies présentées par les patients comparativement aux témoins. (PERG : électrorétinogramme pattern, fERG : électrorétinogramme flash, mfERG : électrorétinogramme multifocal.).

2. Comparaison des résultats avec ceux de la littérature

Des anomalies de la fonction rétinienne ont déjà été observées au cours du trouble dépressif caractérisé (255,266,270,272,280). Cependant, aucune étude n'a exploré conjointement tous les étages réiniens, ni utilisé le mfERG.

Une étude a utilisé le protocole de l'ISCEV pour étudier le fonctionnement des photorécepteurs et des cellules bipolaires. Ainsi, Fam et al. ont comparé les séquences scotopiques 0.01 et 3.0 du fERG de 20 patients présentant un trouble dépressif caractérisé à celles de témoins appariés sur l'âge et le sexe (269). Nos résultats concordent pour l'enregistrement scotopique 0.01, indiquant une absence de différence entre les patients et les témoins. Cependant, Fam et al. n'ont pas mis en évidence de différence lors du scotopique 3.0, tandis que nous avons observé une augmentation de l'amplitude de l'onde b et une diminution des latences des ondes a et b. Nous pouvons formuler plusieurs hypothèses expliquant ces divergences de résultats. Tout d'abord, l'âge des patients est plus élevé dans l'étude de Fam et al. que dans la nôtre. Lors de l'interprétation de nos résultats, nous avons fait l'hypothèse que la rétine périphérique pourrait compenser l'hypofonctionnement central observé lors de l'enregistrement du PERG et du mfERG. Des changements électrorétinographiques ont été observés avec l'avancée en âge, principalement une diminution d'amplitude et une augmentation de la latence (283). Nous pouvons formuler l'hypothèse que ce processus de compensation pourrait être moins effectif avec l'âge chez les patients présentant un trouble dépressif caractérisé. Nous pouvons également soulever la question de la consommation tabagique. En effet, cette information n'est pas notée dans l'étude de Fam et al.. Cependant, une étude menée par notre groupe chez les usagers de tabac n'a pas mis en évidence de différence

dans les séquences de fERG étudiées (24). Aussi, nous ne pouvons retenir cette hypothèse. Enfin, nous pouvons nous questionner sur les différences entre études concernant les caractéristiques cliniques des patients, outre l'âge. Dans l'étude de Fam et al., les caractéristiques psychotiques sont un critère d'exclusion. Ce n'est pas le cas dans notre étude, bien que les patients inclus dans l'analyse n'en présentent pas. La durée de la maladie n'est pas connue dans l'étude de Fam et al.. Cependant, la durée moyenne de traitement antidépresseur est de 18,4 semaines, suggérant une durée du trouble d'au moins cette durée. Dans notre étude, la durée médiane d'évolution du trouble est de 225,0 jours (Q1: 120,0 ; Q3:365,0) soit 32 semaines. Nous pouvons donc nous demander si la durée d'évolution du trouble a pu influencer sur les résultats. Par ailleurs, nous n'avons pas relevé le caractère de résistance au traitement du trouble, très certainement présenté par certains patients comme le suggère la durée d'évolution du trouble. Ainsi, les facteurs pouvant expliquer les différences entre nos résultats et ceux de Fam et al. sont l'âge des patients, la durée de l'évolution du trouble et les caractéristiques cliniques du trouble. Les futures études dans le trouble dépressif caractérisé devront clarifier l'impact sur les anomalies électrorétinographiques de l'âge des patients, de la durée d'évolution du trouble, du caractère de résistance au traitement ainsi que de la présence de caractéristiques psychotiques. Elles devront également prendre en compte la consommation de tabac et d'alcool, ces facteurs pouvant influencer sur le fonctionnement de certaines cellules rétinienne (22,24,284,285).

D'autres études ont également étudié le fonctionnement des photorécepteurs et des cellules bipolaires dans le trouble dépressif caractérisé, mais avec d'autres protocoles que ceux proposés par l'ISCEV.

Ainsi, dans une étude réalisée auprès de 100 patients présentant un trouble dépressif caractérisé et 100 témoins appariés, Hébert et al. ont mis en évidence des anomalies de

fonctionnement des photorécepteurs et des cellules bipolaires (270). Cependant, leurs résultats indiquent dans le système des cônes une augmentation de la latence de l'onde b et dans la réponse mixte cônes/bâtonnets une diminution de l'amplitude des ondes a et b et une augmentation de la latence de l'onde b chez les patients. Il est difficile de comparer ces résultats à ceux de notre étude. En effet, les techniques utilisées pour l'enregistrement du fonctionnement rétinien diffèrent. Tout d'abord, les pupilles n'étaient pas dilatées lors de l'enregistrement. Ensuite, les stimulations utilisées étaient différentes. Les auteurs ont étudié la réponse cellulaire à une intensité fixe ainsi qu'à l'intensité permettant d'obtenir la réponse cellulaire maximale : lorsque l'intensité du stimulus augmente, l'amplitude de la réponse cellulaire augmente jusqu'à atteindre un maximum, puis elle décroît (Figure 16). Ces données permettent de former une courbe intensité-réponse. L'intensité permettant d'obtenir l'amplitude maximale est appelée V_{max} . Pour étudier la réponse du système des cônes, Hébert et al. ont réalisé une courbe intensité-réponse avec des flashes d'intensité de 0,75 à 800 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$. La comparaison entre patients et témoins a été réalisée à intensité fixe de 7,5 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$ ainsi qu'à V_{max} . Au contraire, dans notre étude, le système des cônes a été étudié avec des flashes d'une intensité de 3 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$ (Figure 16). De même, pour l'étude du système des bâtonnets, Hébert et al. ont utilisé des flashes verts d'une intensité de 0,1 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$ pour la réponse pure des bâtonnets et de 1,0 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$ pour le système mixte bâtonnets/cônes, tandis que nous avons utilisé des flashes blancs de respectivement 0,01 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$ et 3,0 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$. L'intensité du stimulus et sa longueur d'onde ont une incidence sur les réponses des cellules rétiniennes et donc sur l'électrorétinogramme (286). Ainsi, les différences de protocoles utilisés peuvent expliquer les divergences entre nos résultats et ceux d'Hébert et al.

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 16 : Courbe intensité-réponse de l'étude d'Hébert et al. (2017) pour l'étude du système des cônes. Les auteurs ont étudié la réponse du système des cônes à l'intensité fixe de $7,5 \text{ c.m}^2.\text{s}^{-1}$ (flèche bleue) ainsi qu'à V_{max} (*). L'intensité du flash utilisé dans notre étude est représentée par la flèche verte. Tiré et modifié de (270).

Fornaro et al. et Demmin et al. n'ont pas mis en évidence de différence de fonctionnement des photorécepteurs et des cellules bipolaires entre les patients présentant un trouble dépressif caractérisé et des témoins (272,273). Pour l'étude de Fornaro et al., nous pouvons faire la même hypothèse que pour l'étude de Fam et al. concernant l'âge des patients, plus élevé que dans notre étude, pour expliquer la divergence des résultats. Cependant, des différences existent dans la réalisation de l'évaluation rétinienne. En effet, dans ces deux études des électrodes cutanées ont été utilisées. Cela conduit à l'enregistrement de réponses de plus faible amplitude et avec un bruit plus important. Il se peut donc que l'utilisation d'électrodes cutanées n'ait pas permis la détection de différence de fonctionnement rétinien et explique les divergences de résultats avec notre étude. De plus, dans l'étude de Demmin et al., les pupilles

n'étaient pas dilatées, le temps d'adaptation à l'obscurité était de 10 minutes contre 20 minutes dans le protocole de l'ISCEV et l'intensité et la couleur des flashes différaient également de ce protocole. Au total, toutes ces différences méthodologiques expliquent les divergences de résultats entre études. Aussi, il apparaît nécessaire que les futures études utilisent des protocoles reproductibles et standardisés comme celui décrit par l'ISCEV.

Concernant l'étude des cellules ganglionnaires, nous n'avons pas mis en évidence de différence de fonctionnement entre les patients et les témoins. Au contraire, Bubl et al., ont mis en évidence avec l'utilisation de la technique du gain de contraste au PERG une diminution du gain de contraste chez les patients avec trouble dépressif caractérisé comparativement aux témoins (266). Cette technique consiste à utiliser plusieurs séries de stimuli successifs. La taille et la vitesse de renversement des damiers restent constantes, mais le niveau de contraste augmente. Une fois le signal enregistré, une analyse de Fourier est réalisée pour calculer l'amplitude des tracés. Les amplitudes sont reportées dans un modèle représentant l'amplitude en fonction du niveau de contraste. La pente de la droite formée représente le gain de contraste (Figure 17). Fam et al., utilisant la même technique de gain de contraste au PERG, n'ont pas mis en évidence de différences entre patients et témoins (269). Cependant, les intensités de contrastes utilisées étaient différentes de celles de l'étude de Bubl et al.. Cela souligne à nouveau l'importance du protocole utilisé pour étudier le fonctionnement rétinien. Demmin et al. ont également observé des anomalies de fonctionnement des cellules ganglionnaires chez les patients avec trouble dépressif caractérisé en analysant la réponse photopique négative (en anglais « *photopic negative response* »). Elle est enregistrée en condition photopique durant le fERG. Il s'agit d'une onde négative située après l'onde b (Figure 18). L'ISCEV a décrit des standards pour sa réalisation (287). Il est possible que la taille de l'échantillon de notre étude n'ait pas permis la mise en évidence de différences de fonctionnement des cellules

ganglionnaires entre les groupes. Notre étude se poursuit et des analyses ultérieures avec un plus grand nombre de sujets devront déterminer l'impact du trouble dépressif caractérisé sur le fonctionnement des cellules ganglionnaires.

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 17 : Technique utilisée par Bubl et al. À gauche : enregistrement du gain de contraste. À droite : droite représentant l'amplitude du PERG en fonction du contraste. La pente de la droite représente le gain de contraste. Tiré et modifié de (266).

Image retirée car protégée par le droit d'auteur

Figure 18 : Réponse photopique négative (PhNR). Tiré et modifié de (287).

3. Influence de la pharmacothérapie

La possible participation des traitements dont bénéficient les patients aux anomalies électrophysiologiques observées reste à déterminer. Nous pouvons tout d'abord nous demander quelle est la biodisponibilité des traitements dans la rétine. En effet, l'œil est protégé par plusieurs barrières anatomiques et physiologiques, qui régulent le milieu des tissus intra oculaires afin de maintenir leurs fonctions physiologiques et de les protéger des agents extérieurs (288). D'un point de vue pharmacologique, la délivrance par voie systémique de médicaments dans le segment postérieur de l'œil, soit la rétine et le corps vitré, est considérée comme un défi (289). La barrière hémato-rétinienne se compose de la barrière hémato-rétinienne externe formée par l'épithélium pigmentaire rétinien et de la barrière hémato-rétinienne interne constituée par l'endothélium des capillaires rétiniens (290). La barrière hémato-rétinienne interne partage des similarités avec la barrière hémato-encéphalique (291). Cependant, des différences morphologiques entre les cellules endothéliales des tissus cérébraux et rétiniens existent et il a été suggéré que les composés lipophiles pourraient avoir une perméabilité plus importante dans le cerveau que dans la rétine (289). De plus, il pourrait y avoir une hyperperméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans le trouble dépressif caractérisé (292). Il est néanmoins possible que le trouble dépressif caractérisé modifie également la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne. En effet, des mécanismes inflammatoires ont été mis en évidence dans le trouble dépressif caractérisé et l'inflammation est un facteur entraînant une hyperperméabilité de la barrière hémato-rétinienne (293).

À notre connaissance, aucune étude humaine post mortem n'a évalué la présence de traitement antidépresseur dans la rétine chez des personnes qui en bénéficiaient. Cependant, la

présence d'antidépresseurs a été objectivée dans le corps vitré (294,295), de même que des benzodiazépines (296–298), suggérant que ces molécules atteignent le segment postérieur de l'œil. Il faut toutefois noter que les molécules ne peuvent pas diffuser librement dans la rétine du fait de la présence des cellules gliales de Müller (299). Par conséquent, les traitements psychotropes passant la barrière hémato-encéphalique et étant retrouvés dans le corps vitré des patients, il est fort probable qu'ils soient présents dans la rétine, bien que leur localisation exacte soit inconnue.

Quelques études se sont intéressées au potentiel effet de la médication sur l'ERG chez les patients présentant un trouble dépressif caractérisé. Ainsi, Bubl et al. n'ont pas mis en évidence de différence électrorétinographiques entre les patients bénéficiant d'un traitement et ceux sans traitement dans leur étude initiale sur l'impact du trouble dépressif caractérisé sur le gain de contraste au PERG (266). Il n'y avait pas non plus d'effet de l'intensité du traitement antidépresseur ou d'effet spécifique d'une classe pharmacologique comme les ISRS ou les tricycliques. Aussi, leurs résultats suggèrent une absence d'effet des traitements sur la réponse électrophysiologique des cellules ganglionnaires. Cependant, les patients avec traitement étaient des patients hospitalisés en raison de leur non-réponse au traitement initié en ambulatoire. Le nouveau traitement était prescrit depuis une durée insuffisante pour obtenir une efficacité clinique. Nous pouvons faire l'hypothèse d'une absence d'impact des traitements du fait de l'évaluation précoce. Cette hypothèse semble toutefois peu probable. En effet, dans une étude postérieure, les auteurs ont montré que seuls les patients en rémission présentaient un gain de contraste au PERG qui se normalisaient (267). Ainsi, la seule prise de traitements psychotropes, antidépresseur en particulier, ne pouvaient entraîner la normalisation du gain de contraste au PERG, c'est-à-dire normaliser le fonctionnement des cellules ganglionnaires. De la même manière, un traitement de douze semaines par 60 mg/jour de duloxétine, un

antidépresseur IRSNa, n'entraînait pas de modification du fERG chez des sujets sains (273). Cela indique une absence de modification du fonctionnement des photorécepteurs et des cellules bipolaires par la seule prise d'un traitement antidépresseur. Néanmoins, les patients avec un trouble dépressif caractérisé bénéficient fréquemment de plusieurs lignes successives de traitement antidépresseur, voire d'associations médicamenteuses (300–302). Ainsi, dans notre étude, du fait d'une durée médiane de 225 jours du trouble, nous pouvons supposer que les patients ont déjà bénéficié de plusieurs lignes de traitements. De plus, les patients bénéficiaient non seulement de traitement antidépresseur mais aussi, pour certains, de benzodiazépine, d'hypnotique, d'antipsychotique ainsi que de traitement non psychiatrique. Une étude a montré qu'une prise unique de benzodiazépine modifiait le fERG, tandis qu'une autre n'a pas observé de modification (303,304). Des modifications du fERG et du PERG ont également été rapportées après une prise unique de neuroleptique (303–306). Ainsi, il est probable que l'effet cumulé et associé de traitement sur la rétine soit différent de la seule prise d'un antidépresseur pour une durée limitée. De plus, l'impact des traitements sur le fonctionnement rétinien pourrait être différent selon les étages cellulaires.

Au total, l'impact possible des traitements sur le fonctionnement rétinien reste à déterminer. Dans notre analyse, au vu du nombre de sujets, nous n'avons pas pris en compte la thérapeutique. Cependant, une analyse est en cours avec les données de l'étude LUMIDEP (*Moulard, en cours de préparation*). Il est important que de futures études évaluent l'influence des traitements sur le fonctionnement rétinien. Toutefois, cela est difficile à étudier en contexte non clinique. En effet, il n'apparaît pas éthique d'exposer pendant plusieurs semaines des sujets sains à des traitements pouvant avoir des effets indésirables. D'autres méthodes doivent être considérées. Par exemple, la fonction rétinienne de personnes sans trouble psychiatrique prenant des psychotropes pourrait être évaluée. En effet, les antidépresseurs sont parfois

prescrits au cours du sevrage tabagique, devant une incontinence ou une éjaculation précoce, ou encore dans le trouble douloureux chronique (307). Il faudrait néanmoins s'assurer que les processus physiopathologiques sous-tendant ces troubles n'aient pas d'impact rétinien et exclure les comorbidités psychiatriques pouvant être associées à ces pathologies. En population clinique, il serait particulièrement pertinent d'évaluer la fonction rétinienne des patients avant la prescription d'une thérapeutique médicamenteuse.

4. Perspectives

Actuellement, le diagnostic de trouble dépressif caractérisé est fondé uniquement sur la clinique. Ainsi, devant un premier épisode dépressif caractérisé, le clinicien cherche s'il s'intègre dans un trouble unipolaire ou bipolaire. Cependant, le trouble bipolaire débute fréquemment par un épisode dépressif et les épisodes hypomaniaques peuvent passer inaperçus (308,309). Il peut donc être difficile de distinguer les troubles unipolaire et bipolaires uniquement sur des critères cliniques. Le diagnostic inapproprié de trouble unipolaire devant un trouble bipolaire entraîne la prescription d'un traitement inadapté avec un risque d'absence d'efficacité, de cycles rapides, d'aggravation des symptômes et de diminution du fonctionnement psychosocial (309–311). Il est donc essentiel de pouvoir différencier à un stade précoce les troubles unipolaires et bipolaires. Il a déjà été suggéré des anomalies rétiniennes au cours du trouble bipolaire (312). Certaines de ces anomalies étaient communes à la schizophrénie (312). Ainsi, il semble que certains marqueurs rétiniens pourraient être communs à plusieurs pathologies psychiatriques. De futures études devront donc s'attacher à préciser les marqueurs communs à plusieurs pathologies, ceux qui sont spécifiques au trouble dépressif caractérisé, et ceux qui permettent de distinguer un trouble unipolaire d'un trouble bipolaire devant un premier épisode dépressif caractérisé. L'utilisation de protocoles standardisés d'électrorétinographie permet la comparaison entre des populations issues d'études différentes, ayant bénéficié strictement du même protocole d'évaluation de la fonction rétinienne. Ainsi, nous pouvons imaginer, par exemple, comparer les données de cette étude à celles de patients atteints d'autres pathologies psychiatriques issues d'autres études réalisées par notre équipe à Nancy.

Une étude a rapporté des modifications de la fonction rétinienne associées aux troubles anxieux (313). Ces troubles peuvent être particulièrement comorbides du trouble dépressif caractérisé (314). Aussi, les études futures devront évaluer l'impact des comorbidités anxieuses sur le fonctionnement rétinien au cours du trouble dépressif caractérisé. De même, des modifications électrorétinographiques existent en lien avec les consommations de substances telles que l'alcool, le cannabis, ou le tabac (22–24,27,28,284). Les patients atteints de trouble dépressif caractérisé sont susceptibles de les consommer. L'impact de telles consommations, en plus de celles liées au trouble dépressif caractérisé, sur les modifications électrorétinographiques devra être précisé, de même que celles possibles des traitements pharmacologiques, comme nous l'avons évoqué précédemment.

Hormis quelques marqueurs pharmacogénétiques (315–317), les cliniciens ne disposent actuellement pas d'examen permettant d'orienter les choix thérapeutiques, de prédire pour un patient donné l'efficacité d'un traitement ou ses effets secondaires, de suivre l'évolution thérapeutique de manière objective ou de prédire précocement les rechutes. L'étude de Fornaro et al. suggère que l'électrorétinographie pourrait permettre de prédire l'efficacité du traitement antidépresseur (273). En effet, les auteurs ont pu identifier de manière rétrospective une différence électrorétinographique spécifique chez les patients répondant ultérieurement au traitement par duloxétine. De plus, les résultats de Bubl et al. suggèrent qu'une normalisation des anomalies électrorétinographiques pourrait être un marqueur de rémission (267). Il serait intéressant de confirmer ces données dans de futures études, de préciser les classes pharmacologiques concernées, ainsi que de déterminer à quel moment les modifications électrorétinographiques se produisent et en particulier si elles les précèdent. L'arsenal thérapeutique dans le trouble dépressif caractérisé ne se limite pas à la pharmacothérapie, mais comporte également des thérapies non médicamenteuses telles que la neuromodulation ou la

luminothérapie. Il serait intéressant que de futures études déterminent si les marqueurs rétiens sont pertinents pour prédire l'efficacité de ces techniques chez certains patients. Une fois l'étude LUMIDEP terminée, nous pourrions tenter, de manière rétrospective, de déterminer si certains profils électrorétinographiques peuvent être prédictifs de réponse à la luminothérapie.

L'avantage de l'électrorétinogramme est sa réalisation rapide, facile, non invasive, peu coûteuse et son caractère reproductible. De plus, les résultats sont disponibles immédiatement, ce qui est particulièrement intéressant dans le champ de la prédiction de la réponse au traitement. En outre, le développement d'appareils d'électrorétinographie portables tendra à rendre ces examens encore plus accessibles. Les marqueurs rétiens pourraient servir d'outils de criblage pour déterminer les patients nécessitant une évaluation plus approfondie par exemple. Ils pourraient également servir au dépistage en population générale, ou au suivi longitudinal des patients pour détecter une rechute précoce. De plus, ainsi que nous l'avons vu dans ce travail, plusieurs examens électrorétinographiques peuvent être combinés, ce qui permet l'évaluation de différentes cellules rétiennes. Ainsi, les marqueurs permettant de distinguer les pathologies psychiatriques pourraient être une combinaison de modifications de plusieurs examens électrorétinographiques. De plus, ces mesures rétiennes pourraient être couplées à d'autres biomarqueurs, afin que ces combinaisons soient hautement spécifiques. L'évaluation de la fonction rétienne génère déjà un certain nombre de données. Son association à d'autres biomarqueurs pourrait représenter une quantité importante de données hétérogènes. L'analyse à l'aide de l'intelligence artificielle pourrait apporter une aide au clinicien, dans le domaine diagnostique, thérapeutique ou pronostique. Cela pourrait également permettre de déterminer des sous-types de trouble dépressif caractérisé reposant sur des marqueurs biologiques similaires.

L'étude LUMIDEP est toujours en cours. Les résultats nous permettront de déterminer si la luminothérapie délivrée par un dispositif portatif en plus du traitement habituel a sa place dans l'arsenal thérapeutique du trouble dépressif caractérisé. L'étude nous permettra également de suivre l'évolution de la fonction rétinienne au cours de ce traitement et de l'évolution clinique. Nous pourrons tenter de déterminer de manière rétrospective si des marqueurs rétiniens semblent prédictifs d'une réponse au traitement par luminothérapie et au traitement habituel ou s'ils sont prédictifs d'une évolution favorable ou défavorable du trouble. Une mesure anatomique rétinienne, à l'aide de l'OCT, est également réalisée dans l'étude à l'inclusion et après douze semaines. Il sera important de déterminer si nous observons des anomalies de la structure rétinienne et quelle est son évolution au cours du traitement par luminothérapie. Les données issues de l'OCT pourront être combinées à celles de l'ERG dans la recherche de biomarqueurs distinguant patients et témoins et pouvant prédire l'évolution du trouble.

Conclusion

Nous avons réalisé une évaluation complète et standardisée de la fonction rétinienne chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier par rapport à des témoins. Dans la rétine centrale, nos résultats indiquent chez les patients un hypofonctionnement des photorécepteurs et des cellules bipolaires sans modification du fonctionnement des cellules ganglionnaires. Au contraire, la rétine périphérique apparaît hyperactive. Nous avons fait l'hypothèse que la rétine périphérique compense le déficit de fonctionnement de la rétine centrale. La possible participation des traitements dont bénéficient les patients aux anomalies électrophysiologiques observées reste à déterminer. L'étude LUMIDEP se poursuit afin que les analyses puissent être réalisées dans un échantillon plus important ainsi que durant l'évolution du trouble.

La rétine appartient au système nerveux central et elle partage des similarités de fonctionnement avec le cerveau, dont la présence des neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé. La rétine est donc un site pertinent d'exploration du trouble dépressif caractérisé. Son évaluation est possible par des protocoles standardisés, reproductibles et non invasif. L'étude de la rétine pourrait permettre le développement de biomarqueurs d'aide au diagnostic et au choix thérapeutique. Ces mesures rétinienne pourraient être couplées à d'autres biomarqueurs, afin de que ces combinaisons soient hautement spécifiques.

Bibliographie

1. van der Vinne N, Vollebregt MA, Rush AJ, Eebes M, van Putten MJAM, Arns M. EEG biomarker informed prescription of antidepressants in MDD: a feasibility trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 mars 2021;44:14-22.
2. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for Depression: Recent Insights, Current Challenges and Future Prospects. *Focus Am Psychiatr Publ.* avr 2018;16(2):194-209.
3. Papakostas GI, Shelton RC, Kinrys G, Henry ME, Bakow BR, Lipkin SH, et al. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a Pilot and Replication Study. *Mol Psychiatry.* mars 2013;18(3):332-9.
4. Niciu MJ, Mathews DC, Nugent AC, Ionescu DF, Furey ML, Richards EM, et al. Developing biomarkers in mood disorders research through the use of rapid-acting antidepressants. *Depress Anxiety.* avr 2014;31(4):297-307.
5. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2015;69(10):597-608.
6. Jentsch MC, Van Buel EM, Bosker FJ, Gladkevich AV, Klein HC, Oude Voshaar RC, et al. Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses. *Biomark Med.* mars 2015;9(3):277-97.
7. Gadad BS, Jha MK, Czysz A, Furman JL, Mayes TL, Emslie MP, et al. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord.* juin 2018;233:3-14.
8. Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turck CW, Kapur S, et al. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. *Int J Neuropsychopharmacol.* 21 avr 2015;18(10):pyv042.
9. Lozupone M, Seripa D, Stella E, La Montagna M, Solfrizzi V, Quaranta N, et al. Innovative biomarkers in psychiatric disorders: a major clinical challenge in psychiatry. *Expert Rev Proteomics.* sept 2017;14(9):809-24.
10. Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Daniele A, Greco A, Seripa D, et al. The Role of Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1118:135-62.
11. Philibert R, Glatt SJ. Optimizing the chances of success in the search for epigenetic biomarkers: Embracing genetic variation. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* sept 2017;174(6):589-94.
12. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn.* juin 2018;18(6):513-29.
13. Sethi S, Brietzke E. Omics-Based Biomarkers: Application of Metabolomics in Neuropsychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 9 oct 2015;19(3):pyv096.
14. Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism.* mars 2015;64(3 Suppl 1):S11-15.

15. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 janv 2014;48:129-34.
16. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. janv 2013;9(1):44-53.
17. Silverstein SM, Rosen R. Schizophrenia and the eye. *Schizophr Res Cogn*. juin 2015;2(2):46-55.
18. Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Beaulieu J-M, Hébert M. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2014;75(6):479-86.
19. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Lalanne L, Giersch A, Laprevote V. Cannabis use and human retina: The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neurosci Biobehav Rev*. nov 2019;106:11-22.
20. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. sept 2014;42:44-84.
21. O’Rahilly R, Müller F. Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp*. 1994;181:70-82; discussion 82-89.
22. Lucas A, Thirion A, Schwan R, Krieg J, Angioi-Duprez K, Laprevote V, et al. Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 mars 2019;89:335-40.
23. Polli L, Schwan R, Albuissou E, Malbos L, Angioi-Duprez K, Laprevote V, et al. Oscillatory potentials abnormalities in regular cannabis users: Amacrine cells dysfunction as a marker of central dopaminergic modulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 juin 2021;108:110083.
24. Dartois M, Haudiquet N, Albuissou E, Angioi-Duprez K, Schwan R, Laprevote V, et al. Retinal dysfunctions in regular tobacco users: The retina as a window to the reward circuit in addictive disorders. *J Psychiatr Res*. avr 2021;136:351-7.
25. Schwitzer T, Henrion M-L, Sarre D, Albuissou E, Angioi-Duprez K, Giersch A, et al. Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users: The relevance of the multifocal electroretinogram. *Schizophr Res*. mai 2020;219:56-61.
26. Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, Giersch A, Jansen C, Schwan R, et al. Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophr Res*. mai 2020;219:47-55.
27. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Lalanne L, Albuissou E, et al. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *J Psychiatr Res*. août 2018;103:75-82.

28. Schwitzer T, Schwan R, Albuissou E, Giersch A, Lalanne L, Angioi-Duprez K, et al. Association Between Regular Cannabis Use and Ganglion Cell Dysfunction. *JAMA Ophthalmol*. 1 janv 2017;135(1):54-60.
29. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 10 2018;392(10159):1789-858.
30. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 26 juill 2011;9:90.
31. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 3 août 2020;42(6):657-72.
32. Lorant V, Delière D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 15 janv 2003;157(2):98-112.
33. Hovens JGFM, Giltay EJ, Wiersma JE, Spinhoven P, Penninx BWJH, Zitman FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. sept 2012;126(3):198-207.
34. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. avr 2018;75(4):336-46.
35. Orban E, McDonald K, Sutcliffe R, Hoffmann B, Fuks KB, Dragano N, et al. Residential Road Traffic Noise and High Depressive Symptoms after Five Years of Follow-up: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect*. mai 2016;124(5):578-85.
36. Zijlema WL, Klijs B, Stolk RP, Rosmalen JGM. (Un)Healthy in the City: Respiratory, Cardiometabolic and Mental Health Associated with Urbanity. *PloS One*. 2015;10(12):e0143910.
37. De Mello MT, Lemos V de A, Antunes HKM, Bittencourt L, Santos-Silva R, Tufik S. Relationship between physical activity and depression and anxiety symptoms: a population study. *J Affect Disord*. juill 2013;149(1-3):241-6.
38. McKercher C, Sanderson K, Schmidt MD, Otahal P, Patton GC, Dwyer T, et al. Physical activity patterns and risk of depression in young adulthood: a 20-year cohort study since childhood. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. nov 2014;49(11):1823-34.
39. Crocq M-A, Guelfi JD, Boyer P, Pull CB, Pull-Erpelding M-C, American Psychiatric Publishing. *DSM-5 manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson. 2013. (Hors collection).
40. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet Lond Engl*. 24 nov 2018;392(10161):2299-312.

41. Sheehan DV. Depression: underdiagnosed, undertreated, underappreciated. *Manag Care Langhorne Pa.* juin 2004;13(6 Suppl Depression):6-8.
42. Williams SZ, Chung GS, Muennig PA. Undiagnosed depression: A community diagnosis. *SSM - Popul Health.* 1 déc 2017;3:633-8.
43. Farid D, Li P, Da Costa D, Afif W, Szabo J, Dasgupta K, et al. Undiagnosed depression, persistent depressive symptoms and seeking mental health care: analysis of immigrant and non-immigrant participants of the Canadian Longitudinal Study of Aging. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29:e158.
44. Pelletier L, O'Donnell S, Dykxhoorn J, McRae L, Patten SB. Under-diagnosis of mood disorders in Canada. *Epidemiol Psychiatr Sci.* août 2017;26(4):414-23.
45. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 3 janv 2008;358(1):55-68.
46. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med.* 16 déc 1954;251(25):1006-8.
47. David DJ, Gardier AM. [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. *L'Encephale.* juin 2016;42(3):255-63.
48. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry.* avr 2007;12(4):331-59.
49. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 2001;178:399-405.
50. Quintana J. Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression. Clinical, therapeutic, and biological correlations. *J Affect Disord.* févr 1992;24(2):55-62.
51. Paul-Savoie E, Potvin S, Daigle K, Normand E, Corbin J-F, Gagnon R, et al. A deficit in peripheral serotonin levels in major depressive disorder but not in chronic widespread pain. *Clin J Pain.* août 2011;27(6):529-34.
52. Cleare AJ. Reduced whole blood serotonin in major depression. *Depress Anxiety.* 1997;5(2):108-11.
53. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry.* 15 mai 2005;57(10):1117-27.
54. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry.* 1 févr 2009;65(3):211-9.
55. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang K-Y, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression. *JAMA J Am Med Assoc.* 17 juin 2009;301(23):2462-71.

56. Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis.* avr 2013;52:49-65.
57. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 août 2013;45:54-63.
58. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2017;8:42.
59. Ehnvall A, Sjögren M, Zachrisson OCG, Agren H. Lifetime burden of mood swings and activation of brain norepinephrine turnover in patients with treatment-refractory depressive illness. *J Affect Disord.* avr 2003;74(2):185-9.
60. Egami M, Imamura Y, Nabeta H, Mizoguchi Y, Yamada S. Saliva levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and clinical efficacy of mirtazapine or selective serotonin reuptake inhibitors in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol.* janv 2013;28(1):7-14.
61. Mann JJ, Currier DM. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* juin 2010;25(5):268-71.
62. Cottingham C, Wang Q. α_2 adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neurosci Biobehav Rev.* nov 2012;36(10):2214-25.
63. Rivero G, Gabilondo AM, García-Sevilla JA, La Harpe R, Callado LF, Meana JJ. Increased α_2 - and β_1 -adrenoceptor densities in postmortem brain of subjects with depression: differential effect of antidepressant treatment. *J Affect Disord.* 2014;167:343-50.
64. Chandley MJ, Ordway GA. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In: Dwivedi Y, éditeur. *The Neurobiological Basis of Suicide* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012 [cité 10 janv 2021]. (Frontiers in Neuroscience). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107205/>
65. Shao X, Zhu G. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry.* 13 mai 2020;11.
66. Homan P, Neumeister A, Nugent AC, Charney DS, Drevets WC, Hasler G. Serotonin versus catecholamine deficiency: behavioral and neural effects of experimental depletion in remitted depression. *Transl Psychiatry.* 17 mars 2015;5:e532.
67. Hasler G, Fromm S, Carlson PJ, Luckenbaugh DA, Waldeck T, Geraci M, et al. Neural Response to Catecholamine Depletion in Unmedicated Subjects With Major Depressive Disorder in Remission and Healthy Subjects. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2008;65(5):521-31.
68. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:393-423.

69. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc.* sept 2013;13(3):189-95.
70. Romeo B, Blecha L, Locatelli K, Benyamina A, Martelli C. Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: Efficacy and safety. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* avr 2018;32(4):385-96.
71. Cléry-Melin M-L, Jollant F, Gorwood P. Reward systems and cognitions in Major Depressive Disorder. *CNS Spectr.* févr 2019;24(1):64-77.
72. Admon R, Kaiser RH, Dillon DG, Beltzer M, Goer F, Olson DP, et al. Dopaminergic Enhancement of Striatal Response to Reward in Major Depression. *Am J Psychiatry.* 1 avr 2017;174(4):378-86.
73. Li Z, He Y, Tang J, Zong X, Hu M, Chen X. Molecular imaging of striatal dopamine transporters in major depression--a meta-analysis. *J Affect Disord.* 15 mars 2015;174:137-43.
74. Pizzagalli DA, Berretta S, Wooten D, Goer F, Pilobello KT, Kumar P, et al. Assessment of Striatal Dopamine Transporter Binding in Individuals With Major Depressive Disorder: In Vivo Positron Emission Tomography and Postmortem Evidence. *JAMA Psychiatry.* 1 août 2019;76(8):854-61.
75. Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 déc 2017;20(12):1036-46.
76. Fee C, Banasr M, Sibille E. Somatostatin-Positive Gamma-Aminobutyric Acid Interneuron Deficits in Depression: Cortical Microcircuit and Therapeutic Perspectives. *Biol Psychiatry.* 15 oct 2017;82(8):549-59.
77. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron.* 3 avr 2019;102(1):75-90.
78. Ghosal S, Hare B, Duman RS. Prefrontal Cortex GABAergic Deficits and Circuit Dysfunction in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Stress and Depression. *Curr Opin Behav Sci.* avr 2017;14:1-8.
79. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, Horita N, Wada M, Tsugawa S, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry.* juill 2019;24(7):952-64.
80. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 26 mai 2016;533(7604):481-6.
81. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 avr 1997;17(8):2921-7.

82. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 22 juill 2020;107(2):234-56.
83. Baranyi A, Meinitzer A, Stepan A, Putz-Bankuti C, Breitenecker RJ, Stauber R, et al. A biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychother Psychosom*. 2013;82(5):332-40.
84. Lucaciu LA, Dumitrascu DL. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment. *Ann Gastroenterol*. déc 2015;28(4):440-7.
85. Lasselin J, Elsenbruch S, Lekander M, Axelsson J, Karshikoff B, Grigoleit J-S, et al. Mood disturbance during experimental endotoxemia: Predictors of state anxiety as a psychological component of sickness behavior. *Brain Behav Immun*. oct 2016;57:30-7.
86. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2001;58(5):445-52.
87. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. févr 2009;71(2):171-86.
88. Liu Y, Ho RC-M, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. août 2012;139(3):230-9.
89. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry*. 1 nov 2015;172(11):1075-91.
90. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 12 sept 2013;11:200.
91. Woelfer M, Kasties V, Kahlfuss S, Walter M. The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder. *Neuroscience*. 1 avr 2019;403:93-110.
92. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. oct 2010;35(9):1275-86.
93. Mokhtari M, Arfken C, Boutros N. The DEX/CRH test for major depression: a potentially useful diagnostic test. *Psychiatry Res*. 30 juill 2013;208(2):131-9.
94. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. juin 2013;18(6):692-9.
95. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45-67.

96. Hardeveld F, Spijker J, Vreeburg SA, Graaf RD, Hendriks SM, Licht CMM, et al. Increased cortisol awakening response was associated with time to recurrence of major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. déc 2014;50:62-71.
97. Carvalho Fernando S, Beblo T, Schlosser N, Terfehr K, Otte C, Löwe B, et al. Associations of childhood trauma with hypothalamic-pituitary-adrenal function in borderline personality disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology*. oct 2012;37(10):1659-68.
98. Peng H, Long Y, Li J, Guo Y, Wu H, Yang Y, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and dysfunctional attitude in depressed patients with and without childhood neglect. *BMC Psychiatry*. 18 févr 2014;14:45.
99. Laucht M, Treutlein J, Blomeyer D, Buchmann AF, Schmidt MH, Esser G, et al. Interactive effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene and childhood adversity on depressive symptoms in young adults: findings from a longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mai 2013;23(5):358-67.
100. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 5 avr 2018;22(4):589-599.e5.
101. Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol*. févr 2015;30:51-8.
102. Schoenfeld TJ, Cameron HA. Adult neurogenesis and mental illness. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2015;40(1):113-28.
103. Lino de Oliveira C, Bolzan JA, Surget A, Belzung C. Do antidepressants promote neurogenesis in adult hippocampus? A systematic review and meta-analysis on naive rodents. *Pharmacol Ther*. juin 2020;210:107515.
104. Castrén E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci*. 1 mai 2013;36(5):259-67.
105. Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2019;85(6):443-53.
106. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. juin 2017;22(6):900-9.
107. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*. 15 août 2015;78(4):224-30.

108. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*. juin 2015;72(6):603-11.
109. Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B, Bellivier F, Delorme R, Limosin F, et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *J Affect Disord*. 15 janv 2018;226:132-41.
110. Morris DW, Rush AJ, Jain S, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *J Clin Psychiatry*. sept 2007;68(9):1339-47.
111. Antypa N, Vogelzangs N, Meesters Y, Schoevers R, Penninx BWJH. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study. *Depress Anxiety*. janv 2016;33(1):75-83.
112. Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 15 août 2017;218:93-104.
113. Vadnie CA, McClung CA. Circadian Rhythm Disturbances in Mood Disorders: Insights into the Role of the Suprachiasmatic Nucleus. *Neural Plast*. 2017;2017:1504507.
114. Reinberg A. Circadian changes in the temperature of human beings. *Bibl Radiol*. 1975;(6):128-39.
115. Bunney BG, Li JZ, Walsh DM, Stein R, Vawter MP, Cartagena P, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. févr 2015;20(1):48-55.
116. Pévet P. The internal time-giver role of melatonin. A key for our health. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2014;170(11):646-52.
117. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Ansseau M, et al. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2004;29(1):1-12.
118. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Scott EM, Ip TKC, Hermens DF, et al. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. sept 2013;28(7):412-6.
119. Carpenter JS, Crouse JJ, Scott EM, Naismith SL, Wilson C, Scott J, et al. Circadian depression: A mood disorder phenotype. *Neurosci Biobehav Rev*. 6 mars 2021;
120. Nair NP, Hariharasubramanian N, Pilapil C. Circadian rhythm of plasma melatonin in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1984;8(4-6):715-8.

121. Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, et al. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 1 août 2006;60(3):275-81.
122. Lanfumey L, Mongeau R, Hamon M. Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacol Ther*. mai 2013;138(2):176-84.
123. Li JZ, Bunney BG, Meng F, Hagenauer MH, Walsh DM, Vawter MP, et al. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 juin 2013;110(24):9950-5.
124. David DJ, Gourion D. [Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects]. *L'Encephale*. déc 2016;42(6):553-61.
125. Culpepper L. Reducing the Burden of Difficult-to-Treat Major Depressive Disorder: Revisiting Monoamine Oxidase Inhibitor Therapy. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(5).
126. Krishnan KR. Revisiting monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:35-41.
127. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:10-6.
128. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mai 1995;12(3):185-219.
129. Charpeaud T, Llorca P-M. 37. Chimiothérapies antidépressives. In: *Actualités sur les maladies dépressives*. Lavoisier; 2018. p. 371-89. (Médecin Sciences).
130. Sub Laban T, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539848/>
131. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, Taylor SA. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry*. mars 1996;57(3):99-104.
132. Carrillo P, Petit A-C, Gaillard R, Vinckier F. [Psychotropes du futur : de l'imipramine à la kétamine]. *Bull Acad Natl Med*. déc 2020;204(9):1034-42.
133. Stahl SM. *Psychopharmacologie Essentielle : le guide du prescripteur*. Place of publication not identified: Lavoisier Médecine Sciences; 2016. 870 p.
134. Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>
135. Tritschler L, Gaillard R, Gardier AM, David DJ, Guilloux J-P. [Consequences of the monoaminergic systems cross-talk in the antidepressant activity]. *L'Encephale*. juin 2018;44(3):264-73.

136. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
137. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* févr 2015;23(1):1-21.
138. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* juin 1991;148(6):705-13.
139. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P, Stahl SM. Chapitre 7 : Antidépresseurs. In: *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques.* 2015.
140. Schwasinger-Schmidt TE, Macaluso M. Other Antidepressants. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;250:325-55.
141. Colle R, Corruble E. La vortioxétine : un nouvel antidépresseur pour traiter les épisodes dépressifs caractérisés. *L'Encéphale.* févr 2016;42(1):48-58.
142. Cepeda MS, Kern DM, Canuso CM. At baseline patients treated with esketamine have higher burden of disease than other patients with treatment resistant depression: Learnings from a population based study. *Depress Anxiety.*; 2021 Jan 21. doi: 10.1002/da.23138. Epub ahead of print.
143. Dodd S, Bauer M, Carvalho AF, Eyre H, Fava M, Kasper S, et al. A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough? *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 8 déc 2020;1-20.
144. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? *Presse Médicale.* 1 mars 2016;45(3):323-8.
145. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* sept 2016;61(9):540-60.
146. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* juill 2013;14(5):334-85.
147. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mai 2015;29(5):459-525.
148. Doumy O, Bennabi D, El-Hage W, Allaïli N, Bation R, Bellivier F, et al. [Potentiation strategies]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mars 2016;45(3):338-49.

149. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* nov 2013;17(54):1-190.
150. Coryell W. Augmentation strategies for inadequate antidepressant response: a review of placebo-controlled studies. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* sept 2000;12(3):141-6.
151. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs.* avr 2014;28(4):331-42.
152. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry.* 22 sept 2015;5(3):330-41.
153. Ruberto VL, Jha MK, Murrough JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharm Basel Switz.* 4 juin 2020;13(6).
154. Patkar AA, Pae C-U. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* mai 2013;27 Suppl 1:S29-37.
155. McEnany GW, Lee KA. Effects of light therapy on sleep, mood, and temperature in women with nonseasonal major depression. *Issues Ment Health Nurs.* sept 2005;26(7):781-94.
156. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Michalak EE, Cheung AH, Morehouse R, et al. Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* janv 2016;73(1):56-63.
157. Güzel Özdemir P, Boysan M, Smolensky MH, Selvi Y, Aydin A, Yilmaz E. Comparison of venlafaxine alone versus venlafaxine plus bright light therapy combination for severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* mai 2015;76(5):e645-654.
158. Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(425):7-28.
159. Martiny K, Lunde M, Undén M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr Scand.* août 2005;112(2):117-25.
160. Martiny K, Lunde M, Undén M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from patient-reported symptom and well-being scales. *Acta Psychiatr Scand.* juin 2005;111(6):453-9.
161. Martiny K, Lunde M, Undén M, Dam H, Bech P. The lack of sustained effect of bright light, after discontinuation, in non-seasonal major depression. *Psychol Med.* sept 2006;36(9):1247-52.

162. Prasko J, Horacek J, Klaschka J, Kosova J, Ondrackova I, Sipek J. Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuro Endocrinol Lett.* avr 2002;23(2):109-13.
163. Lieveerse R, Van Someren EJW, Nielen MMA, Uitdehaag BMJ, Smit JH, Hoogendijk WJG. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* janv 2011;68(1):61-70.
164. Tsai Y-F, Wong TKS, Juang Y-Y, Tsai H-H. The effects of light therapy on depressed elders. *Int J Geriatr Psychiatry.* juin 2004;19(6):545-8.
165. Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, Stieglitz R-D, Alder J, Bitzer J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry.* juill 2011;72(7):986-93.
166. Bais B, Kamperman AM, Bijma HH, Hoogendijk WJ, Souman JL, Knijff E, et al. Effects of bright light therapy for depression during pregnancy: a randomised, double-blind controlled trial. *BMJ Open.* 28 oct 2020;10(10):e038030.
167. Geoffroy PA, Palagini L. Biological rhythms and chronotherapeutics in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2 mars 2021;106:110158.
168. Humpston C, Benedetti F, Serfaty M, Markham S, Hodsoll J, Young AH, et al. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 15 janv 2020;261:91-102.
169. Cunningham JEA, Stamp JA, Shapiro CM. Sleep and major depressive disorder: a review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression. *Sleep Med.* sept 2019;61:6-18.
170. Singh A, Kar SK. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 31 août 2017;15(3):210-21.
171. Stippl A, Kirkgoze FN, Bajbouj M, Grimm S. Differential Effects of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Neuropsychobiology.* 2020;79(6):408-16.
172. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* sept 2016;61(9):561-75.
173. ANAES. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. HAS 1998
174. Frederikse M, Petrides G, Kellner C. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: a response to the National Institute for Clinical Excellence report. *J ECT.* mars 2006;22(1):13-7.

175. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1).
176. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 1 févr 2020;131(2):474-528.
177. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wiercki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulat*. 2016;9(3):336-46.
178. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 févr 2017;74(2):143-52.
179. Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparício LV, Gordon P, Klein I, et al. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. févr 2019;41(1):70-81.
180. Bulteau S, Guirette C, Brunelin J, Poulet E, Trojak B, Richieri R, et al. [Mood disorders: When should we use repetitive transcranial magnetic stimulation?]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. juin 2019;48(6):625-46.
181. Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinl M, Karch S, et al. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2009;65(9):778-84.
182. Bennabi D, Haffen E. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder? *Brain Sci*. 6 mai 2018;8(5).
183. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 2016;208(6):522-31.
184. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. déc 2016;266(8):681-94.
185. Mirabel-Sarron C. Evaluation of behavioral and cognitive therapy in depression. *Bull Acad Natl Med*. mars 2010;194(3):605-15; discussion 615.
186. Kolovos S, Kleiboer A, Cuijpers P. Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. déc 2016;209(6):460-8.
187. Biesheuvel-Leliefeld KEM, Kok GD, Bockting CLH, Cuijpers P, Hollon SD, van Marwijk HWJ, et al. Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 15 mars 2015;174:400-10.

188. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. juill 2013;58(7):376-85.
189. Guidi J, Tomba E, Fava GA. The Sequential Integration of Pharmacotherapy and Psychotherapy in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of the Sequential Model and a Critical Review of the Literature. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2016;173(2):128-37.
190. Guidi J, Fava GA. Sequential Combination of Pharmacotherapy and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 mars 2021;78(3):261-9.
191. Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW, Jarrett RB. Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. *J Consult Clin Psychol*. juin 2007;75(3):475-88.
192. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 2002;181:208-13.
193. Ten Have M, Penninx BWJH, Tuithof M, van Dorsselaer S, Kleinjan M, Spijker J, et al. Duration of major and minor depressive episodes and associated risk indicators in a psychiatric epidemiological cohort study of the general population. *Acta Psychiatr Scand*. sept 2017;136(3):300-12.
194. Duman RS. Neurobiology of Stress, Depression, and Rapid Acting Antidepressants: Remodeling Synaptic Connections. *Depress Anxiety*. avr 2014;31(4):291-6.
195. Vos T, Haby MM, Barendregt JJ, Kruijsaar M, Corry J, Andrews G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2004;61(11):1097-103.
196. Boschloo L, Schoevers RA, Beekman ATF, Smit JH, van Hemert AM, Penninx BWJH. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom*. 2014;83(5):279-88.
197. Markkula N, Härkänen T, Nieminen T, Peña S, Mattila AK, Koskinen S, et al. Prognosis of depressive disorders in the general population- results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *J Affect Disord*. 15 janv 2016;190:687-96.
198. Sivertsen H, Bjørkløf GH, Engedal K, Selbæk G, Helvik A-S. Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(5-6):311-39.
199. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. oct 2019;6(10):851-61.
200. Penninx BWJH. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. mars 2017;74(Pt B):277-86.

201. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med.* 15 mai 2013;11:129.
202. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 15 sept 2016;2:16065.
203. Miret M, Ayuso-Mateos JL, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden. *Neurosci Biobehav Rev.* déc 2013;37(10 Pt 1):2372-4.
204. Hejtmancik JF, Nickerson JM. Overview of the Visual System. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:1-4.
205. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:383-96.
206. Spalton DJ. Atlas d'ophtalmologie clinique. Bruxelles: De Boeck; 2000.
207. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol.* 2011;102:3-19.
208. Demb JB, Singer JH. Functional Circuitry of the Retina. *Annu Rev Vis Sci.* 24 nov 2015;1:263-89.
209. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res.* sept 2014;42:44-84.
210. American Academy Of Ophthalmology. Part I Anatomy. In: 2019-2020 basic and clinical science course. San Francisco: Amer Academy Of Ophthalmo; 2019.
211. Lüllmann-Rauch R, Lüllmann-Rauch R. Histologie. de Boeck. Paris; 2008. 679 p.
212. Pritchard TC, Alloway KD. Neurosciences médicales: les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques. Paris: De Boeck Université; 2002.
213. Pritchard TC, Alloway KD. Chapitre 10 - Système visuel. In: Neurosciences médicales: les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques. Paris: De Boeck Université; 2002.
214. American Academy Of Ophthalmology. Chapter 12 - Retina. In: 2019-2020 basic and clinical science course. San Francisco: Amer Academy Of Ophthalmo; 2019.
215. Rapport SFO 2018 - Rétine et vitré [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000012.html>
216. Gregg RG. Chater 17. Function and anatomy of the mammalian retina. In: Ryan's retina. Sixth edition. Edinburgh ; New York: Elsevier; 2018.
217. Rigaudière F. III-1 : la retine : organisation schematique. In: oeil et physiologie de la vision [Internet]. Rigaudiere Florence; 2012 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletpysiologiedelavision/index.php?id=212>

218. Diamond JS. Inhibitory Interneurons in the Retina: Types, Circuitry, and Function. *Annu Rev Vis Sci.* 15 2017;3:1-24.
219. Masland RH. The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron.* 18 oct 2012;76(2):266-80.
220. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 1990;300(1):5-25.
221. Pickard GE, Sollars PJ. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2012;162:59-90.
222. Wong KY. Non-Rod Non-Cone Photoreception. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128093245028340>
223. Xiao J, Lin X, Qu J, Zhang J. Morphological and functional diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Synap N Y N.* 7 mars 2021;e22200.
224. Schroeder MM, Harrison KR, Jaeckel ER, Berger HN, Zhao X, Flannery MP, et al. The Roles of Rods, Cones, and Melanopsin in Photoresponses of M4 Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells (ipRGCs) and Optokinetic Visual Behavior. *Front Cell Neurosci.* 12 juill 2018;12.
225. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Chapter 1- Anatomy of the eye and orbit. In: *The eye: basic sciences in practice.* Fourth edition. Edinburgh New York: Saunders/Elsevier; 2016.
226. Indrieri A, Pizzarelli R, Franco B, De Leonibus E. Dopamine, Alpha-Synuclein, and Mitochondrial Dysfunctions in Parkinsonian Eyes. *Front Neurosci.* 2020;14:567129.
227. Roy S, Field GD. Dopaminergic modulation of retinal processing from starlight to sunlight. *J Pharmacol Sci.* mai 2019;140(1):86-93.
228. Popova E. Role of Dopamine in Retinal Function. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, éditeurs. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2020 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561740/>
229. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Chapter 5- Physiology of vision and the visual system. In: *The eye: basic sciences in practice.* Fourth edition. Edinburgh New York: Saunders/Elsevier; 2016.
230. Doly M, Ranchon-Cole I. Phénomènes chimiques de la vision et transmission synaptique de la rétine. *EMC - Ophtalmol.* janv 2006;3(3):1-11.
231. Güler AD, Ecker JL, Lall GS, Haq S, Altimus CM, Liao H-W, et al. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature.* 1 mai 2008;453(7191):102-5.
232. Korshunov KS, Blakemore LJ, Trombley PQ. Dopamine: A Modulator of Circadian Rhythms in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:91.

233. Santos-Carvalho A, Álvaro AR, Martins J, Ambrósio AF, Cavadas C. Emerging novel roles of neuropeptide Y in the retina: from neuromodulation to neuroprotection. *Prog Neurobiol.* janv 2014;112:70-9.
234. Flood MD, Moore-Dotson JM, Eggers ED. Dopamine D1 receptor activation contributes to light-adapted changes in retinal inhibition to rod bipolar cells. *J Neurophysiol.* 1 août 2018;120(2):867-79.
235. McMahon DG, Iuvone PM, Tosini G. Circadian organization of the mammalian retina: from gene regulation to physiology and diseases. *Prog Retin Eye Res.* mars 2014;39:58-76.
236. Cameron MA, Pozdeyev N, Vugler AA, Cooper H, Iuvone PM, Lucas RJ. Light regulation of retinal dopamine that is independent of melanopsin phototransduction. *Eur J Neurosci.* févr 2009;29(4):761-7.
237. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* janv 2004;108(1):17-40.
238. Farshi P, Fyk-Kolodziej B, Krolewski DM, Walker PD, Ichinose T. Dopamine D1 receptor expression is bipolar cell type-specific in the mouse retina. *J Comp Neurol.* 01 2016;524(10):2059-79.
239. Veruki ML, Wässle H. Immunohistochemical localization of dopamine D1 receptors in rat retina. *Eur J Neurosci.* nov 1996;8(11):2286-97.
240. Cohen AI, Todd RD, Harmon S, O'Malley KL. Photoreceptors of mouse retinas possess D4 receptors coupled to adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 déc 1992;89(24):12093-7.
241. Li H, Zhang Z, Blackburn MR, Wang SW, Ribelayga CP, O'Brien J. Adenosine and dopamine receptors coregulate photoreceptor coupling via gap junction phosphorylation in mouse retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 13 févr 2013;33(7):3135-50.
242. Wiechmann AF, Sherry DM. Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2013;300:211-42.
243. Gastinger MJ, Tian N, Horvath T, Marshak DW. Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr Eye Res.* août 2006;31(7-8):655-67.
244. Masson J. Serotonin in retina. *Biochimie.* juin 2019;161:51-5.
245. Pootanakit K, Brunken WJ. Identification of 5-HT3A and 5-HT3B receptor subunits in mammalian retinas: potential pre-synaptic modulators of photoreceptors. *Brain Res.* mars 2001;896(1-2):77-85.
246. Singer JH. Multivesicular release and saturation of glutamatergic signalling at retinal ribbon synapses. *J Physiol.* 1 avr 2007;580(Pt 1):23-9.
247. Yang X-L. Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Prog Neurobiol.* juin 2004;73(2):127-50.

248. Miller RF. Cell communication mechanisms in the vertebrate retina the proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* déc 2008;49(12):5184-98.
249. Deniz S, Wersinger E, Schwab Y, Mura C, Erdelyi F, Szabó G, et al. Mammalian retinal horizontal cells are unconventional GABAergic neurons. *J Neurochem.* févr 2011;116(3):350-62.
250. Murthy RK, Haji S, Sambhav K, Grover S, Chalam KV. Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. *Biomed J.* avr 2016;39(2):107-20.
251. Testoni PA. Optical coherence tomography. *ScientificWorldJournal.* 26 janv 2007;7:87-108.
252. Fajnkuchen FV. Chapitre 10- Electrophysiologie dans le cadre des pathologies rétinienues. In: *Techniques d'exploration de la rétine.* Paris: Médecine Sciences Publications Lavoisier; 2014.
253. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* févr 2013;126(1):1-7.
254. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 2018;136(1):1-26.
255. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* nov 2015;70:113-20.
256. Rigaudière F, Le Gargasson J-F. V-4 : l'électroretinogramme local [Internet]. <http://irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision>. Rigaudière Florence; 2013 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=119,%20https://doi.org/10.4267/oeiletphysiologiedelavision.119>
257. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* sept 2010;121(9):1393-409.
258. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* févr 2015;130(1):1-12.
259. Jamison JA, Bush RA, Lei B, Sieving PA. Characterization of the rod photoresponse isolated from the dark-adapted primate ERG. *Vis Neurosci.* juin 2001;18(3):445-55.
260. Breton ME, Schueller AW, Lamb TD, Pugh EN. Analysis of ERG a-wave amplification and kinetics in terms of the G-protein cascade of phototransduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* janv 1994;35(1):295-309.

261. Rigaudière F, Le Gargasson J-F. V-3 : l'électroretinogramme global [Internet]. <http://irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision>. Rigaudière Florence; 2013 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=115>
262. Kondo M, Sieving PA. Primate Photopic Sine-Wave Flicker ERG: Vector Modeling Analysis of Component Origins Using Glutamate Analogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 janv 2001;42(1):305-12.
263. Verma R, Pianta MJ. The contribution of human cone photoreceptors to the photopic flicker electroretinogram. *J Vis*. 1 mars 2009;9(3):9-9.
264. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. févr 2012;124(1):1-13.
265. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, Li S, Walker S, Holopigian K, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. févr 2021;142(1):5-16.
266. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, Tebartz van Elst L. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol Psychiatry*. 15 juill 2010;68(2):205-8.
267. Bubl E, Ebert D, Kern E, van Elst LT, Bach M. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. août 2012;201:151-8.
268. Bubl E, Kern E, Ebert D, Riedel A, Tebartz van Elst L, Bach M. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. juin 2015;265(4):343-50.
269. Fam J, Rush AJ, Haaland B, Barbier S, Luu C. Visual contrast sensitivity in major depressive disorder. *J Psychosom Res*. juill 2013;75(1):83-6.
270. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Gagné A-M, Maziade M. Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 avr 2017;75:10-5.
271. Fountoulakis KN, Fotiou F, Iacovides A, Kaprinis G. Is there a dysfunction in the visual system of depressed patients? *Ann Gen Psychiatry*. 29 mars 2005;4(1):7.
272. Demmin DL, Netser R, Roché MW, Thompson JL, Silverstein SM. People with current major depression resemble healthy controls on flash Electroretinogram indices associated with impairment in people with stabilized schizophrenia. *Schizophr Res*. mai 2020;219:69-76.
273. Fornaro M, Bandini F, Ogliastro C, Cordano C, Martino M, Cestari L, et al. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might

- differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J Affect Disord.* déc 2011;135(1-3):154-9.
274. Fountoulakis KN, Iacovides A, Fotiou F, Nimatoudis J, Bascialla F, Ioannidou C, et al. Neurobiological and psychological correlates of suicidal attempts and thoughts of death in patients with major depression. *Neuropsychobiology.* 2004;49(1):42-52.
 275. Kalenderoglu A, Çelik M, Sevgi-Karadag A, Egilmez OB. Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord.* 1 nov 2016;204:159-65.
 276. Yıldız M, Alim S, Batmaz S, Demir S, Songur E, Ortak H, et al. Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Res.* 30 mai 2016;251:60-6.
 277. Jung KI, Hong S-Y, Shin DY, Lee NY, Kim T-S, Park CK. Attenuated Visual Function in Patients with Major Depressive Disorder. *J Clin Med.* 22 juin 2020;9(6):1951.
 278. Schönfeldt-Lecuona C, Schmidt A, Kregel T, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, et al. Retinal changes in patients with major depressive disorder - A controlled optical coherence tomography study. *J Affect Disord.* 16 nov 2017;227:665-71.
 279. Sönmez İ, Köşger F, Aykan Ü. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Major Depressive Disorder. *Noro Psikiyatri Arsivi.* mars 2017;54(1):62-6.
 280. Cosker E, Schwan R, Angioi-Duprez K, Laprévote V, Schwitzer T. New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 juin 2020;113:262-72.
 281. de Souza CF, Acosta ML, Polkinghorne PJ, McGhee CNJ, Kalloniatis M. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. *Clin Exp Optom.* sept 2013;96(5):504-7.
 282. Wu SM, Maple BR. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Res.* mai 1998;38(10):1371-84.
 283. Corîci AC, Alexandru DO, Corîci OM, Puianu M, Iancău M, Ștefănescu-Dima A. Variability of Normal Values of Electroretinogram Parameters Due to Aging in Healthy Individuals. *Curr Health Sci J.* mars 2015;41(1):29-34.
 284. Laprevote V, Schwitzer T, Giersch A, Schwan R. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2 janv 2015;56:264.
 285. Varghese SB, Reid JC, Hartmann EE, Keyser KT. The effects of nicotine on the human electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 9 déc 2011;52(13):9445-51.
 286. Frishman LJ. Chater 9. Electrogenesis of the electroretinogram. In: Ryan's retina. Sixth edition. Edinburgh ; New York: Elsevier; 2018.

287. Frishman L, Sustar M, Kremers J, McAnany JJ, Sarossy M, Tzekov R, et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. juin 2018;136(3):207-11.
288. Huang D, Chen Y-S, Rupenthal ID. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces. *Adv Drug Deliv Rev*. 15 févr 2018;126:96-112.
289. Toda R, Kawazu K, Oyabu M, Miyazaki T, Kiuchi Y. Comparison of drug permeabilities across the blood-retinal barrier, blood-aqueous humor barrier, and blood-brain barrier. *J Pharm Sci*. sept 2011;100(9):3904-11.
290. Kubo Y, Akanuma S-I, Hosoya K-I. Recent advances in drug and nutrient transport across the blood-retinal barrier. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. mai 2018;14(5):513-31.
291. Liu L, Liu X. Roles of Drug Transporters in Blood-Retinal Barrier. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1141:467-504.
292. Najjar S, Pearlman DM, Devinsky O, Najjar A, Zagzag D. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence. *J Neuroinflammation*. 1 déc 2013;10:142.
293. Vinores SA. Breakdown of the Blood–Retinal Barrier. *Encycl Eye*. 2010;216-22.
294. Ntouna P-SA, Armaos KP, Athanaselis SA, Spiliopoulou CA, Papoutsis II. Study of the distribution of antidepressant drugs in vitreous humor using a validated GC/MS method. *Forensic Sci Int*. 1 déc 2020;317:110547.
295. Øiestad ÅML, Karinen R, Rogde S, Nilsen S, Boye Eldor K-B, Brochmann G-W, et al. Comparative Study of Postmortem Concentrations of Antidepressants in Several Different Matrices. *J Anal Toxicol*. 1 sept 2018;42(7):446-58.
296. Bazmi E, Behnoush B, Akhgari M, Bahmanabadi L. Quantitative analysis of benzodiazepines in vitreous humor by high-performance liquid chromatography. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116666243.
297. Cabarcos P, Tabernero MJ, Álvarez I, López P, Fernández P, Bermejo AM. Analysis of six benzodiazepines in vitreous humor by high-performance liquid chromatography-photodiode-array detection. *J Anal Toxicol*. nov 2010;34(9):539-42.
298. Scott KS, Oliver JS. The use of vitreous humor as an alternative to whole blood for the analysis of benzodiazepines. *J Forensic Sci*. mai 2001;46(3):694-7.
299. Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Conde-Penedo A, García-Otero X, Luzardo-Álvarez A, et al. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye: Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Considerations. *Pharmaceutics*. 16 mars 2020;12(3).
300. Heald AH, Stedman M, Davies M, Livingston M, Taylor D, Gadsby R. Antidepressant Prescribing in England: Patterns and Costs. *Prim Care Companion CNS Disord*. 16 avr 2020;22(2).

301. Luo Y, Kataoka Y, Ostinelli EG, Cipriani A, Furukawa TA. National Prescription Patterns of Antidepressants in the Treatment of Adults With Major Depression in the US Between 1996 and 2015: A Population Representative Survey Based Analysis. *Front Psychiatry*. 2020;11.
302. Bushnell GA, Stürmer T, Gaynes BN, Pate V, Miller M. Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression, United States, 2001-2014. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2017;74(7):747-55.
303. Perossini M, Fornaro P. Electoretinographic effects induced in humans by psychopharmacologic agents. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. août 1990;75(1):1-6.
304. Bartel P, Blom M, Robinson E, Van der Meyden C, Sommers DO, Becker P. Effects of chlorpromazine on pattern and flash ERGs and VEPs compared to oxazepam and to placebo in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. oct 1990;77(5):330-9.
305. Jaffe MJ, Levinson PD, Zimmlichman R, Coen JC, Karson CN, de Monasterio FM. The effect of metoclopramide on the Ganzfeld electroretinogram. *Vision Res*. 1987;27(10):1693-700.
306. Holopigian K, Clewner L, Seiple W, Kupersmith MJ. The effects of dopamine blockade on the human flash electroretinogram. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 1994;86(1):1-10.
307. Skånland SS, Cieślak-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur J Pharmacol*. 15 déc 2019;865:172732.
308. Angst J, Azorin J-M, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*. août 2011;68(8):791-8.
309. Solomon DA, Leon AC, Maser JD, Truman CJ, Coryell W, Endicott J, et al. Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J Clin Psychiatry*. mars 2006;67(3):434-42.
310. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. févr 2003;64(2):161-74.
311. Nivoli AMA, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord*. mars 2011;129(1-3):14-26.
312. Hébert M, Mérette C, Gagné A-M, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2020;87(3):263-70.

313. Bossini L, Padula L, Valdagno M, Castrogiovanni P. Electroretinogram B wave amplitude, dopaminergic system and panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18((suppl4)/501).
314. Fava M, Rankin MA, Wright EC, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava J, et al. Anxiety disorders in major depression. *Compr Psychiatry.* avr 2000;41(2):97-102.
315. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Rohrer Vitek CR, Black JL, Frye MA. Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. *Mayo Clin Proc.* juill 2016;91(7):897-907.
316. Hack LM, Fries GR, Eyre HA, Bousman CA, Singh AB, Quevedo J, et al. Moving pharmacoepigenetics tools for depression toward clinical use. *J Affect Disord.* 15 avr 2019;249:336-46.
317. Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics.* janv 2019;20(1):37-47.

Étude du fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé

Résumé

Les cliniciens et les chercheurs en psychiatrie sont confrontés à la difficulté d'accéder au fonctionnement cérébral. La rétine fait l'objet d'un intérêt croissant. En effet, du fait de son origine embryologique, elle appartient au système nerveux central avec lequel elle partage des similarités de fonctionnement. Notre travail explore l'ensemble du fonctionnement rétinien par électrorétinogrammes pattern, flash et multifocal avec une méthodologie reproductible et standardisée au cours d'un épisode dépressif caractérisé unipolaire non saisonnier. Comparativement aux témoins, les patients présentent dans la rétine centrale un hypofonctionnement des photorécepteurs et des cellules bipolaires. Au contraire, la rétine périphérique apparaît hyperactive. L'étude de la rétine pourrait permettre le développement de biomarqueurs d'aide au diagnostic et au choix thérapeutique.

Mots clefs : rétine, électrorétinogramme, marqueur électrophysiologique, épisode dépressif caractérisé.

Résumé en anglais

Clinicians and researchers in psychiatry are confronted with the difficulty of accessing brain function. The retina is of increasing interest. In fact, the retina belongs to the central nervous system because of its embryological origin and shares many similarities with the central nervous system. Our work explores the whole retinal function with pattern, flash and multifocal electroretinograms with a reproducible and standardized methodology in patients with a non-seasonal unipolar major depressive episode. Compared to controls, patients exhibit in the macula, a slowing down of photoreceptors and bipolar cells function. On the contrary, the peripheral retina appears hyperactive. The study of the retina could allow the development of biomarkers to help in the diagnosis of major depressive episode and the therapeutic choice.

Keywords : retina, electroretinogram, electrophysiological marker, major depressive episode.