

MARIE-PIER LAVOIE

**ÉVALUATION DE LA PHOTSENSIBILITÉ RÉTINIENNE DANS LE BUT D'ÉLUCIDER  
LE DÉRÈGLEMENT NEUROCHIMIQUE À L'ORIGINE DU TROUBLE AFFECTIF  
SAISONNIER ET LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA LUMINOTHÉRAPIE**

Thèse présentée  
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de doctorat en Médecine Expérimentale  
pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

DÉPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

2007

## Résumé

Environ 2.6% de Canadiens souffrent du trouble affectif saisonnier (TAS), un syndrome caractérisé par des épisodes dépressifs cycliques à l'automne et l'hiver avec rémission naturelle au printemps ou à l'été. Même si l'origine de ce trouble demeure inconnue, le consensus général est que les gens atteints de TAS seraient plus vulnérables à la baisse de l'exposition lumineuse à l'automne/hiver ce qui pourrait entraîner un dérèglement de certains neurotransmetteurs (possiblement la sérotonine et/ou la dopamine). Or, ceux-ci sont impliqués dans la modulation de la sensibilité des photorécepteurs rétiniens. L'électrorétinogramme (ERG) permet de mesurer objectivement et de façon non invasive ces dérèglements neurochimiques rétiniens. Puisque la luminothérapie est le traitement de choix pour traiter les patients atteints de TAS et que son effet transige par la rétine et non la peau, il est possible d'évaluer le mécanisme biologique de ce traitement par l'ERG.

Les objectifs généraux de cette thèse visent l'approfondissement des connaissances sur l'électrorétinogramme (ERG) au niveau circadien et méthodologique, l'évaluation de l'existence d'un patron saisonnier de la sensibilité rétinienne chez des patients atteints de TAS ainsi que des changements associés à l'utilisation de la luminothérapie.

Le premier article évalue l'impact sur les enregistrement ERG photopique et scotopique de ne pas dilater les pupilles pharmacologiquement. Il est mentionné qu'il pourrait être possible, en recherche, d'effectuer un test ERG sans dilater les yeux si les intensités lumineuses augmentent et si le fond lumineux est adapté. Nous concluons également qu'en clinique, les intensités lumineuses standard ne permettent pas d'atteindre le plein potentiel rétinien. La seconde étude montre une corrélation entre la variation circadienne, telle que mesurée par l'ERG (matin et soir) et la concentration de mélatonine salivaire. Ces résultats précisent l'impact de la mélatonine sur la vision diurne et nocturne, amenant des répercussions sur les protocoles d'ERG en recherche. Finalement, la troisième étude montre l'existence d'un patron saisonnier de la sensibilité rétinienne chez gens atteints de TAS et des changements à l'ERG associés à l'effet thérapeutique de la luminothérapie. Cette étude est la première à évaluer avec l'ERG la sensibilité rétinienne (cônes et bâtonnets) chez des patients atteints de TAS en plus de démontrer un effet biologique de la luminothérapie sur les fonctions rétiniennes. Un nouveau modèle neurochimique est proposé suite à ces découvertes.

## Abstract

About 2.6% of Canadians suffer from Seasonal Affective Disorder (SAD), a syndrome characterized by cyclic depressive episodes occurring during fall and winter with remission in spring and summer. Although the etiology of SAD is unknown, the general consensus is that SAD patients could be more vulnerable to the decrease in light exposure in the fall/winter which could trigger some neurotransmitter dysregulation (possibly serotonin and/or dopamine). In the retina, these neurotransmitters are implicated in the modulation of photoreceptor sensibility. The electroretinogram (ERG) allows a direct and objective measure of these retinal dysregulations. Since light therapy (LT) is the treatment of choice for SAD and the therapeutic effect of LT appears to be mediated through the eyes and not the skin, it is possible to investigate the biological mechanism of LT using the ERG.

The aim of this thesis is to better understand the circadian and methodology of electroretinogram (ERG) and evaluate the existence of a seasonal pattern in retinal sensitivity in SAD patients as well as the impact of LT.

The first paper assesses the impact of photopic and scotopic ERG recording in a non pharmacologically dilated eyes. We report that it may be possible in research practice to perform ERG without dilating the eyes if the intensity of the flash is increased along with the adapting background. We also concluded that in clinical practice, the current standard flash is not adequate to yield to an optimal retinal stimulation. The second paper shows a correlation between diurnal variations (morning Vs evening) in retinal function and the presence of melatonin secretion in the saliva. These results bring precision of the impact of day versus night vision on the ERG response which could have some impact in research practice. Finally, the third paper demonstrates a seasonal pattern in retinal sensitivity in SAD patients and ERG changes associated with the therapeutic effect of LT. This study is the first to investigate cone and rod functions in SAD patients with the ERG as well as to report a biological effect of LT on retinal function in SAD patients. At the end, a new neurochemical model is proposed.

## Avant-Propos

Ces dernières années consacrées à mes études doctorales m'ont grandement appris autant au niveau professionnel que personnel, mais plusieurs personnes sont responsables de la réussite de ce long cheminement.

D'abord, j'aimerais remercier chaudement mon directeur de thèse, Marc Hébert, qui m'a fait confiance en m'intégrant à son équipe. Tu as su me transmettre ton esprit critique et ton obsession du travail bien fait tout en m'offrant un milieu de travail exceptionnel. J'espère avoir pu être à la hauteur de tes attentes et je te remercie de ta générosité tout au long de ces années et ta patience pour les multiples corrections. J'espère pouvoir continuer à collaborer à tes différents projets de recherche en tant que clinicienne bien entendu!

Je tiens également à remercier mes collègues de labo, Anne-Marie, Marie-Claude et Alexandre qui m'ont grandement aidé entre autres lors de la phase d'expérimentation de mon étude. Merci d'avoir pu être là quand j'en avais besoin. J'apprécie beaucoup votre altruisme et votre professionnalisme. Merci aussi, chère Marie-Claude, pour ton obsession à vouloir faire les « stat » et les tableaux de la façon la plus efficace possible. Tu es une assistante de recherche exceptionnelle qui m'a été fort utile. J'espère que vous pourrez tous réaliser vos projets et que nous pourrons nous recroiser dans un avenir prochain.

Évidemment, cette étude n'aurait pu avoir lieu sans l'aide et le dévouement de mes participants. À tous ceux qui ont participé en tant que patients ou participants contrôles, je tiens sincèrement à vous remercier de m'avoir fait confiance et d'avoir fait avancer la science, sans trop craindre les électrodes dans les yeux! Je vous souhaite un avenir rempli de lumière et de bonheur!

Je veux également remercier les psychiatres et résidents Guylain Bouchard, Marie-Josée Filteau, Philippe Tremblay et Maude Lemieux pour leur évaluation auprès de mes participants de même que pour les échanges intellectuels dans le magnifique domaine de Sillery. Merci aussi à tous les résidents en ophtalmologie qui ont pris le temps, dans leur horaire chargé, d'examiner les rétines de tous les participants! Vous avez été d'une grande aide!

Également un grand merci à tous les membres administratifs du Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG) qui m'ont grandement facilité la tâche et aux généreux membres du comité de thèse pour avoir poussé ma réflexion plus loin.

Côté personnel, un immense merci à Jean-François qui illumine mon existence depuis plusieurs années en s'émerveillant devant la vie et en m'accordant son amour, malgré mes nombreuses périodes de doutes et de stress souvent inexplicables. Tu m'obliges à me surpasser et me donne la confiance dont j'ai besoin pour atteindre des objectifs que je pensais hors de ma portée. Je franchis maintenant une nouvelle étape dans ma vie et je suis très heureuse de pouvoir faire ce changement en ta compagnie. J'espère pouvoir suivre tes conseils et écouter ce que me dit ton cœur encore longtemps...Je t'aime!

Comment remercier tous mes amis qui ont su me supporter, m'encourager et surtout me divertir dans les moments plus stressants et glorieux. Je vous adore, vous être l'équilibre dans ma vie, surtout ne vieillissez pas trop vite et continuez de me faire rire, même si ça donne des rides!

Finalement, un merci tout spécial à ma famille et particulièrement mes parents qui m'ont appuyé tout au long de mon long cheminement académique et qui ont fait en sorte que je suis la personne que je suis. Je suis privilégié d'avoir pu compter sur votre aide au fil de mes études et de pouvoir me reposer sur vos bons conseils. Vous êtes des guides indispensables dans ma vie. Je vous aime!

*À tous ceux qui ont pu trouver la lumière  
et aux autres qui la trouveront...*

*« Novembre est un beau mois, mais il faut  
aimer le gris. Et l'oeil en saisir la lumière »  
Gilles Vigneault*

## Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Avant-Propos .....	iv
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux .....	viii
Liste des figures.....	ix
Abréviations .....	xi
Introduction .....	1
Historique du Trouble affectif saisonnier et critères diagnostiques .....	1
Étiologie du Trouble affectif saisonnier .....	3
Luminothérapie .....	16
Rétine et structures anatomiques .....	20
Électrorétinographie et mesure de la sensibilité rétinienne.....	31
Objectifs de recherche .....	38
1. Établissement de protocoles d'électrorétinographies pour les yeux non-dilatés	38
2. Rythmes circadiens et ERG .....	39
3. Patron saisonnier et impact de la luminothérapie sur l'ERG effectué auprès de patients atteints de TAS .....	39
Chapitre 1 :	
Assessing the impact of non-dilating the eye on the standard ERG response .....	41
Chapitre 2 :	
Circadian variation in the electroretinogram and the presence of central melatonin ..	66
Chapitre 3 :	
First electrophysiological evidence of biological effect of light therapy on retinal function in patients with seasonal affective disorder.....	89
Discussion.....	135
1. Établissement de protocoles d'électrorétinographie pour les yeux non-dilatés.....	135
2. Rythmes circadiens et ERG .....	138
3. Patron saisonnier et impact de la luminothérapie sur l'ERG effectué auprès de patients atteints de TAS .....	140
4. Contribution scientifique de la thèse .....	148
5. Conclusions générales et voies futures.....	154
Bibliographie .....	159
Annexes 1 .....	205
Annexes 2 .....	221

# Liste des tableaux

## **CHAPITRE 1**

<a href="#">Tableau 1. Photopic ERG parameters for LED and Xenon groups in the dilated eye and non dilated eye.....</a>	63
<a href="#">Tableau 2. Implicit time in photopic ERG for LED and Xenon groups in the dilated eye and non dilated eye.....</a>	64
<a href="#">Tableau 3. Scotopic ERG parameters in the dilated eye and non dilated eye.....</a>	65

## **CHAPITRE 2**

<a href="#">Tableau 1. Photopic and scotopic ERG parameters.....</a>	88
--	----

## **CHAPITRE 3**

<a href="#">Tableau 1. Clinical characteristics of patients and controls.....</a>	121
---	-----



# Liste des Figures

## **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

<a href="#">Figure 1. Voie lumineuse vers l'horloge biologique</a> .....	5
<a href="#">Figure 2. Formation de la mélatonine par ses précurseurs</a> .....	7
<a href="#">Figure 3. Traitement de luminothérapie (lampe SADelite, Northern Light Technologies)</a> ..	17
<a href="#">Figure 4. Structure de la rétine</a> .....	21
<a href="#">Figure 5. Photorécepteurs réiniens</a> .....	23
<a href="#">Figure 6 Voies directe et indirecte de la rétine</a> .....	24
<a href="#">Figure 7. Phototransduction</a> .....	26
<a href="#">Figure 8. Sensibilité rétinienne des photorécepteurs durant a) le jour et b) la nuit et variation circadienne de la mélatonine et de la dopamine</a> .....	28
<a href="#">Figure 9. Administration d'une mesure par électrorétinogramme (ERG)</a> .....	31
<a href="#">Figure 10. Bio-potentiel capté par l'électrorétinogramme</a> .....	32
<a href="#">Figure 11. Formation de la courbe Naka-Rushton des bâtonnets (B) et des cônes (C) à partir des ondes rétinienne enregistrées à l'électrorétinogramme scotopique (A)</a> .....	35
<a href="#">Figure 12. Maladies psychiatriques dans la famille du groupe de patients et de participants contrôles</a> .....	144

## **CHAPITRE 1**

Figure 1. Mean photopic ERG luminance response function of all participants (N=26) submitted to LED flashes in the dilated eye (DE) and non dilated eye (NDE). ...	58
Figure 2. Example of a typical photopic luminance response function obtained in the dilated eye and non dilated eye in which Vmax is clearly achieved in both eyes.	59
Figure 3. Mean (N=6) photopic luminance response function for the dilated eye and non dilated eye as obtained with Xenon flashes in which the so-called photopic hill is observed in both eyes. ....	60
Figure 4. Typical examples of photopic ERG waveforms in the dilated eye (DE) and non dilated eye (NDE) as obtained in a 25 y.o male at two different background. ....	61
Figure 5. Mean scotopic luminance response function (N=23) in the dilated eye and non dilated eye as obtained with Green LED flashes. ....	62

## **CHAPITRE 2**

Figure 1a. Example of the photopic luminance response function obtained at both 11:00 and 23:00 for a women participant. ....	85
<a href="#">Figure 1b. Mean (N=28) photopic luminance response function obtained at both 11:00 and 23:00. Note the slightly lower Vmax observed in recordings obtained at night..</a> ..	85
<a href="#">Figure 2. Means (N=29) scotopic luminance response function obtained at both 11:00 and 23:00. Note the higher response obtained at night.</a> .....	86
<a href="#">Figure 3. Mean (N=12) levels of melatonin secretion with saliva samples obtained during photopic and scotopic recording at both 11:00 and 23:00.</a> .....	87

## **CHAPITRE 3**

<a href="#">Figure 1. ERG parameters include a) a-wave implicit time, b) b-wave implicit time, c) a wave amplitude, d) b-wave amplitude</a> .....	112
<a href="#">Figure 2. Mean SIGH-SAD scores (a) and number of responders to LT and patients in remission after LT (b)</a> .....	113
<a href="#">Figure 3. Melatonin concentration in the saliva of control participants (one measure) and SAD patients at baseline and after 4 weeks of LT (2 measures)</a> .....	114
<a href="#">Figure 4. Mean photopic luminance response function (LRF) in photopic ERG</a> .....	115
<a href="#">Figure 5. Photopic b-wave amplitude in cotrol participants and in SAD patients during LT</a> .....	116
<a href="#">Figure 6. Mean scotopic luminance response function (LRF) in photopic ERG</a> .....	117
<a href="#">Figure 7. Retinal sensitivity values (K) in control participants and SAD patients during LT</a> .....	118
<a href="#">Figure 8. a) Explicative neurochemical model of SAD</a> .....	119
<a href="#">b) Biological mechanism of LT</a> .....	120

## Abréviations

BDI-II :	Beck Depression Inventory-II
DE :	Dilated eyes
EOG :	Électrooculographie
ERG :	Électrorétinographie
GSS :	Global Seasonal Score
ISCEV :	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
NDE :	Non dilated eye
NSC :	Noyaux suprachiasmatiques
SAD :	Seasonal Affective Disorder
SPAQ :	Seasonal Pattern Assessment Questionnaire
SIGH-SAD :	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorder version
SF :	Standard Flash
SNC :	Système nerveux central
TAS :	Trouble affectif saisonnier
VRH :	Voie rétinohypothalamique

# Introduction

## Historique du Trouble affectif saisonnier et critères diagnostiques

La relation entre l'occurrence des troubles de l'humeur et les saisons est un constat qui a été relaté dans des écrits datant d'aussi loin que 4700 ans AV J-C par Wong Tai et 400 ans AV J-C par Hippocrate, le père de la médecine<sup>1</sup>. Au deuxième siècle, les médecines Gréco-romaines traitaient déjà la dépression et la léthargie avec les rayons du soleil directement dans les yeux (cité par Sher<sup>2</sup>). Beaucoup plus tard, en 1898, le navigateur et médecin Frédéric Cook avait noté que durant son expédition en Antarctique à l'hiver, les membres de son équipage se sentaient fatigués et déprimés et qu'il était possible de traiter cet état par un feu à ciel ouvert dont l'effet thérapeutique était engendré par la lumière plutôt que par la chaleur<sup>3</sup>. L'émergence de la psychiatrie à la fin du 18<sup>e</sup> siècle et au début du 19<sup>e</sup> siècle a amené de nombreuses études de cas et d'observations relatives à l'influence de la saisonnalité, notamment par les écrits de Philippe Pinel<sup>4</sup> et d'Émil Kraepelin<sup>5</sup>. Il faut cependant attendre presque 100 ans encore pour que la première description scientifique du trouble affectif saisonnier soit publiée<sup>6</sup>. En effet, c'est en 1984 qu'un groupe de chercheurs du National Institute of Mental Health des États-Unis a rapporté la découverte d'un nouveau trouble de l'humeur apparaissant à l'automne et disparaissant de façon naturelle à l'été. De plus, en plus de définir le syndrome, cet article présente la première étude contrôlée de l'effet antidépresseur de l'administration de lumière artificielle (la lumbinothérapie). Rosenthal et ses collègues ont nommé cette maladie « *Seasonal Affective Disorder* » ou SAD (en français : *Trouble affectif saisonnier* ou TAS).

Le TAS se définit par des symptômes de fatigue générale, un manque de motivation pour les activités sociales et le travail ainsi que des difficultés de concentration survenant de façon cyclique durant l'automne ou l'hiver. Dans certains cas, ce manque d'énergie amène des symptômes dépressifs, parfois des idées suicidaires et une baisse de libido. De plus, dans la majorité des cas, les gens atteints de TAS ressentent également des symptômes atypiques tels l'hypersomnie, l'hyperphagie et un gain de poids découlant d'un excès de consommation d'hydrates de carbone et de sucre. Ainsi, la présence plus fréquente de symptômes atypiques et la survenue d'un épisode dépressif saisonnier récurrent avec rémission naturelle au printemps ou à l'été distingue le TAS du trouble dépressif majeur. De plus, même si certains antidépresseurs sont efficaces pour traiter le TAS, le traitement de choix proposé aux gens atteints de TAS est une exposition quotidienne à une source de lumière artificielle : la lumbinothérapie.

Depuis sa première description, l'évaluation diagnostique du TAS est controversée étant donné les différents critères requis, selon l'ouvrage consulté par le clinicien, permettant l'établissement de son diagnostic. Les deux descriptions les plus utilisées sont celles du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (en anglais *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorder* ou *DSM*) ainsi que les critères de Rosenthal et al.<sup>6</sup> qui ont pu se préciser grâce aux recherches menées dans divers pays. C'est en 1987, que le TAS est défini pour la première fois dans le DSM-III-R<sup>7</sup>. Cependant, le syndrome ne compte pas une description exhaustive et est plutôt inséré dans le trouble dépressif majeur récurrent. La plus récente version du DSM-IV<sup>8</sup> ajoute la spécification « avec caractère saisonnier », mais requiert au moins deux épisodes dépressifs isolés en plus des épisodes saisonniers. Cette description plus récente ne fait pas l'unanimité et plusieurs chercheurs considèrent les critères trop stricts et paradoxalement trop globaux. En effet, une personne qui souffrirait depuis 10 ans d'épisodes dépressifs récurrents à chaque automne avec une rémission naturelle à l'été, mais qui n'aurait jamais vécu d'épisode dépressif isolé ne pourrait pas se qualifier pour ce diagnostic selon les critères du DSM-IV. De plus, cette description pourrait inclure des gens avec un trouble bipolaire ou d'autres maladies psychiatriques ce qui pourrait réduire l'homogénéité des échantillons en recherche. Ainsi, plusieurs chercheurs ont recours aux critères de Rosenthal et al.<sup>6</sup> afin de diagnostiquer le TAS en plus d'utiliser des instruments spécialement conçus pour l'évaluation (par exemple, le questionnaire SIGH-SAD, voir Annexe 1). Ceux-ci requièrent un épisode dépressif à vie et l'arrivée et l'arrêt d'épisodes dépressifs saisonniers réguliers à deux reprises.

Touchant de jeunes adultes entre 20 et 30 ans<sup>9</sup>, le TAS diminue de prévalence après l'âge de 60 ans<sup>10, 11</sup>. Ce trouble de l'humeur affecte plus de femmes que d'hommes<sup>9</sup> et la prévalence à vie du TAS au Canada est évaluée à 2.6% de la population<sup>12</sup>, affectant environ 840 000 Canadiens et 200 000 Québécois. Cependant, il faut comprendre que ce syndrome est souvent sous-diagnostiqué et sous-traité étant donné l'aspect cyclique qui demande plusieurs années avant que la personne affectée et le médecin reconnaissent la maladie. Sans oublier la sous-information ou la non-reconnaissance de ce trouble de l'humeur chez les intervenants en santé. Ainsi, une forme plus légère de TAS (TAS-léger) est observée chez environ 18% de la population, avec des symptômes qui, quoique dérangeants, ne sont pas aussi incapacitants que le TAS<sup>13, 14</sup>. Il faut donc considérer la saisonnalité sur un continuum où le TAS se retrouverait à une extrémité affectant environ 200 000 Québécois alors que le TAS-léger serait au centre et toucherait près de 1.4 million de Québécois, et le reste de la population ne ressentirait pas ou peu l'effet de la

diminution lumineuse engendrée par les saisons et se situerait à l'extrémité opposée du TAS.

## **Étiologie du Trouble affectif saisonnier**

Pour le moment, l'origine précise du TAS n'est pas connue. Cependant, plusieurs hypothèses largement documentées ont été proposées au fil des deux décennies qui ont suivi la première description du TAS.

### Théorie de la latitude

Étant donné le lien entre l'exposition lumineuse et l'apparition du TAS, il a été proposé que les populations des régions près de l'équateur soient moins affectées par ce syndrome comparativement à celles près des pôles. En ayant comme prémisse de base l'augmentation du risque de développer le TAS dans un climat plus nordique, où l'exposition lumineuse est diminuée en hiver, plusieurs études se sont donc concentrées sur l'évaluation de la prévalence du TAS selon la latitude. Ainsi, certaines ont trouvé une corrélation entre les prévalences plus élevées de TAS et les latitudes plus nordiques<sup>15-17</sup>, alors que d'autres ont infirmé cette hypothèse<sup>12, 18-20</sup>. Une récente revue de littérature a établi que les études de prévalence ne démontraient pas de corrélations significatives entre la prévalence et la latitude<sup>21</sup>, ce qui laisse supposer que l'influence de la latitude dans la pathogénèse du TAS est subtile et que d'autres facteurs doivent être pris en considération dans l'étiologie de ce trouble.

### Facteurs génétiques

Comme les théories précédentes n'ont pu démontrer une cause précise au TAS, certains chercheurs se sont attardés aux facteurs génétiques pour trouver l'étiologie du trouble. Ainsi, en plus de démontrer des facteurs de vulnérabilité dans les études familiales, il semblerait que certains peuples aient plutôt un facteur de protection des effets négatifs de la saisonnalité et du TAS. En effet, certaines observations montrent que les Islandais et leurs descendants ont une prévalence moindre au TAS<sup>18, 22, 23</sup>. Une adaptation génétique semble également présente dans la communauté Finlandaise<sup>24</sup>, tout comme chez les Japonais<sup>20, 25</sup>. Ainsi, certains peuples soumis à l'isolement auraient développé un facteur de protection contre le TAS, démontrant la possibilité d'un aspect génétique à ce trouble.

Les études familiales quant à elles, ont estimé qu'entre 13 à 17% des proches au premier degré de gens souffrant de TAS étaient atteints du même syndrome comparativement à 1% dans la population normale<sup>26</sup>. De plus, une large étude menée chez 4639 paires de jumeaux a examiné la contribution de l'aspect génétique et environnemental sur le développement de symptômes saisonniers<sup>27</sup>. Les résultats indiquent que l'aspect génétique compterait pour environ 30% de la variance saisonnière. Toutefois, cette vaste étude utilisait seulement le questionnaire de saisonnalité SPAQ (voir Annexe 1) afin d'évaluer les symptômes saisonniers, alors que l'ajout d'instruments additionnels, plus valides, aurait été souhaitable.

Au niveau purement génétique, certaines études rapportent que la saisonnalité (se manifestant par un changement de l'humeur, une consommation de féculents et de sucre, une baisse d'énergie et des troubles du sommeil) pouvait être héréditaire<sup>27, 28</sup>. Certaines études suggèrent une association entre le TAS et les troubles d'alimentation (consommation accrue de féculents et de sucre), liée à certains gènes sérotoninergiques<sup>29-35</sup>. Aucune n'a cependant pu établir le lien entre certains polymorphismes, des gènes de sérotonine et le TAS<sup>36, 37</sup>. Même si ces études sont encourageantes, beaucoup de recherches restent encore à effectuer dans ce domaine. Cependant, l'aspect génétique dans la pathogénèse du TAS n'est pas négligeable et doit être considéré en clinique comme en recherche.

### Hypothèse circadienne

Certaines hypothèses voulant expliquer l'origine du TAS se sont plutôt concentrées sur un dérèglement au niveau des rythmes circadiens. Ces rythmes endogènes sont générés par une horloge biologique ou oscillateur interne. D'une durée d'environ 24 heures, ils comprennent entre autres la température corporelle, les niveaux hormonaux, le cycle veille-sommeil<sup>38, 39</sup>, ceux-ci étant les plus connus. Toutefois, ces rythmes circadiens endogènes doivent se synchroniser avec la durée du jour de 24 heures grâce aux indices externes environnementaux. Les noyaux suprachiasmatiques centraux (NSC), site central de l'horloge biologique, sont situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus, et sont responsables de la synchronisation des rythmes endogènes et s'ajustent avec les rythmes externes (voir Figure 1).

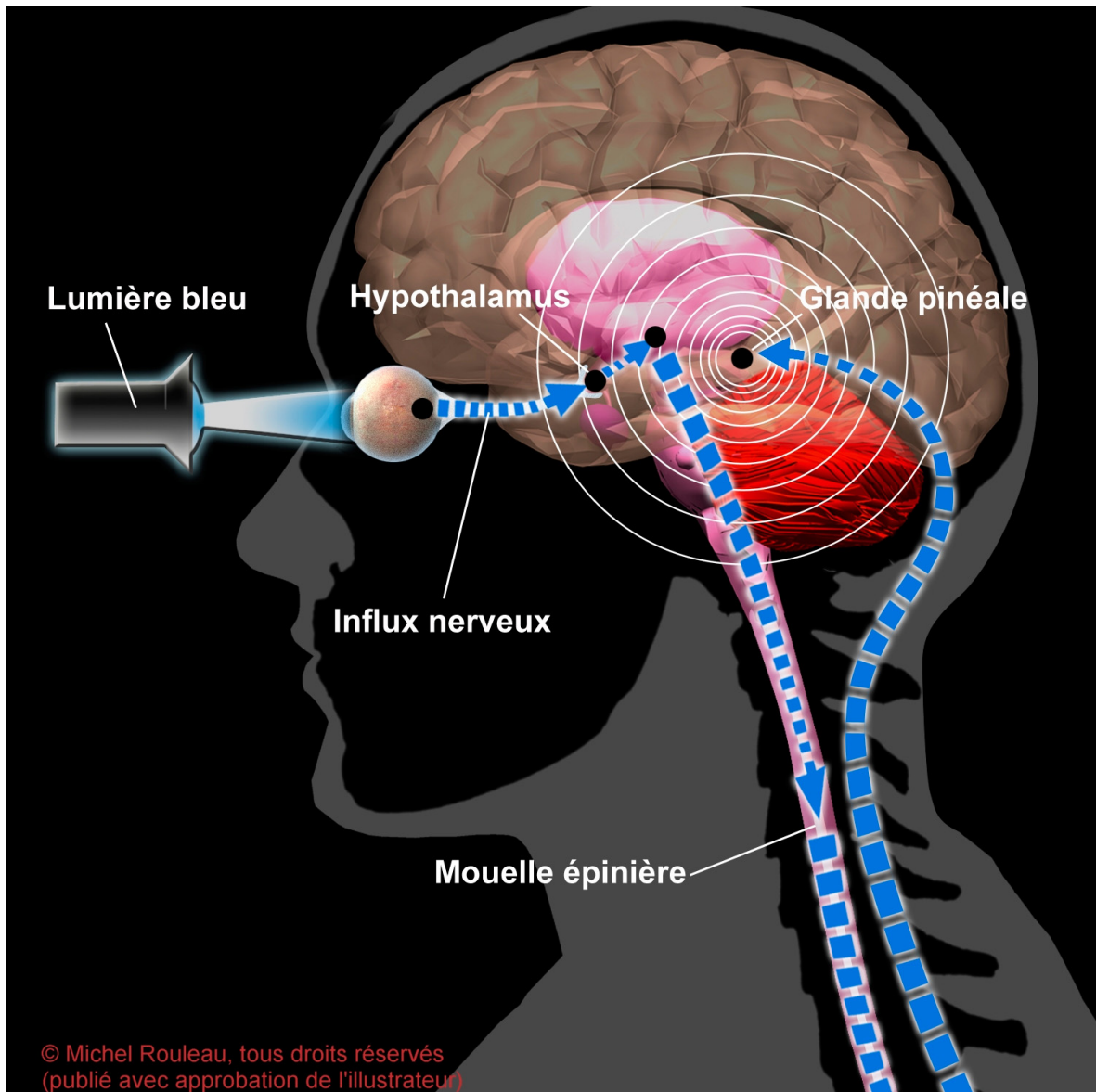


Figure 1. Voie lumineuse vers l'horloge biologique

Parfois, nos rythmes endogènes circadiens sont désynchronisés avec les indices externes. L'exemple le plus flagrant est l'expérience d'un décalage horaire qui nous fait ressentir les effets désagréables d'une incompatibilité entre nos rythmes circadiens et l'exposition à la lumière du jour d'un autre fuseau horaire. Après quelques jours, nos rythmes endogènes se synchronisent à nouveau grâce, entre autres, au lever et au coucher du soleil, un des indices externes agissant puissamment sur notre horloge biologique<sup>38-41</sup>.



Ainsi, certaines hypothèses sur l'origine du TAS proposent que les symptômes soient reliés davantage à un dérèglement des rythmes circadiens plutôt qu'aux changements de saisons ou aux latitudes éloignées de l'équateur.

#### *Décalage de phase (phase-shift)*

Comme une fleur qui persiste à s'ouvrir et à se refermer malgré une obscurité totale, l'humain possède des rythmes circadiens endogènes d'un peu plus de 24 heures qui sont réglés par certains indices externes comme les interactions sociales, les sons et le cycle lumière-noirceur. Ce dernier étant considéré comme le *zeitgeber* (synchronisateur) le plus puissant afin d'ajuster et de resynchroniser l'horloge biologique avec la durée du jour et de la nuit<sup>38-41</sup>.

Ainsi, Lewy a été le premier à proposer que chez les TAS, les symptômes seraient dus à un dérèglement des rythmes circadiens. Il a donc proposé que ces patients souffriraient d'un délai ou d'un retard dans certains rythmes circadiens dont la sécrétion de la mélatonine et le cycle éveil-sommeil, probablement attribuable à l'exposition lumineuse réduite à l'hiver<sup>42-46</sup>. L'effet antidépresseur observé par la luminothérapie serait expliqué par l'ajustement de ce délai des rythmes circadiens internes. Ainsi, selon cette théorie, la luminothérapie appliquée le matin serait supérieure à celle effectuée le soir, car la lumière matinale amènerait une avance de phase des rythmes circadiens, alors que l'exposition lumineuse le soir causerait un délai supplémentaire dans ces rythmes endogènes<sup>44, 47</sup>. Certaines études ont établi la supériorité de l'exposition matinale<sup>47-50</sup>, alors que d'autres études ont infirmé cette prédiction en stipulant que l'efficacité de ce traitement ne dépend pas du moment où il est administré<sup>51-58</sup>. La supériorité du traitement matinal et nocturne est toujours un sujet de débat, mais le consensus général favorise l'utilisation de la luminothérapie le matin.

#### *Théorie de la mélatonine*

La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale ou épiphyse, située derrière le troisième ventricule, en l'absence de lumière avec une production faible ou non détectable durant le jour et élevée durant la nuit<sup>59, 60</sup>. Elle est formée à partir de la production de tryptophane et de sérotonine dans l'organisme via de multiples enzymes ou acides (en jaune) (Voir Figure 2).

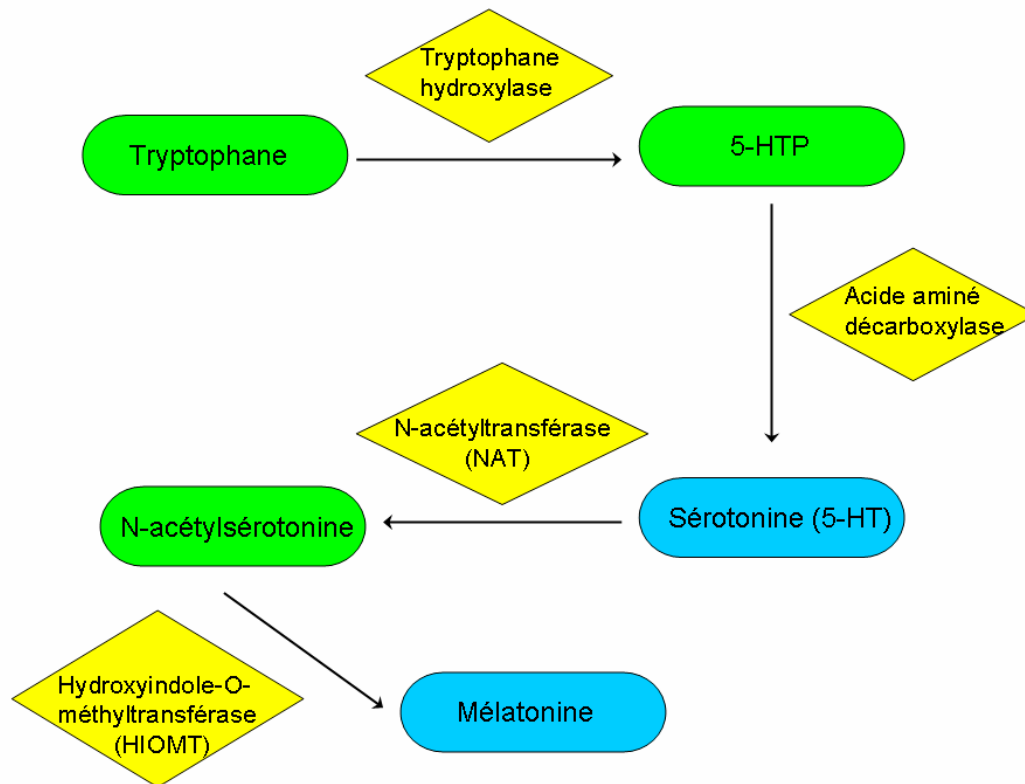


Figure 2. Formation de la mélatonine par ses précurseurs (tryptophane et sérotonine)

Selon un étude de Wehr, il semble que la sécrétion de mélatonine nocturne soit modifiée selon la durée de la photopériode (été ou hiver)<sup>61</sup>. En effet, en créant en laboratoire une courte photopériode hivernale, la production de mélatonine nocturne semble s'allonger pour s'ajuster aux plus longues périodes de noirceur. Ainsi, la mélatonine apparaît être un bon marqueur du rythme circadien endogène. De plus, sa sécrétion peut être inhibée par une exposition lumineuse intense transmise par la rétine<sup>62</sup>.

La variation de la sécrétion de la mélatonine a été le premier mécanisme biologique soupçonné dans l'apparition du TAS, étant donné l'effet thérapeutique de la lumbinothérapie, qui inhibe cette hormone. Comme le degré de suppression nocturne de la mélatonine par la lumière dépend du niveau de l'intensité lumineuse, il a été supposé qu'une faible lumière (*en anglais : dim light*) n'aurait pas d'effet bénéfique. Les résultats de recherche sont cependant contradictoires. Des études récentes ont montré que la suppression de mélatonine était possible avec des intensités lumineuses plus faibles que le 2500 lux standard<sup>63-66</sup>. De plus, le fait que la lumbinothérapie ait le même effet

antidépresseur lorsqu'administrée en après-midi, alors qu'elle a peu d'impact sur l'horloge biologique et la production de mélatonine, vient contredire cette hypothèse<sup>55, 67</sup>.

Aussi, la plupart des études n'ont pas trouvé de variations saisonnières dans la sécrétion de mélatonine chez les humains. Toutefois, il semblerait que la sécrétion serait plus longue en hiver qu'en été chez les gens affectés de TAS<sup>68, 69</sup>. Cependant, en examinant le rythme endogène de sécrétion de mélatonine chez les patients TAS et des participants contrôles, Checkley et ses collègues n'ont pas trouvé de différences entre les deux groupes<sup>70</sup>. De même, une étude plus récente menée par Koorengevel<sup>71</sup> ne montre pas de différence de production de mélatonine chez les patients TAS comparativement à un groupe contrôle. À l'inverse, Karadottir et ses collègues ont pu distinguer des variations à la hausse de la production de mélatonine, le jour et la nuit, chez les patients TAS comparativement à un groupe contrôle<sup>72</sup>. D'autre part, bien que certains chercheurs aient montré un délai de production de mélatonine chez les patients atteints de TAS<sup>44, 73</sup>, d'autres n'ont pu observer soit un délai de phase de la mélatonine chez les personnes souffrant de TAS<sup>74</sup> ou de variation du temps de sécrétion ou de la production totale de mélatonine<sup>75</sup>. Ainsi, cette variation saisonnière chez les patients atteints de TAS n'est pas confirmée et demeure un sujet de débat.

D'un autre côté, d'autres études se sont penchées sur l'effet que pourrait avoir l'administration de mélatonine. Il a été établi que chez des patients atteints de TAS en rémission, cette hormone ne renverse pas complètement les effets bénéfiques de la luminothérapie, mais produit les symptômes atypiques du trouble<sup>76</sup>, alors que son administration chez des participants normaux le soir, comparativement à un placebo, engendre des symptômes d'endormissement et des difficultés de concentration<sup>77-81</sup>. De plus, l'administration d'un antagoniste bêta-adrénergique, qui supprime la sécrétion de mélatonine, n'induit pas de rémission des symptômes<sup>76, 82</sup>. Suite à cette dernière découverte, cette hypothèse sur l'étiologie du TAS a été réfutée par son créateur, Norman Rosenthal, considérant la mélatonine comme un traitement relativement inefficace pour traiter le TAS. Cependant, en administrant tôt le matin un autre type d'antagoniste bêta-adrénergique à action plus courte, un effet antidépresseur est observé<sup>83</sup>. Malgré toutes ces contradictions, les chercheurs tentent de trouver un rôle indirect de la mélatonine dans l'étiologie du TAS.

### *Théorie de la photopériode*

Pour les animaux, il est essentiel d'anticiper les changements de saison afin d'évaluer s'il est temps de faire des provisions pour la saison froide, de se reproduire, de migrer ou alors d'hiberner. Ainsi, l'allongement de la photopériode au printemps et son raccourcissement à l'automne est un signal crucial amenant la régulation de divers comportements saisonniers<sup>84</sup>. Il semblerait même que la durée de sécrétion de mélatonine chez les animaux soit plus longue en hiver qu'en été en raison des variations de la photopériode<sup>60, 85, 86</sup>. Ce changement de la production de mélatonine a également été établi chez l'humain en modifiant la longueur de la photopériode artificiellement en laboratoire<sup>68, 87</sup>. Ainsi, l'humain semble avoir conservé l'habileté à répondre à la durée de la photopériode, cependant, la fonction de ce mécanisme reste incertaine.

En se fiant au modèle animal et à la précédente hypothèse sur la mélatonine, la diminution de la photopériode à l'automne et l'hiver amenant la baisse d'exposition lumineuse a été rapidement suspectée dans l'apparition des symptômes du TAS<sup>6, 42</sup>. Cette hypothèse est également en lien avec la théorie de la latitude où la photopériode est réduite dans les régions éloignées de l'équateur. Il semblerait que les individus vivant à des latitudes nordiques aient une durée de sécrétion de mélatonine plus longue en hiver<sup>88</sup>. Certaines études ont montrées qu'un raccourcissement artificiel de la photopériode durant l'été entraîne une diminution de la sécrétion de mélatonine<sup>89, 90</sup>, alors qu'en augmentant la durée de la nuit en laboratoire, la durée de la production de mélatonine est augmentée chez les humains<sup>61</sup>.

Ainsi, un traitement logique pour contrer ce syndrome serait de s'exposer le matin et le soir à une source artificielle de lumière afin d'imiter la photopériode estivale. Cependant, bien que la luminothérapie soit efficace, il ne semble pas nécessaire d'effectuer un double traitement pour étirer la photopériode<sup>91</sup> et une exposition matinale semble suffisante. L'efficacité de la luminothérapie n'est donc pas totalement dépendante de son heure d'exposition. Plus de détails sur ce traitement naturel seront fournis à la section « luminothérapie ».

Aussi, comme l'arrivée du temps froid favorise des comportements casaniers, avec une exposition à la lumière naturelle de 4 à 6 fois moins longue en hiver qu'en été dans la population normale<sup>92</sup>, certaines études ont tenté de démontrer un patron saisonnier d'exposition lumineuse différent chez les TAS et les TAS-léger comparativement à des

gens normaux<sup>93-96</sup>. Cependant, il ne semble pas y avoir de différence entre ces groupes au niveau de l'exposition lumineuse.

Ainsi, conjointement aux études de prévalence démontrant peu d'effet de la latitude sur l'apparition du TAS, la théorie de la photopériode semble également avoir un impact plutôt léger sur la pathogénèse de ce syndrome.

#### Accumulation de photons (*photo-counting*)

Cette hypothèse propose que le raccourcissement de la photopériode en hiver prive, certaines personnes vulnérables, de la quantité suffisante de lumière pour maintenir un état euthymique. Le mécanisme biologique de cette hypothèse n'a pas été clairement identifié, mais certains chercheurs se basent sur le fait que l'environnement lumineux amènerait un changement dans la structure et la composition des photorécepteurs. En effet, les animaux élevés à différentes intensités lumineuses capteraient le même nombre de photons par jour<sup>97</sup>. De plus, il semble que la rétine ajuste cette propriété d'absorption de photons selon les variations ambiantes d'intensité lumineuse<sup>98, 99</sup>. Ce phénomène appelé « photostasie » a par contre été identifié seulement chez le rat au niveau des bâtonnets. Cependant, il est expliqué chez l'humain comme étant un phénomène évolutif permettant de s'adapter aux changements de luminosité saisonnière afin d'absorber la quantité nécessaire de photons par jour<sup>100</sup>.

Par ailleurs, il a été suggéré que chez les TAS, une déficience dans ce mécanisme d'adaptation rétinien (photostasie) pourrait engendrer en hiver une absorption insuffisante de photons nécessaire au maintien de l'humeur. En lien avec cette hypothèse, le traitement logique serait l'allongement de la photopériode en hiver afin d'assurer l'absorption suffisante d'énergie lumineuse pour un fonctionnement physiologique et psychologique optimal. Cependant, une seule étude a trouvé qu'une exposition de 5 heures à 2500 lux était supérieure à 2 heures de traitement<sup>14</sup>. Par contre, deux méta-analyses du même groupe de recherche mentionnent la supériorité d'un traitement le matin et le soir comparativement à une exposition lumineuse individuelle<sup>101, 102</sup>. Ainsi, selon cette hypothèse, la luminothérapie viendrait compenser le manque de lumière absorbée durant l'hiver.

#### Photosensibilité anormale

En lien avec un dérèglement du mécanisme de photostasie, une anomalie au niveau de la sensibilité rétinienne a été proposée comme hypothèse à l'origine du syndrome et à l'effet

thérapeutique de la lumninothérapie. En effet, puisque la lumninothérapie est le traitement de choix pour traiter le TAS et que son effet antidépresseur passe par la rétine et non la peau<sup>103</sup>, il était logique de penser qu'une sensibilité rétinienne anormale puisse être en cause.

Comme celle des animaux, la rétine humaine s'adapte aux variations lumineuses en augmentant sa sensibilité lorsque la lumière est insuffisante<sup>98, 99, 104</sup>. Ce senseur lumineux permet donc de transmettre au NSC la perception lumineuses ambiante<sup>105</sup>. Ainsi, deux hypothèses portent sur une possible anomalie au niveau de cette adaptation rétinienne face aux changements lumineux.

D'abord, certains pensent que chez les patients atteints de TAS, il pourrait y avoir une **hypersensibilité** de la rétine à la lumière sous-jacent à un dérèglement de la photostasie<sup>106</sup>. Ainsi, cette sensibilité lumineuse accrue entraînerait une détection de la noirceur plus tard en soirée amenant un retard dans l'apparition de certains rythmes circadiens, engendrant des symptômes dépressifs. L'horloge biologique signalerait toujours une photopériode allongée comme en été, plutôt qu'une diminution de l'exposition lumineuse perçue généralement en hiver. Dans ce sens, la lumninothérapie serait efficace puisqu'elle entraînerait davantage le phénomène d'adaptation à la lumière, abaissant le niveau de sensibilité et rendant la perception lumineuse normale.

À l'inverse, certaines études ont montré une **hyposensibilité** de la rétine<sup>107</sup>. En effet, il semblerait que la sensibilité rétinienne chez les gens normaux s'adapterait à la diminution de la photopériode à l'hiver, alors que ce mécanisme serait défaillant chez les gens atteints de TAS<sup>107</sup>. Ainsi, plusieurs études ont proposé une baisse des fonctions rétiniennes des patients TAS comparativement à un groupe contrôle<sup>108-112</sup>. D'autres études, basées sur l'électrorétinogramme (ERG), montrent une diminution de certaines fonctions rétiniennes chez les gens atteints de TAS<sup>113-115</sup> et de TAS-léger<sup>116</sup>. En utilisant le test d'adaptation à la noirceur (DAT), il a été rapporté que la sensibilité subjective des bâtonnets était similaire entre les patients et les participants contrôles à l'hiver comme à l'été<sup>110</sup>. D'un autre côté, la sensibilité subjective des cônes semblent être plus élevée chez les patients atteints de TAS lors des deux saisons<sup>117</sup>. Par ailleurs, en utilisant l'électrooculographie (EOG) qui représente une mesure de la fonction de l'épithélium rétinien, les ratios EOG (les mesures enregistrées durant l'adaptation à la lumière sur les mesures enregistrées durant l'adaptation à la noirceur) semblent être plus bas chez les patients atteints de TAS comparativement aux contrôles à l'hiver<sup>108, 109</sup>. Dans une autre

étude, les ratios EOG sont plus élevés durant l'hiver chez les participants contrôles comparativement à l'été, alors que les ratios des patients atteints de TAS restent stables avec les saisons<sup>112</sup>. Ainsi, les résultats à l'ERG et à l'EOG semblent montrer une diminution du fonctionnement de la rétine chez les patients atteints de TAS et les résultats observés à l'EOG pourraient être interprétés comme une déficience du processus d'adaptation chez les patients atteints de TAS comme le suggère l'hypothèse de Remé et ses collègues<sup>107</sup>. De plus, les études sur le DAT et l'EOG soulèvent la possibilité d'un dérèglement de la fonction des cônes chez les patients atteints de TAS<sup>108-110, 112, 117</sup>.

### Dérèglements de neurotransmetteurs cérébraux

#### *Sérotonine*

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans l'appétit, le cycle veille-sommeil et d'autres rythmes biologiques<sup>118</sup>. Les recherches portant sur l'implication de la sérotonine dans le TAS ont connu un véritable essor dans la dernière décennie et ont montré que le dérèglement de ce neurotransmetteur pourrait jouer un rôle important dans la pathogénèse du TAS (Revue de littérature<sup>119</sup>).

D'abord, certaines études suggèrent des fluctuations sérotoninergiques saisonnières<sup>120-123</sup> avec des niveaux plus bas de sérotonine en hiver ou lors de période d'ensoleillement faible. Cependant, une étude menée auprès de participants normaux sur une période de trois ans a plutôt montré l'existence d'un bas niveau de sérotonine au printemps et un taux plus élevé à l'été<sup>124</sup>. De même, une étude plus récente appuie ces résultats<sup>125</sup>. Toutefois, ces variations ne concordent pas avec la phase dépressive à l'automne ou l'hiver et la phase euthymique vécue à l'été par les patients TAS. De même, les oscillations saisonnières ne sont pas exclusives à la population des patients TAS et semblent également chez des participants sains.

D'autre part, cette hypothèse sérotoninergique a d'abord été élaborée en raison de la prédominance des symptômes atypiques observés dans le TAS<sup>6</sup>. Il a été postulé que ces fonctions neurovégétatives seraient en lien avec les niveaux de sérotonine cérébraux. Ainsi, la consommation accrue de féculents et de sucre lors de la phase dépressive du TAS serait associée à un sentiment réconfortant et énergisant chez les patients, alors que pour les gens normaux l'effet inverse ou alors une absence de différence avec les participants contrôles serait observé<sup>126-128</sup>. Suite à ces résultats, il a été proposé que le

besoin accru d'hydrates de carbone pourrait être le reflet d'une déficience en sérotonine<sup>129, 130</sup> et qu'une boucle rétroactive comportementale-biochimique s'enclencherait afin d'augmenter la disponibilité de la concentration de sérotonine au cerveau. En effet, une accélération de la synthèse de sérotonine semble avoir lieu après l'absorption d'aliments riches en hydrates de carbone<sup>131-133</sup>. Ainsi, il a été proposé que les gens atteints de TAS tenteraient de s'auto-médicamenter en augmentant leur niveau de sérotonine par l'ingestion de ces aliments.

Par ailleurs, afin de diminuer la consommation excessive de sucre ou de féculents chez les patients atteints de TAS, l'administration d'un agoniste sérotoninergique (d-fenfluramine) semble efficace tout en ayant un effet antidépresseur<sup>134</sup>. De même, une médication modulant l'activité de la sérotonine (antidépresseurs : fluoxétine, paroxétine, sertraline, etc.) auprès des gens atteints de TAS, s'est révélée efficace dans plusieurs études<sup>134-141</sup>, suggérant l'implication possible de la sérotonine dans la pathogénèse du TAS.

D'autres études se sont plutôt concentrées à hausser le niveau de sérotonine dans le cerveau en augmentant la disponibilité de son précurseur, le tryptophane (voir Figure 2). Ainsi, certains ont montré que ce précurseur pouvait avoir des propriétés antidépressives<sup>138, 142</sup>. Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être effectuée avec prudence car certains problèmes méthodologiques demeurent (aucun groupe placebo, problème d'interprétation des résultats, etc.). À l'inverse, il est également possible d'administrer un breuvage d'acides aminés afin de diminuer, de façon réversible, la quantité de tryptophane atteignant le cerveau<sup>143-145</sup>. Cette technique est appelée « déplétion de tryptophane ». Administré chez des gens atteints de TAS en rémission grâce à la luminothérapie ou à l'été, ce breuvage amène une rechute des symptômes, alors qu'il n'a aucun effet chez le groupe contrôle<sup>146-148</sup>. Cependant, une étude vient contredire cette rechute transitoire liée à la déplétion de tryptophane<sup>149</sup> et propose que la durée séparant la rémission et la déplétion serait cruciale pour observer l'effet négatif. Ainsi, il semble qu'une rémission nouvelle serait plus fragile à cette technique, comparativement une rémission bien établie (environ deux mois). Dans ce dernier cas, la déplétion de tryptophane serait moins ou non efficace. Certaines études ont également observé que les gens ayant des antécédents familiaux de dépression majeure seraient plus vulnérables à la déplétion de tryptophane que les participants normaux n'ayant aucun antécédent familial de dépression<sup>150, 151</sup>.



L'étude la plus directe du niveau de sérotonine cérébral est celle menée par Lambert et al.<sup>120</sup>. Les résultats suggèrent que le niveau d'ensoleillement viendrait influencer directement à la hausse le niveau de sérotonine cérébral<sup>120</sup>. Cependant, dans cette recherche, l'exposition lumineuse des 101 participants n'a pas été contrôlée et seules les données du bureau de météorologie local ont été pris en compte pour évaluer la quantité de lumière à laquelle les participants ont été exposés. Par contre, en utilisant un cathéter dans la veine jugulaire, la mesure du taux de sérotonine provenant du cerveau est tout de même plus précise que dans les autres protocoles de recherche.

Puisque les études sur une possible variation du taux de sérotonine cérébral chez les patients atteints de TAS sont contradictoires et que les mesures prises sont généralement périphériques au SNC, il est également possible qu'un ou des récepteurs sérotoninergiques puissent être en cause, affectant ainsi le niveau de sérotonine. En effet, Yatham et ses collègues ont administré une substance qui se lie au récepteur 5-HT-1D à des patients atteints de TAS avant et après un traitement de luminothérapie ainsi qu'à un groupe contrôle<sup>152</sup>. Les auteurs rapportent une sous-sensibilité du récepteur 5-HT-1D chez les patients TAS en phase dépressive et une normalisation de celui-ci après le traitement de luminothérapie. La sous-sensibilité du récepteur 5-HT-1D est donc proposée comme étant un marqueur d'état de la maladie. De plus, un intérêt récent se porte sur un récepteur sérotoninergique impliqué dans certains symptômes atypiques, le 5-HT-2C<sup>35, 153-158</sup> et les résultats semblent stimulants, bien que plusieurs autres recherches restent encore à faire.

### *Dopamine*

Principal neurotransmetteur du groupe des catécholamines dans le SNC, la dopamine est impliquée dans diverses activités locomotrices, dont la motricité fine, ainsi que dans certains processus mentaux comme les cognitions, les émotions et le renforcement positif. Un dérèglement du système dopaminergique a été mis en cause dans plusieurs maladies dont le Parkinson, la Chorée d'Huntington et la schizophrénie<sup>159, 160</sup>.

Bien que la plupart des recherches en quête d'une réponse à l'origine du TAS se soient concentrées sur la sérotonine, certaines données ont proposé l'implication de la dopamine dans l'origine du TAS et les bienfaits de la luminothérapie.

Avant de décrire ces résultats, il est important de bien comprendre la structure biologique des récepteurs dopaminergiques. Ainsi, ces récepteurs couplés aux protéines G sont divisés en deux grandes familles; les type-D1 et les type-D2, basé sur l'effet de l'activité

de l'adénylyl cyclase (AMP cyclique)<sup>161</sup>. Ainsi, l'activation des récepteurs D1 stimule l'AMP cyclique, alors que l'inverse se produit lors de la sollicitation des récepteurs D2. Ces deux grandes familles de récepteurs peuvent également être distinguées par leur niveau d'affinité pour certains agonistes et antagonistes. De plus, les récepteurs D2 sont deux à trois fois plus sensibles que les récepteurs D1<sup>161</sup>.

Des dysfonctions dopaminergiques ont été observées chez les gens atteints de TAS. D'abord, au niveau périphérique, il semblerait que la sécrétion de la prolactine (PRL), une hormone pituitaire impliquée dans certains processus reproducteurs dont la lactation féminine, soit contrôlée par la dopamine. En fait, la dopamine, agissant par les récepteurs D2, est la substance inhibitrice principale de la PRL<sup>162, 163</sup>. Ainsi, en mesurant la quantité de PRL, il est possible de mesurer indirectement le niveau de dopamine. Chez les gens atteints de TAS, les études indiquent un bas niveau de PRL en hiver comme et en été<sup>164-166</sup>, suggérant une activation accrue du système dopaminergique<sup>167</sup>. La PRL serait donc un marqueur de trait puisqu'elle ne semble pas évoluer selon les saisons<sup>164, 168</sup>.

Toujours de façon indirecte, le système dopaminergique semblerait moduler la fréquence de clignement des yeux, via les récepteurs D2<sup>165, 169, 170</sup>, de même que le contrôle de la température corporelle<sup>171</sup>. Ainsi, il semblerait que les gens atteints de TAS auraient une fréquence de clignement des yeux qui serait anormale, d'environ deux fois supérieure à la moyenne des gens, en hiver comme en été<sup>165, 166, 172, 173</sup>. Une anomalie au niveau de la perte de chaleur suite à un exercice physique important est également observée chez les gens atteints de TAS comparativement au groupe contrôle<sup>168</sup>, processus dépendant de la disponibilité en dopamine<sup>174, 175</sup>. Suite à ces observations, il a été proposé que le TAS soit caractérisé par une réduction de l'activité dopaminergique compensée par une régulation positive de la sensibilité des récepteurs D2 post-synaptiques, ce qui expliquerait les symptômes décrits précédemment<sup>164, 176, 177</sup>. Cependant, il est également possible d'inférer une simple hausse du niveau de dopamine suite à ces résultats, sans égard aux récepteurs D1 ou D2.

Finalement, il est également possible d'effectuer une déplétion des catécholamines (noradrénaline, dopamine et l'adrénaline) afin de montrer l'implication de la dopamine dans l'origine du TAS. Ainsi, les résultats montrent une exacerbation des symptômes de TAS chez des personnes en rémission par l'été lors d'une réduction du niveau de catécholamines<sup>147, 178</sup>. Cependant, la substance utilisée (l'alpha-méthyl-para-tyrosine ou AMPT) dans ces études ne permet pas de distinguer l'action individuelle des

catécholamines, ainsi d'autres recherches seront nécessaires afin d'éclaircir ces observations.

Bien que moins convaincantes, cette piste montre tout de même un rôle possible de la dopamine dans l'origine du TAS. Cependant, la direction (hausse ou baisse) des anomalies dopaminergiques demeure encore un sujet de débat. De plus, les observations sur la PRL et la perte de chaleur pourraient également s'expliquer par une action conjointe de la dopamine et la sérotonine, puisque ce dernier neurotransmetteur inhibe la dopamine.

### GABA

Dans le SNC, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou GABA, un neurotransmetteur inhibiteur, est abondant et amplement distribué dans le cerveau et module une grande variété de mécanismes physiologiques et comportementaux.

Certaines études ont révélé qu'il existait des déficits GABAergiques qui contribuaient à la pathophysiologie des troubles de l'humeur (Revue de littérature<sup>179, 180</sup>). En effet, des recherches cliniques et pré-cliniques rapportent de faible niveau de plasma et de fluide cérebrospinal chez des gens atteints de dépression et de trouble bipolaire. Par contre, plusieurs contradictions existent dans la littérature à ce sujet. Aussi, les techniques les plus couramment utilisées pour traiter ces troubles tels que les antidépresseurs, les stabilisateurs d'humeur et la thérapie électroconvulsive semble renverser la dépression comportementale engendrée chez des animaux, tout comme les agonistes GABAergiques. Ainsi, une réduction de l'activité GABAergique semble être un complément à la théorie monoaminergique des troubles de l'humeur. Cependant, aucune étude n'a démontré le rôle du GABA dans l'étiologie du TAS.

## Luminothérapie

Même si l'origine du TAS n'a pas encore été clairement élucidée, un traitement de choix est proposé aux patients avec des symptômes légers ou sévères, et a fait l'objet de recherches intensives depuis plus de 20 ans : la luminothérapie (voir Figure 3).

Ce traitement, approuvé et reconnu comme étant le traitement de première ligne pour traiter le TAS<sup>181, 182</sup> a même poussé certains chercheurs à former un groupe de recherche : la Société pour la luminothérapie et les rythmes biologiques (*Society for Light Treatment and Biological Rhythms* ou *SLTBR*). Cette organisation internationale sans but lucratif, formée en 1988, s'engage à favoriser la recherche et le développement professionnel et clinique de l'utilisation de la luminothérapie et des rythmes biologiques.

Concrètement, la luminothérapie consiste à s'exposer de façon quotidienne à une source artificielle de lumière en utilisant une lampe à spectre et intensité définis. Le « lux » (*lumièr*e en latin) est utilisé afin de mesurer l'intensité lumineuse diffusée par la lampe de luminothérapie qui doit être supérieure à 2000 lux afin d'agir efficacement. À titre de comparaison, la lueur d'une chandelle perçue à un mètre équivaut à 1 lux, alors qu'une pièce bien éclairée varie de 300 à 500 lux et qu'une journée nuageuse est d'environ 2 000 lux. Ainsi, le standard cliniquement recommandé et reconnu est une exposition lumineuse à 10 000 lux, au niveau des yeux, d'une durée de 30 minutes à une distance d'environ 50 cm<sup>183, 184</sup>.

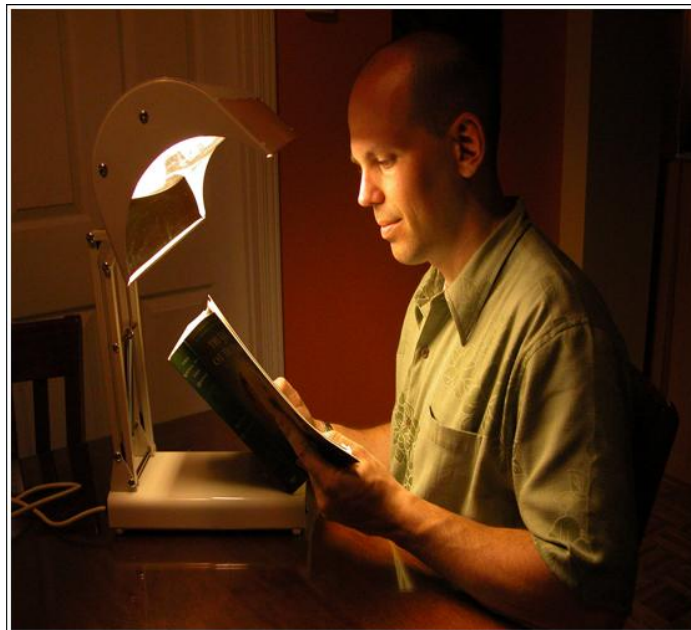


Figure 3. Traitement de luminothérapie (lampe SADelite, Northern Light Technologies)

Les études contrôlées indiquent que les symptômes de TAS s'améliorent davantage avec une intensité lumineuse forte ( $\geq 2\,000$  lux) par rapport à une faible intensité ( $\leq 500$  lux)<sup>6, 53, 91, 183, 185-188</sup> ou comparativement à un placebo<sup>48, 50, 189</sup>. La SLTBR a également produit un document démontrant l'efficacité de la luminothérapie<sup>190</sup>. Plusieurs méta-analyses récentes mentionnent également l'efficacité de cette thérapie pour traiter ce syndrome<sup>191-196</sup>, dont une produite en 2005 par l'association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association Committee on Research in Psychiatric Treatments*) qui suggère que la luminothérapie serait aussi efficace que les antidépresseurs généralement utilisés pour traiter le TAS<sup>193</sup>. Cette dernière étude est une importante victoire pour tous les chercheurs travaillant dans le milieu depuis plus de 20 ans, puisque la luminothérapie fait

toujours l'objet de scepticisme et est encore peu utilisée en psychiatrie malgré ses résultats positifs. En effet, le taux d'efficacité de ce traitement se situe entre 50 et 80%<sup>91, 138, 146, 148, 183, 184, 197-200</sup>, amenant un niveau égal à un traitement par antidépresseur<sup>141, 201, 202</sup> en plus d'être moins invasive et moins coûteuse<sup>203</sup>. D'ailleurs, une récente étude menée par l'équipe du Dr Lam<sup>202</sup> chez 96 patients atteints de TAS et distribués aléatoirement durant 8 semaines à un traitement lumineothérapie (10 000 lux), à un placebo (100 lux) ou à un antidépresseur (fluoxétine, 20mg/jour), ne montre pas de différence entre le groupe lumineothérapie et antidépresseur. La réponse clinique et le taux de rémission étant les mêmes. De même, la lumineothérapie montre une amélioration des symptômes plus rapides que l'antidépresseur, lors de la première semaine de traitement, mais globalement les deux traitements sont jugés aussi efficaces pour traiter les gens atteints de TAS.

Aussi, certaines études ont également montré l'efficacité de ce traitement pour traiter d'autres troubles dont la dépression post-partum<sup>204-206</sup>, le syndrome prémenstruel<sup>207, 208</sup>, la dépression majeure chez les personnes âgées<sup>209, 210</sup> et adultes<sup>211-214</sup>, la boulimie<sup>215, 216</sup>, les troubles du sommeil<sup>217, 218</sup>, l'adaptation chez les travailleurs de nuit<sup>219</sup> et le décalage horaire<sup>220-222</sup>. Ces différents troubles sont associés soit à un dérèglement de rythmes circadiens, de la dopamine ou encore de la sérotonine, ce qui suppose une interaction entre la lumière et ces paramètres.

Les effets secondaires de la lumineothérapie sont rares et plutôt faibles, surtout comparativement à l'administration d'antidépresseurs, mais certaines personnes peuvent vivre des maux de tête, de l'insomnie, de la sécheresse oculaire, de l'agitation et parfois des nausées<sup>223-225</sup>.

Au niveau du spectre lumineux, en mesurant plusieurs longueurs d'ondes du bleu au rouge, il semble que la lumière blanche (spectre complet) soit supérieure à la lumière bleue, verte ou rouge<sup>226-228</sup>. De plus, les rayons ultraviolets dommageables pour les yeux et la peau n'ont pas montré une efficacité supérieure à la lumière blanche<sup>197, 229</sup>. Ainsi, la plupart des modèles de lampes sont munies d'un filtre ultraviolet absorbant ces rayons nuisibles.

Concernant les éventuels dommages oculaires résultant de l'utilisation de la lumineothérapie, une étude s'est penchée sur l'évaluation ophtalmologique avant et après un traitement allant de deux semaines à six ans chez 50 patients atteints de TAS et utilisant ce traitement de façon quotidienne à 10 000 lux<sup>230</sup>. Les résultats ne démontrent pas de changements oculaires après un traitement à court, moyen ou long terme. De

même, une seconde étude longitudinale ne démontre pas de changements ou de dommages rétiens suite à l'utilisation chronique de luminothérapie<sup>231</sup>. Cependant, certaines mises en garde portent sur l'utilisation des rayons ultraviolets dans les lampes de luminothérapie absorbés par la cornée et le cristallin<sup>229, 232, 233</sup> de même que sur une grande quantité d'ondes courtes de couleur bleue générant un processus d'apoptose dans les cellules rétiennes et de l'épithélium pigmentaire<sup>234-237</sup>. Ainsi, puisque la rétine est particulièrement sensible aux ondes bleues de la lumière il est recommandé d'utiliser une lampe à spectre complet avec de faible dose de bleu tout en s'assurant d'avoir un filtre UV permettant l'absorption de ces rayons ultraviolets potentiellement dommageable pour l'œil.

Au niveau des contre-indications à l'utilisation de la luminothérapie, les spécialistes s'entendent pour éviter ce traitement chez les gens souffrant de rétinite pigmentaire, de glaucome, de cataracte ainsi que d'autres maladies pouvant affecter la rétine (par exemple, le diabète)<sup>237, 238</sup>. Aussi, les gens prenant des médicaments aux effets photosensibles, dont le lithium<sup>239</sup>, ne peuvent utiliser ce traitement par la lumière. Finalement, les personnes âgées ayant des risques de dégénérescence maculaire sont exclues du groupe de personnes pouvant bénéficier de la luminothérapie. Malgré tout, une évaluation ophtalmologique est fortement recommandée avant l'utilisation de ce traitement pour toutes les personnes désirant s'exposer de façon quotidienne à la lumière intense et il est possible que malgré la présence de certains facteurs de risque, il soit sans danger d'utiliser la luminothérapie<sup>240</sup>, mais l'avis d'un professionnel est suggéré.

Chez les gens souffrant de TAS, l'utilisation de ce traitement naturel se fait généralement dès le début des symptômes (septembre/octobre) jusqu'au printemps. Certaines personnes peuvent également en ressentir le besoin à l'été lors de journées nuageuses ou consécutives de pluie<sup>241</sup>. Il est également recommandé de faire le traitement le matin plutôt que le soir<sup>44, 47-50, 214, 242-245</sup>. Cependant, le moment de la journée demeure un sujet controversé puisque certaines études n'ont pas trouvé de différences entre ces deux moments d'utilisation<sup>52, 58, 191, 246</sup>, ou alors ont trouvé que la combinaison des deux moments d'exposition était supérieure à une simple exposition matinale<sup>102</sup>. Une augmentation des effets bénéfiques a également été observée en combinant la luminothérapie à la thérapie cognitive-comportementale<sup>247</sup>, à un antidépresseur<sup>138, 142</sup> ou encore à des exercices physiques et à la privation de sommeil<sup>248</sup>.

Aussi, il semblerait que les gens ayant des symptômes atypiques tels que la consommation accrue de féculents ou de sucre et l'hypersomnie auraient plus de chances de succès avec la luminothérapie<sup>128, 249-253</sup>.

Jusqu'à présent, le mécanisme d'action derrière la luminothérapie n'est pas complètement compris<sup>26, 58, 191, 254</sup>, mais il est possible de connaître le voyage qu'effectue la lumière vers le cerveau.

### Trajet de la lumière vers le cerveau

Avant d'atteindre la rétine, la lumière doit traverser toutes les couches de l'œil. L'influx nerveux des photorécepteurs sera transmis au cerveau par la voie rétinohypothalamique (VRH) qui transite par les noyaux suprachiasmatiques (NSC)<sup>255</sup>, site de l'horloge biologique<sup>256</sup>. Situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus, ceux-ci sont reliés à la glande pinéale, productrice de la mélatonine endogène, qui supprimera sa sécrétion à l'arrivée du signal de lumière<sup>62</sup>. Ainsi, la VRH représente un passage direct des cellules ganglionnaires de la rétine vers les NSC<sup>257-259</sup>. Le signal lumineux est perçu par les neurones du NSC, appelées cellules visuelles, qui répondent instantanément à ce signal<sup>260</sup> (voir Figure 1).

Donc, la lumière a un impact assez immédiat sur le cerveau et la production d'hormone et possiblement de certains neurotransmetteurs. Comme il est difficile d'évaluer directement l'impact de la lumière sur le cerveau et que son chemin transite par la rétine, cette structure mérite d'être examinée plus en détails.

## **Rétine et structures anatomiques**

Les yeux abritent près de 70% des cellules sensorielles du corps qui se forment à partir de l'excroissance du diencephale durant le développement fœtal. La rétine est donc une extension du système nerveux central (SNC) et fait partie de celui-ci. Ainsi, en étant une composante du SNC, la rétine comporte des circuits nerveux complexes.

En effet, cette partie nerveuse de l'œil se compose de neurones classifiés selon 5 catégories : les photorécepteurs, les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires, les cellules horizontales et les cellules amacrines. Celles-ci sont organisées en mosaïque, assurant ainsi une information uniforme du champ visuel<sup>261</sup> (voir Figure 4). Afin d'intégrer le signal lumineux, la lumière doit traverser les six couches rétinienne et atteindre les

cellules nerveuses sensibles à la lumière : les photorécepteurs. Ceux-ci convertissent la lumière en influx nerveux qui voyage jusqu'aux cellules bipolaires et horizontales. Ensuite, l'influx sera acheminé aux cellules ganglionnaires qui assureront la sortie de l'information par le nerf optique<sup>262</sup>.

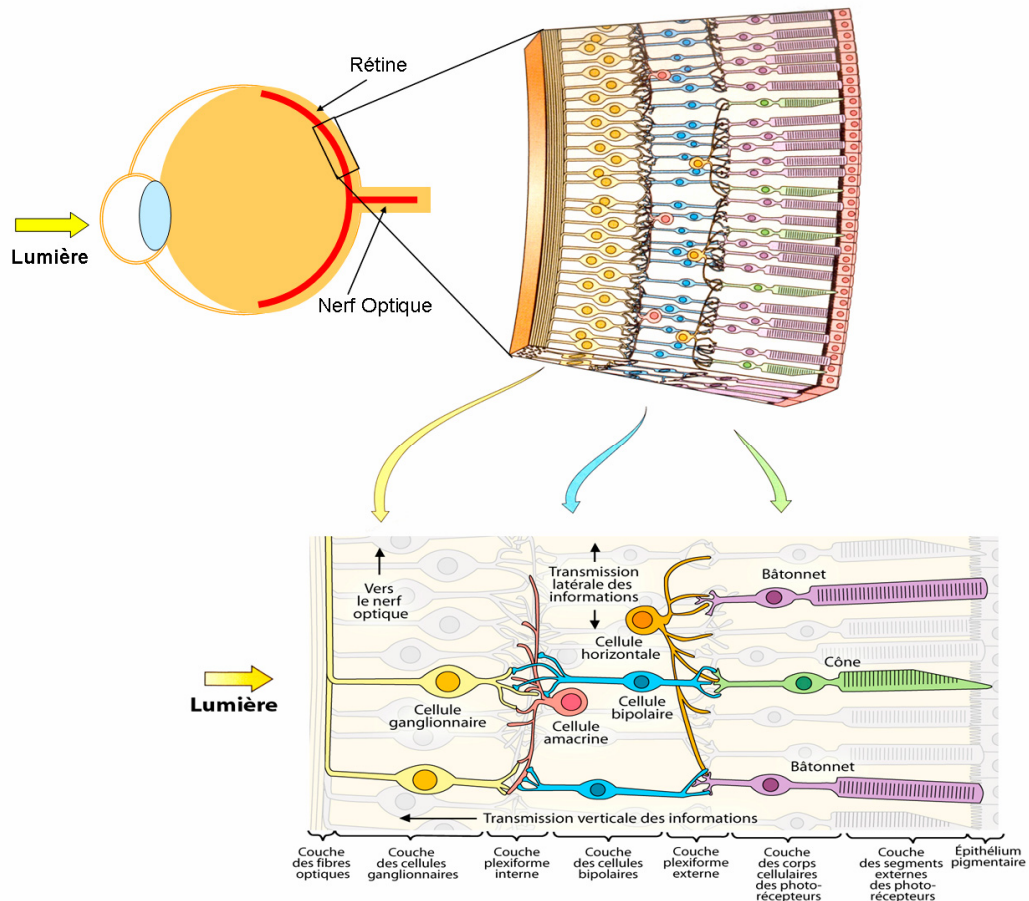


Figure 4. Structure de la rétine

Les 126.5 millions de photorécepteurs qui tapissent la rétine sont distribués de façon inégale et ont des caractéristiques bien spécifiques, amenant des répercussions sur la vision. Les **bâtonnets**, au nombre de 120 millions, sont répartis dans toute la rétine, surtout en périphérie, et sont responsables de la perception des mouvements en plus d'être impliqués dans la vision nocturne (dite *scotopique*) et ont une résolution spatiale très faible, avec une forte sensibilité à la lumière. En effet, un bâtonnet peut être excité par un seul photon lumineux. À l'opposé, les 6.5 millions de **cônes**, favorisés lors de la vision diurne ou *photopique*, sont chargés de la perception des formes et des couleurs et sont responsables de l'acuité visuelle, mais sont peu sensibles à la lumière, puisqu'une



centaine de photons sont nécessaires afin d'activer la réponse d'un seul cône<sup>263, 264</sup>. Ainsi, seuls les bâtonnets sont activés à la noirceur, alors que la contribution des cônes commencent à une intensité similaire à la lueur des étoiles jusqu'à lumière du soleil, où les bâtonnets ne répondent plus, étant hautement saturés. Au niveau de la distribution, la densité des cônes est plus élevée au centre de la rétine, dans la macula (*tache* en latin), et sont de trois types : les bleus, les verts et les rouges. Leur distinction est possible grâce aux différents photopigments contenus dans le cône et permettant une sensibilité différente aux diverses longueurs d'ondes lumineuses.

Ces deux types de photorécepteurs (voir Figure 5), parties de la couche nucléaire externe, sont munis d'un **segment externe**, adjacent à l'épithélium pigmentaire (situé au fond de la rétine et absorbant la lumière non captée par les photorécepteurs) et composé de disques membraneux chargés de pigments photosensibles (la rhodopsine et l'opsine). Quant au segment **interne**, il contient le noyau cellulaire et donne naissance aux prolongements synaptiques qui s'articulent vers les neurones de second ordre dans la couche plexiforme externe de la rétine. En effet, en plus de communiquer entre eux par des jonctions communicantes<sup>265</sup>, les photorécepteurs projettent leurs efférences de façon directe et indirecte vers les autres cellules rétinienne.

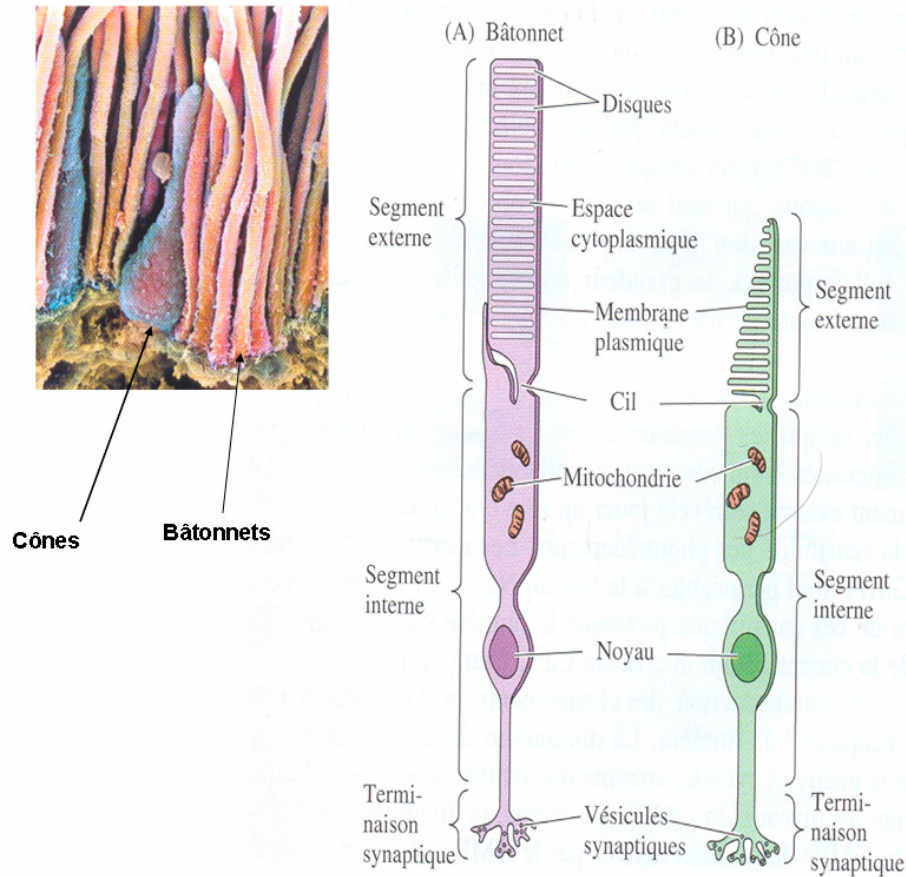


Figure 5. Photorécepteurs rétiniens (Source : Purves et al., 2003<sup>264</sup> et ERPI 2005<sup>266</sup>)

De **façon directe**, le message lumineux atteint les photorécepteurs qui le transmettent aux cellules bipolaires et ganglionnaires. Les longs axones des cellules ganglionnaires forment le nerf optique qui achemine les informations vers les voies visuelles. Au niveau latéral, les cellules horizontales, constituent une voie intercellulaire efficace et permet de hausser l'étendue du champ récepteur au-delà des limites des arborisations dendritiques de ces cellules<sup>267-269</sup> et ajustent la sensibilité des photorécepteurs aux contrastes lumineux par une boucle de rétroaction négative<sup>268, 270</sup>. Ainsi, la **voie indirecte** est composée des cellules horizontales de la couche plexiforme externe, qui reçoivent l'influx des photorécepteurs et communiquent latéralement avec les cellules bipolaires environnantes de la couche nucléaire interne<sup>267</sup> (voir Figure 6). Quant aux cellules amacrines qui se situent dans la couche plexiforme interne, elles reçoivent les informations des cellules bipolaires et projettent latéralement vers les cellules ganglionnaires. Finalement, les cellules de Müller qui sont des cellules gliales, servent à soutenir tous ces neurones, mais

participent également à la cascade neurochimique suite à l'arrivée de photons lumineux puisqu'elles sont très perméables aux ions de potassium ( $K^+$ ).

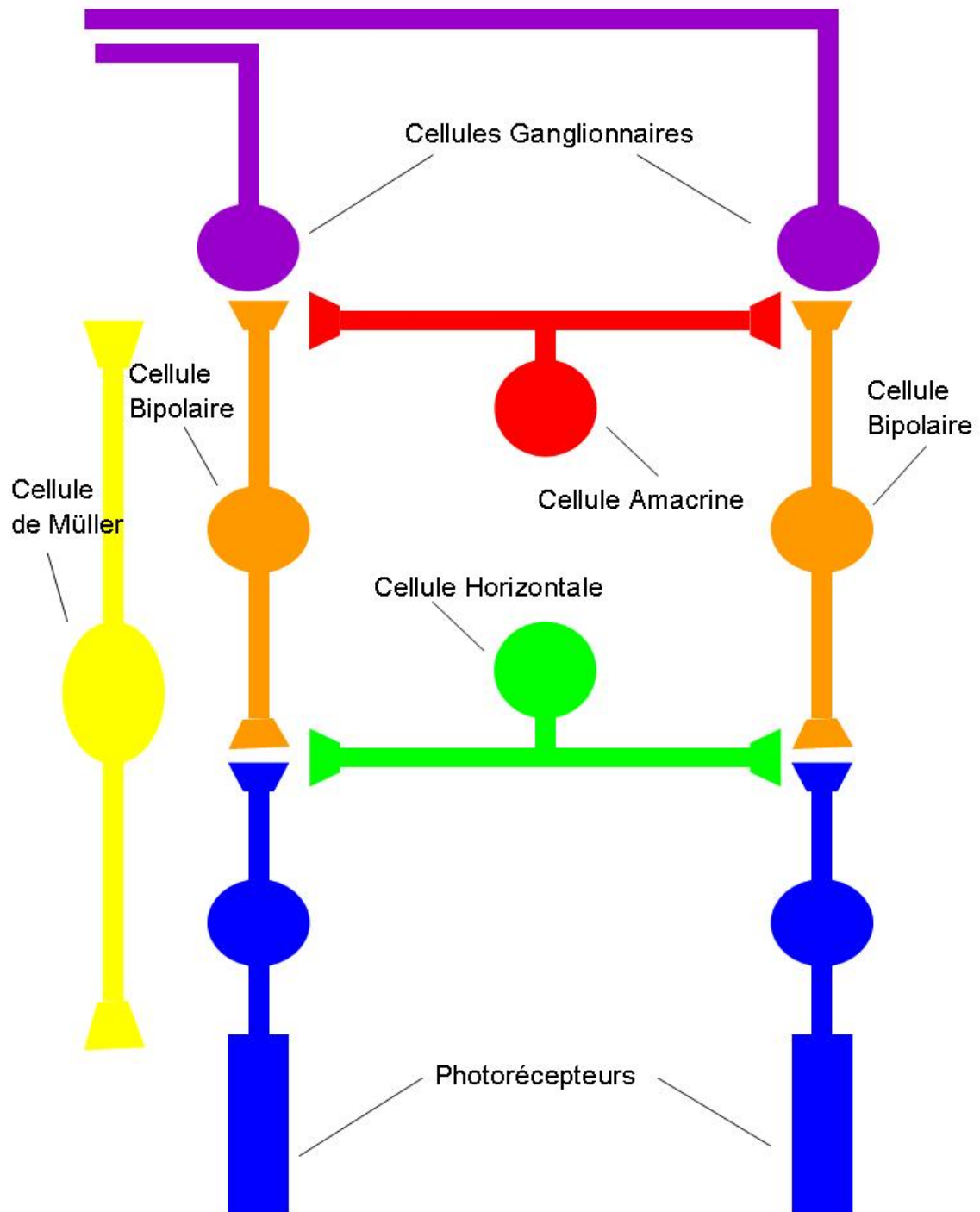


Figure 6. Voies directe et indirecte de la rétine

### Phototransduction visuelle et adaptation à la lumière

Avant d'atteindre les photorécepteurs sensibles à la lumière, celle-ci doit traverser les différentes couches de l'œil dont la pupille, le cristallin, l'humeur aqueuse et vitrée. La pupille se contracte ou se dilate afin de doser la quantité de lumière pénétrant dans l'œil. La conversion du message lumineux en signal électrique se fait ensuite au niveau de la rétine, par les photorécepteurs. Ce processus est appelé *phototransduction* (voir Figure 7).

Dans la plupart des cellules nerveuses excitables de l'organisme, l'activation d'un récepteur par le stimulus approprié entraîne une dépolarisation membranaire, provoquant l'émission d'un potentiel d'action et la libération de transmetteurs vers les neurones avoisinants. Au niveau des photorécepteurs, c'est l'inverse qui se produit. Dans l'obscurité, les récepteurs sont dépolarisés (potentiel membranaire de -30mV) et les photons lumineux viennent les hyperpolariser (potentiel membranaire de -65mV). Ainsi, les photorécepteurs sont excités en permanence dans l'obscurité et inhibés par la lumière. De façon détaillée, la lumière est captée par le photopigment rétinien qui se dégrade partiellement. Mentionnons que les photopigments au niveau des bâtonnets peuvent prendre jusqu'à 30 minutes dans la noirceur avant de se régénérer, alors que pour les cônes, la régénération se fait plus rapidement<sup>271</sup>. La stimulation du photopigment active à son tour une protéine G, la transducine. Celle-ci active la phosphodiesterase (PDE), une enzyme effectrice qui hydrolyse le GMP<sub>c</sub>. Cette dernière étape amène la fermeture des canaux sodiques (Na<sup>+</sup>) de la membrane du segment externe, modifiant le potentiel de la membrane. Le but d'une telle cascade neurochimique est l'amplification du signal permettant au système visuel de détecter de très faible intensité lumineuse.

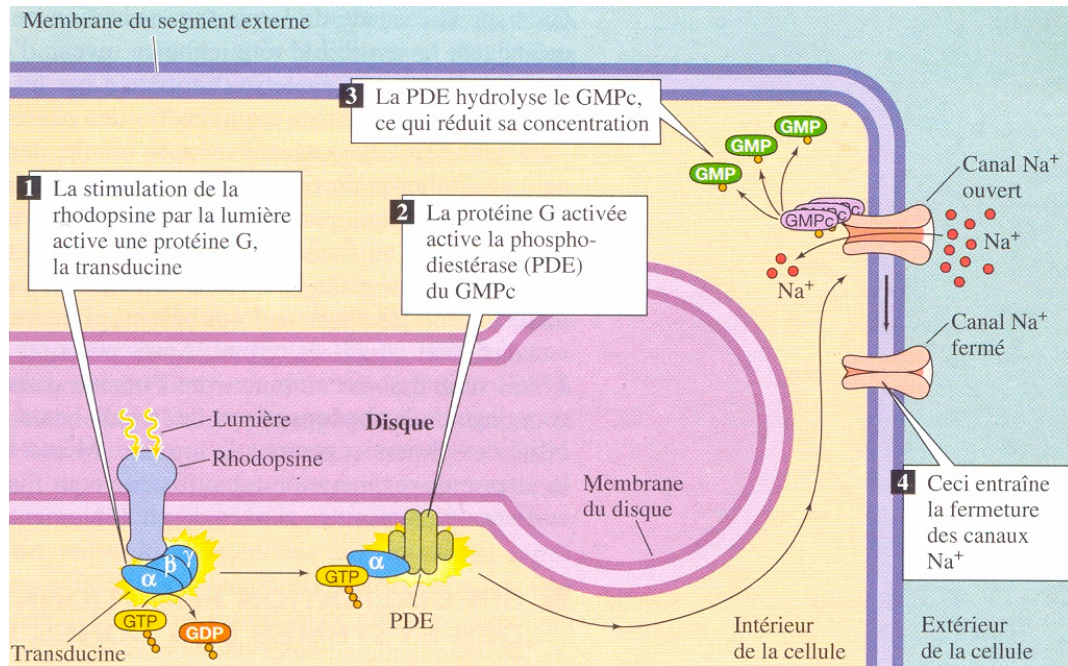


Figure 7. Phototransduction (Source : Purves et al., 2003)

En effet, le nombre de fermeture de canaux est proportionnel au niveau d'éclairement ambiant et représente le phénomène de réponse à la lumière. Le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) présent dans le segment externe des photorécepteurs est primordial dans la modulation de la sensibilité des photorécepteurs à la lumière. Les canaux du segment externe sont perméables au  $\text{Na}^+$  et au  $\text{Ca}^{2+}$ . Ainsi, à la lumière, la fermeture des canaux provoque une diminution de concentration interne de  $\text{Ca}^{2+}$ , amenant des changements neurochimiques visant la réduction de la sensibilité à la lumière. Ainsi, l'effet régulateur du  $\text{Ca}^{2+}$  sert à adapter la sensibilité rétinienne selon le niveau d'éclairement ambiant.

#### Modulation de la sensibilité rétinienne

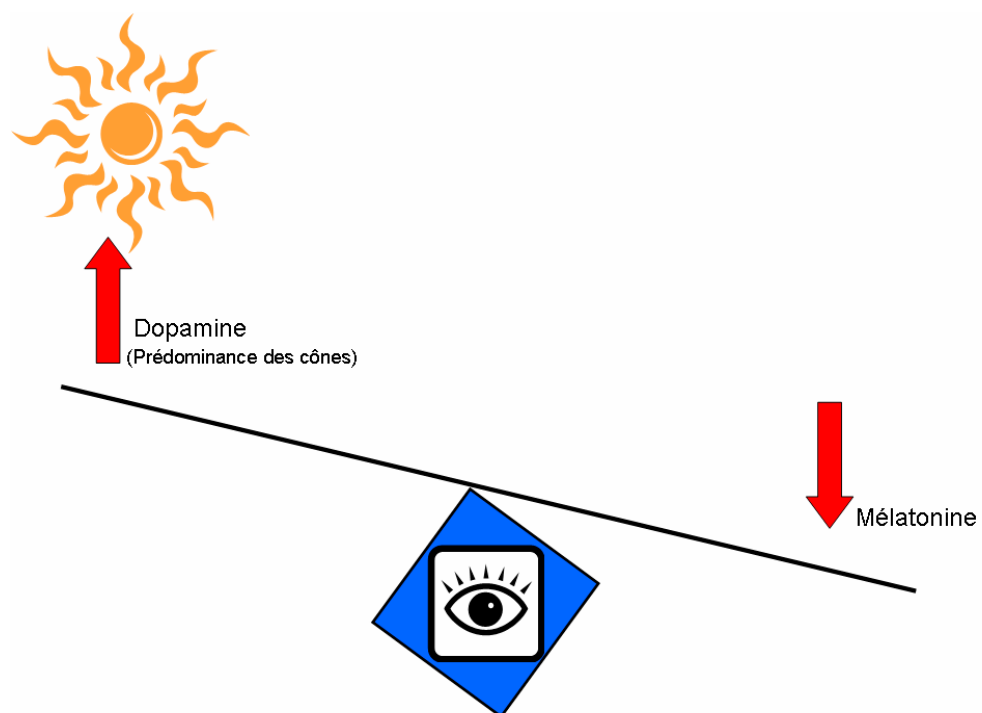
La communication entre les différentes cellules de la rétine ressemble aux interactions entre les neurones du SNC, mais la rétine demeure un meilleur site d'étude étant plus connue. Ainsi, selon diverses études animales, certains neuromodulateurs, tels la dopamine (DA) et la mélatonine, permettent à la rétine de s'adapter aux changements lumineux.

### Rythmes circadiens de la mélatonine et de la dopamine

Nous savons que la lumière inhibe la production de mélatonine au niveau de la glande pinéale<sup>272</sup>. De la même façon, la mélatonine produite dans la rétine par les photorécepteurs<sup>273</sup>, semble varier selon un rythme circadien endogène de même que par la lumière ambiante avec une concentration plus forte la nuit que le jour<sup>274</sup>. Les récepteurs captant cette mélatonine ont récemment été localisés au niveau des cellules horizontales, amacrines, des bâtonnets, ainsi que des cellules ganglionnaires<sup>275</sup>.

En plus de diminuer la sécrétion de mélatonine, la lumière du jour, a également un impact sur certains neurotransmetteurs dont la DA et la sérotonine (précurseur de la mélatonine) (voir Figure 2). En effet, les études animales révèlent que ces deux neurotransmetteurs jouent un rôle important dans la rétine en tant que neuromodulateurs de la sensibilité des cônes et des bâtonnets respectivement<sup>276-278</sup>. Soumise à un rythme circadien endogène<sup>279</sup>, la DA agit comme signal afin d'augmenter l'utilisation des cônes au détriment des bâtonnets durant le jour. En effet, durant le jour, la lumière déclenche la production de DA à partir des cellules amacrines<sup>268, 280-282</sup>, favorisant l'activité des cônes et supprimant la production de mélatonine<sup>283</sup>. Durant la nuit, la production de mélatonine<sup>284</sup>, dont la sérotonine est le précurseur, déclenchée par l'horloge biologique rétinienne, favorise l'activité des bâtonnets et inhibe la DA<sup>274</sup>. Cette inhibition réciproque de la mélatonine et de la DA permet de favoriser le système le plus approprié (cônes ou bâtonnets) lors des changements de cycle de lumière-obscurité environnemental<sup>285</sup>. Ainsi, les cônes sont influencés négativement par la mélatonine la nuit et positivement par la DA le jour<sup>286, 287</sup> (voir Figure 8). Par les récepteurs rétiniens, la mélatonine pourrait donc moduler la fonction du système dopaminergique via les cellules amacrines, plus précisément par les récepteurs MT<sub>1</sub>, amenant un effet direct de cette hormone sur le mécanisme de phototransduction des bâtonnets<sup>275</sup>.

a)



b)

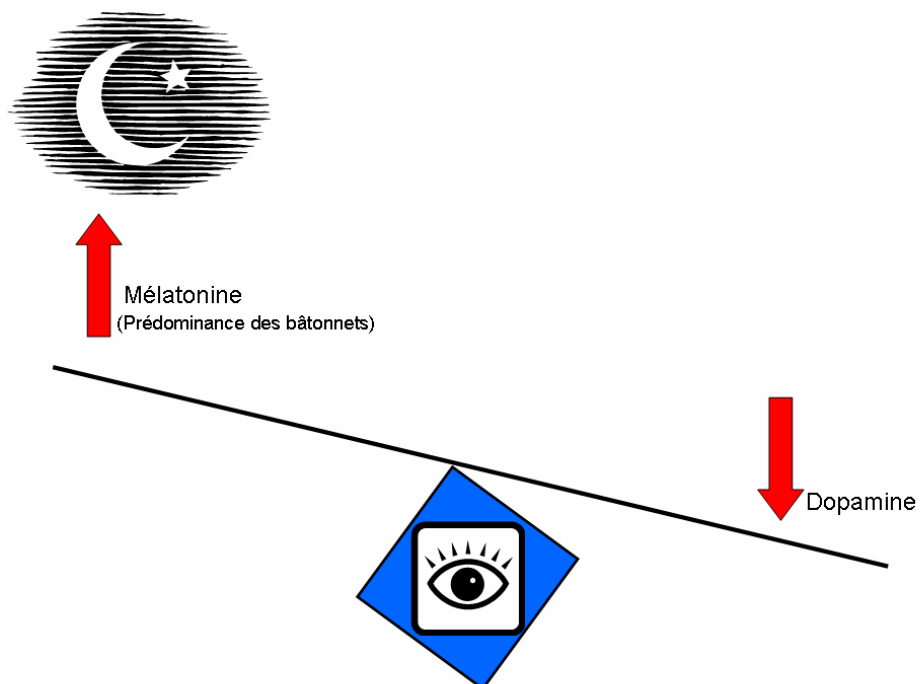


Figure 8. Sensibilité rétinienne des photorécepteurs durant a) le jour et b) la nuit et variation circadienne de la mélatonine et de la dopamine

### Modification du couplage cellulaire

En plus d'agir sur les rythmes circadiens, la DA, produite par les cellules amacrines de la rétine<sup>270, 288</sup>, joue un rôle important dans le traitement des informations visuelles de la rétine des vertébrés<sup>282</sup> de même que dans les nombreux processus d'adaptation à la lumière<sup>288, 289</sup>. Agissant comme neuromodulateur, la DA affecte le mouvement rétinomoteur<sup>290</sup>, ainsi que la sensibilité des neurones de seconde-ordre<sup>291, 292</sup>. Cependant, l'effet principal de la DA sur la rétine est la modification de l'ouverture du nombre de canaux ioniques. En fait, la DA agit principalement via les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 que l'on retrouve respectivement sur les cellules horizontales et les photorécepteurs rétiniens<sup>293</sup>.

Au niveau des cellules horizontales, la DA agit sur celles-ci, via les récepteurs D1, engendrant une augmentation de l'AMPc<sup>269</sup> et par conséquent une hausse de l'activité de la protéine kinase A (PKA), diminuant le couplage entre les cellules horizontales. Ainsi, la DA peut induire une diminution de la conductance des jonctions communicantes entre les cellules horizontales et par conséquent, réduire le champ récepteur de celles-ci<sup>267, 268, 294</sup>.

Par rapport aux photorécepteurs, la DA semble avoir l'effet inverse sur l'AMPc. En effet, l'équipe de Ribelayga et al. a proposé que l'augmentation de la DA à la lumière engendre l'activation des récepteurs dopaminergiques de type D2 entraînant une diminution de l'AMPc, provoquant à son tour une baisse de l'activation de la PKA et occasionnant une diminution du couplage entre les bâtonnets et les cônes, ce qui favoriserait les cônes<sup>279</sup>. La dopamine facilite donc la transition entre la vision de nuit et celle de jour, en favorisant la transmission des cônes, essentielle à notre vision diurne.

Aussi, les cellules horizontales, qui reçoivent des informations des photorécepteurs, jouent un rôle dans la sensibilité de contrastes lumineux puisqu'elles émettent des boucles de rétroaction négative sur les photorécepteurs, modulant ainsi la transmission vers les cellules bipolaires<sup>270</sup>. Ainsi, la dopamine affecte donc plusieurs phénomènes dont la perméabilité des jonctions communicantes et l'adaptation à la lumière<sup>295</sup>.

Ainsi, la sensibilité rétinienne peut différer selon le niveau de dopamine ou de mélatonine dans la rétine, de même que par l'ouverture de la pupille laissant entrer une grande ou faible quantité de lumière. De plus, la longueur d'onde du stimulus peut affecter la sensibilité de la rétine, stimulant différents photorécepteurs. De même, la durée de l'adaptation à la lumière ou à l'obscurité lors de mesure sur les cônes ou les bâtonnets respectivement, peut également avoir une influence sur la sensibilité rétinienne.



### Mélanopsine et rythme circadien

Jusqu'à tout récemment, il était reconnu que les cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets) « classiques » captaient la lumière et la transmettaient ensuite de façon directe ou indirecte vers la couche interne de la rétine. Ceux-ci envoyaient ensuite le signal vers les cellules ganglionnaires qui acheminaient l'information vers le cerveau. Cependant, de récentes données suggèrent maintenant l'existence d'un système parallèle, sensible à la lumière.

Ainsi, grâce à des souris dont les cônes et les bâtonnets ont été détruits, il a été démontré que l'horloge biologique pouvait se synchroniser avec le cycle lumière-obscurité, alors que l'énucléation complète abolissait ces rythmes endogènes<sup>296, 297</sup>. Cette découverte suggérait que les photorécepteurs classiques n'étaient pas essentiels à l'entraînement circadien et que d'autres cellules pouvaient servir à la synchronisation de l'horloge biologique<sup>298-301</sup>.

À la suite de ces expérimentations, la communauté scientifique s'est mobilisée afin d'examiner davantage ce phénomène. Un petit groupe de cellules ganglionnaires de la rétine pouvant répondre directement à une exposition lumineuse a donc été identifié<sup>302, 303</sup>. Bien qu'il s'agisse de 0.2 à 0.8% de la population des cellules ganglionnaires, celles-ci ont la particularité d'avoir des projections très étendues dans la rétine<sup>304-306</sup>. De plus, elles envoient leurs influx nerveux vers le NSC, site de l'horloge biologique<sup>307, 308</sup>.

Il restait donc à savoir quel photopigment était responsable de la photoréception de ces cellules ganglionnaires. Grâce à différentes longueurs d'ondes lumineuses, il a été possible d'évaluer le spectre d'action de l'horloge biologique<sup>309, 310</sup>. Ainsi, en comparant le spectre d'action au spectre d'absorption de différents photopigments, les chercheurs ont pu établir que la rhodopsine des bâtonnets ou les diverses opsines des différents types de cônes, n'étaient pas responsables de l'action sur l'horloge biologique puisque celui-ci se situait entre 446 et 477 nm<sup>310</sup>. Ainsi un nouveau photopigment semblait être relié à la réponse circadienne.

Après plusieurs études sur divers candidats pouvant être responsables de l'entraînement de l'horloge biologique, ceux composés à partir de la vitamine A, tels les opsines, sont devenus les plus plausibles pour jouer ce rôle<sup>297, 309, 310</sup>. Ainsi, la mélanopsine qui a été proposée comme étant la meilleure candidate, n'est présente que dans la couche des cellules ganglionnaires chez l'humain<sup>311, 312</sup>. De plus, des études subséquentes indiquent que la plupart des cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine et projetant vers

les NSC par la voie rétinohypothalamique (VRH), informaient l'horloge biologique du cycle lumière-noirceur<sup>300, 308, 313</sup>.

Malgré les progrès importants dans ce domaine, il reste tout de même à établir si les photorécepteurs classiques et les cellules ganglionnaires contenant la mélanopsine fonctionnent ou non de façon complémentaire à l'entraînement de l'horloge biologique<sup>314, 315</sup>. Certaines études suggèrent déjà un lien synaptique entre les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine et les cellules du système visuel conventionnel<sup>105, 316</sup>. Donc, selon ces dernières études sur le sujet, les photorécepteurs classiques peuvent modifier le signal vers les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine, projetant vers le NSC via la VRH. Ainsi, il est toujours pertinent de mesurer les photorécepteurs classiques afin d'observer les variations circadiennes puisque ceux-ci participent au signal envoyé à l'horloge biologique.

## Électrorétinographie et mesure de la sensibilité rétinienne

Afin d'évaluer la fonction des cônes et des bâtonnets, il est possible d'utiliser l'électrorétinographie (ERG), une technique non invasive mesurant de façon objective la sensibilité rétinienne (voir Figure 9).



Photos : Marc Robitaille, Tous droits réservés

Figure 9. Administration d'une mesure par électrorétinogramme (ERG)

La réponse à l'ERG est un bio-potentiel généré par la rétine lorsque excitée par la lumière et est enregistrée à la surface de l'œil. La forme typique de l'ERG en réponse à une stimulation (éclair) lumineuse standardisée est composée d'un creux, appelé « onde a » suivi d'un pic positif nommé « onde b » (voir Figure 10). L'onde a est générée

principalement par les photorécepteurs, alors que l'onde b résulte des réponses des cellules bipolaires et de Müller. Par convention, l'amplitude de la réponse est mesurée à partir du creux de l'onde a jusqu'au pic de l'onde b. Ce potentiel (onde a et b) est généré par l'ensemble de la rétine en réponse à des intensités lumineuses standardisées, transmises via un dôme qui permet une stimulation complète de la rétine (voir Figure 9).

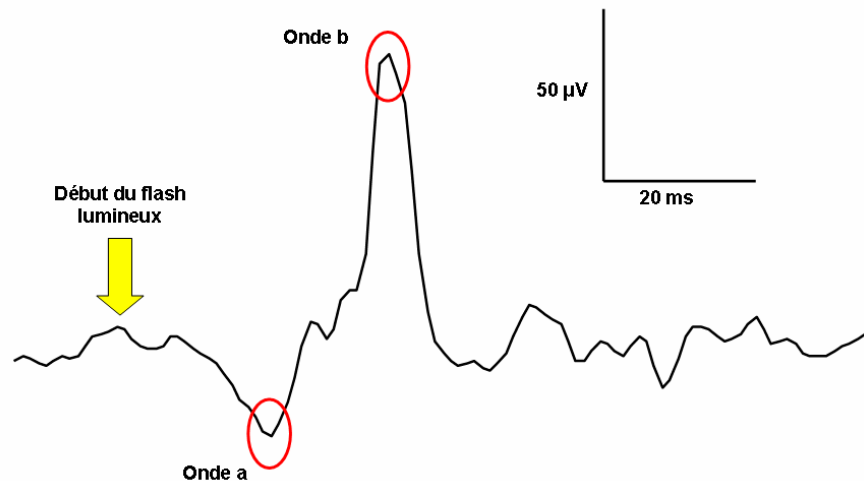


Figure 10. Bio-potential capté par l'électrorétinogramme

Cette technique permet une évaluation directe de l'activité rétinienne en mesurant l'activité des cônes et/ou des bâtonnets de façon distincte en condition d'adaptation à la lumière et à la noirceur respectivement. Cet outil permet d'évaluer les changements rétiniens liés à une pathologie, à l'âge ou à une intoxication<sup>317</sup>. Bien que l'ERG soit utilisé surtout en ophtalmologie, certains chercheurs tentent d'associer des dérèglements à l'ERG et certaines maladies autres que rétinienne. En effet, une baisse des fonctions rétiniennes a été rapportée au niveau de l'ERG chez les patients avec des désordres neuropsychiatriques tels que la schizophrénie<sup>318, 319</sup>, l'autisme<sup>320</sup>, la maladie de Parkinson<sup>321</sup>, l'Alzheimer<sup>322-324</sup> et bien sûr le TAS et le TAS-léger<sup>114-116</sup>. Comme ces maladies neuropsychiatriques sont reliés à diverses dysfonctions neurochimiques, il semble que l'ERG soit un excellent outil pour mesurer de façon objective et non-invasive, les changements rétiniens observés, notamment la dopamine et la sérotonine<sup>325</sup>.

### Courbe intensité-réponse Naka-Rushton

Depuis la première démonstration en 1865 de l'existence d'un courant électrique rétinien sur l'œil d'une grenouille par Holmgren, les recherches ont permis l'utilisation de méthodes standardisées pour enregistrer l'ERG chez l'humain. En fait, c'est Karpe dans les années 40 qui a littéralement inventé une procédure commune afin de mesurer objectivement et de façon standard l'ERG humain, l'électrorétinographie clinique (cité par<sup>326</sup>). Cependant, malgré les efforts pour établir une technique rigoureuse, les mesures ERG étaient alors effectuées souvent avec une seule intensité et l'interprétation des résultats se basait sur l'amplitude, le temps de culmination et parfois sur la morphologie des ondes, paramètres variables d'une personne à une autre. De plus, comme les mesures étaient effectuées sur des yeux semi-adaptés à la noirceur on mesurait principalement la fonction mixte des cônes et des bâtonnets.

Ainsi, au fil du temps, les protocoles ERG se sont raffinés afin d'obtenir des paramètres plus précis pour permettre un diagnostic plus juste. En utilisant plusieurs intensités lumineuses pour former une courbe intensité-réponse, il a donc été possible d'évaluer plus précisément la sensibilité rétinienne, moins affectée par les variabilités interindividuelles (entre les réponses des participants). Aujourd'hui, la courbe de Naka-Rushton est généralement utilisée<sup>327-330</sup> et consiste à enregistrer l'ERG avec plusieurs intensités croissantes afin de tracer les amplitudes de l'onde b en lien avec les intensités lumineuses sous forme d'échelle logarithmique (voir Figure 11).

En augmentant l'intensité lumineuse (unité log), l'amplitude de l'onde b s'accroît également jusqu'à l'obtention d'un plateau où il est possible d'observer la saturation des bâtonnets. En augmentant davantage l'intensité, l'onde b augmente également (Figure 11A). Cette seconde branche de la courbe est généralement enlevée des analyses en raison de la contribution des cônes dans la réponse. Naka et Rushton<sup>327</sup> ont montré que la première branche de la courbe réponse (portion des bâtonnets seulement) prend la forme d'une courbe sigmoïdale à partir de laquelle ils ont identifié trois paramètres mathématiques soit la pente de la fonction (**n**), l'amplitude maximale saturée (**Vmax**) et l'intensité (**log K**) nécessaire pour obtenir la moitié de l'amplitude saturée (Figure 11B). Ce dernier paramètre (log K) est reconnu comme étant un bon indice de la sensibilité rétinienne<sup>331</sup>. De plus, chez des gens normaux, cette méthode est très bien reproductible, même à plusieurs mois d'intervalle<sup>116</sup>. Lorsque la courbe est déplacée vers la droite, de plus fortes intensités lumineuses sont requises pour obtenir la même réponse rétinienne, il

y a donc une baisse de la sensibilité rétinienne. Pour évaluer la fonction des cônes, l'utilisation de la courbe intensité-réponse est encore peu utilisée<sup>332</sup>. Afin de stimuler les cônes, les intensités lumineuses doivent être plus fortes puisqu'ils sont moins sensibles à la lumière. Étant donné la limite technique de certaines machines ERG, il est possible que ce soit une raison pour laquelle il y ait peu d'études sur l'ERG des cônes. De plus, il est possible d'observer à la Figure 11C que la courbe des cônes forme une sorte de colline où l'amplitude de l'onde b augmente graduellement pour ensuite atteindre un plateau et diminuer malgré de plus fortes intensités lumineuses. Ainsi, en 1992 Wali et Leguire<sup>51, 333</sup> ont nommé la portion ascendante et descendante « photopic hill », mais le mécanisme derrière la phase descendante demeure encore aujourd'hui peu étudié.

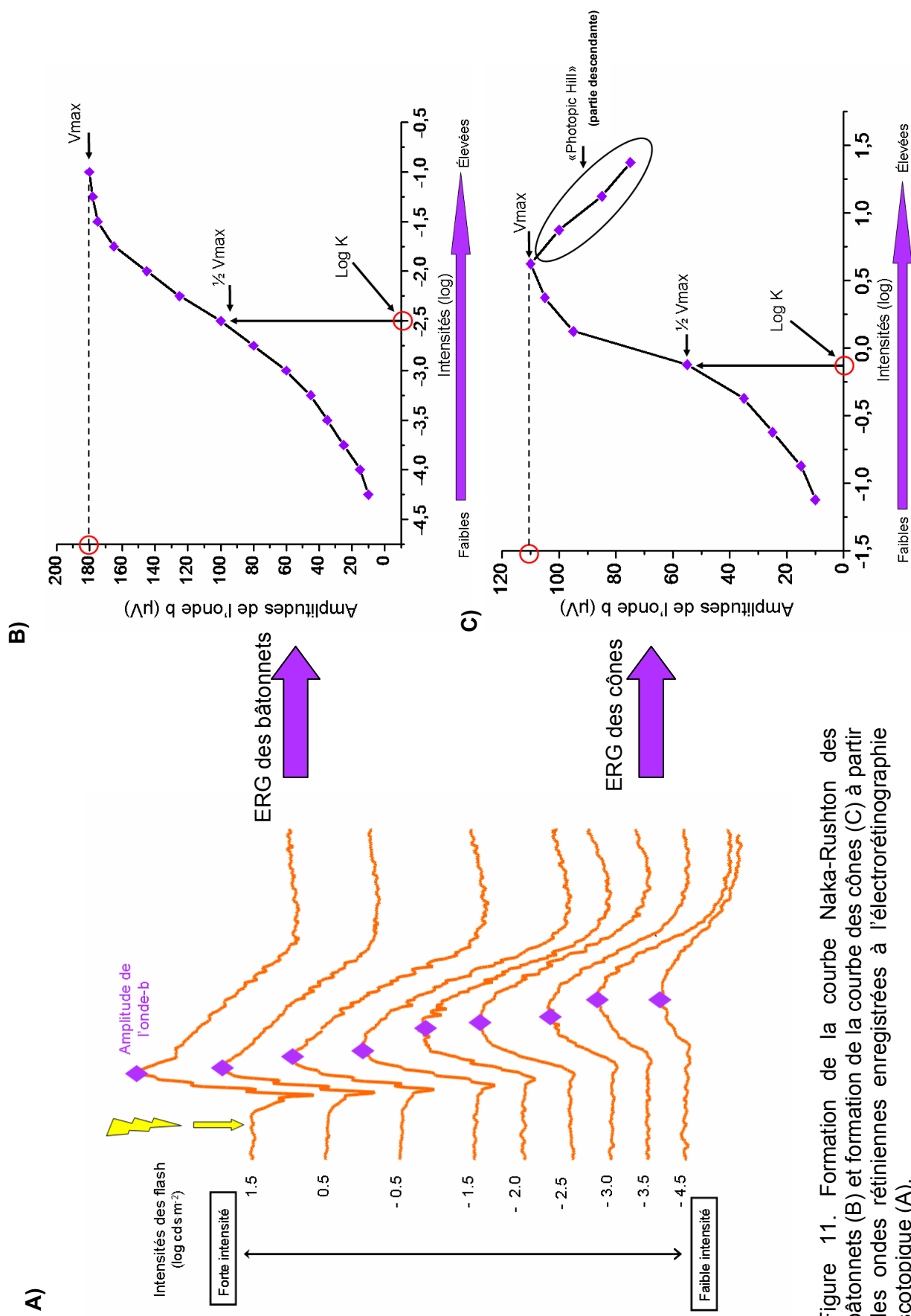


Figure 11. Formation de la courbe Naka-Rushton des bâtonnets (B) et formation de la courbe des cônes (C) à partir des ondes rétinienne enregistrées à l'électrorétinographie scotopique (A).

La formation d'une courbe intensité-réponse est primordiale afin d'avoir un profil global de la réponse rétinienne. En effet, en utilisant une seule intensité lumineuse, il serait facile d'établir un mauvais diagnostic ou de fausses interprétations puisqu'il serait impossible de situer cette réponse sur la courbe et d'observer le profil global de la réponse rétinienne. Ceci est particulièrement vrai pour la réponse des cônes étant donné le *photopic hill*. Ainsi, une réduction de l'amplitude en début de *photopic hill* représente une baisse de sensibilité, alors que cette même réduction dans la partie descendante pourrait indiquer une augmentation de la sensibilité rétinienne étant donné le déplacement latéral de la courbe vers la gauche.

Donc, l'utilisation de diverses intensités et la formation de la courbe intensité-réponse permet de mesurer plus précisément la sensibilité rétinienne en condition photopique et scotopique.

#### Évaluation de neurotransmetteurs cérébraux par l'électrorétinogramme (ERG)

Grâce à la technique ERG, des chercheurs ont trouvé une plus faible amplitude de l'onde b lors du test scotopique effectué en hiver chez des femmes atteintes de TAS comparativement aux participantes contrôles<sup>114</sup>. Cependant, puisque le stimulus lumineux utilisé provoquait autant une réponse des cônes que des bâtonnets, il était impossible de spécifier l'origine exacte (cônes versus bâtonnets) de cette anomalie.

En utilisant l'ERG scotopique, les études préliminaires de Hébert et ses collaborateurs<sup>116</sup> chez les patients atteints de TAS-léger suggèrent une diminution de la sensibilité rétinienne des bâtonnets lors d'épisodes dépressifs en hiver avec une normalisation de ceux-ci en lien avec la rémission des symptômes. De la même façon, une seconde étude de la même équipe de recherche a démontré la même baisse au niveau des bâtonnets chez des patients atteints de TAS cette-fois<sup>115</sup>. Ainsi, cette baisse de sensibilité rétinienne à l'hiver chez les gens sensible à ce syndrome semble être un marqueur d'état de la maladie, qui pourrait refléter le dérèglement de certains neurotransmetteurs.

Ainsi, il semble que l'onde b, observée à l'ERG scotopique (des bâtonnets), soit directement reliée à l'activité dopaminergique centrale (dans le cerveau) et rétinienne, chez l'animal et l'humain<sup>334-336</sup>. En effet, des études animales ont montré l'influence d'antagoniste dopaminergique sur la réponse à l'ERG au niveau des bâtonnets<sup>336-338</sup>, suggérant que la dopamine agirait en tant qu'inhibiteur sur l'activité rétinienne. De la même façon, il a également été suggéré qu'un antagoniste dopaminergique pouvait

augmenter la sensibilité des bâtonnets<sup>337</sup>. Chez l'humain, l'administration d'antagonistes dopaminergiques a également montré une variation de l'onde b à l'ERG scotopique<sup>334, 339, 340</sup>, cependant, la hausse ou la baisse de l'amplitude serait dépendante du type d'antagoniste utilisé. En effet, il semblerait que les agents bloquant les récepteurs D2 provoqueraient une hausse de l'onde b des bâtonnets, alors que les antagonistes D1 amèneraient plutôt une baisse de l'amplitude de ceux-ci. Le même constat a été observé chez les animaux<sup>341</sup>. De plus, l'administration de L-dopa ou de Carbi-Dopa amenant une augmentation dopaminergique montrent une augmentation de l'onde b des bâtonnets chez l'humain<sup>335, 342, 343</sup>. Toujours chez l'humain, il semble que l'amplitude de l'onde b au niveau photopique (cônes) soit corrélée avec le maximum de production de dopamine<sup>344</sup>, suggérant une implication circadienne de la dopamine sur les paramètres ERG. Ainsi, tout dépendant de l'action sur certains récepteurs dopaminergiques, la dopamine semble avoir un effet inhibiteur et facilitant dans la rétine de mammifères.

De même, la sérotonine rétinienne pourrait affecter l'ERG, mais son effet est peu connu. Les études animales montrent que l'injection d'une neurotoxine sérotoninergique amène une augmentation drastique de l'amplitude de l'onde b au niveau des bâtonnets<sup>336</sup> et diminue 22 heures après l'administration, suggérant un effet réversible de cette substance et le rôle de la sérotonine dans la réponse rétinienne, en plus de favoriser la fonction des bâtonnets. De plus, la sérotonine semblerait affecter l'ERG des cônes et des bâtonnets puisque la déplétion de sérotonine chez le pigeon a révélée une augmentation de l'amplitude de l'onde b tant au niveau scotopique que photopique<sup>345</sup>. Ceci pourrait s'expliquer par la perte de la boucle de rétroaction négative de la production de l'onde b au niveau des cellules amacrines.

D'autre part, des récepteurs sérotoninergiques ont été localisés dans la rétine, au niveau des photorécepteurs de mammifères et d'humains<sup>346</sup>, spécifiquement sur les bâtonnets. De plus, il semblerait que la dopamine et la sérotonine interagiraient au niveau rétinien. En effet, lorsqu'un antagoniste de sérotonine est présent dans la rétine, l'amplitude de l'onde b des bâtonnets (produite par les cellules dopaminergiques) diminuerait<sup>347</sup>.

Ainsi, des études électrophysiologiques suggèrent une réduction de l'amplitude de l'onde b au niveau de cônes chez l'humain après l'administration de mélatonine<sup>286</sup>, favorisant plutôt les bâtonnets. Le même résultat a été obtenu dans une étude préliminaire<sup>348</sup>. De plus, la mélatonine semble être en lien avec la dopamine puisque ces deux substances



s'inhibent mutuellement<sup>274, 283</sup>. (voir dans la section «Rétine et structure anatomiques » le paragraphe « Rythmes circadiens de la mélatonine et de la dopamine »).

## **Objectifs de recherche**

Les objectifs généraux de cette thèse visent à approfondir nos connaissances sur l'électrorétinogramme (ERG) au niveau circadien et méthodologique en plus d'évaluer l'existence d'un patron saisonnier de la sensibilité rétinienne chez des gens atteints de TAS et les changements associés à l'utilisation de la lumineothérapie. Nous avons d'abord étudié les différences paramétriques de l'ERG avec un œil dilaté et non-dilaté, afin d'évaluer la possibilité d'effectuer des examens sans dilater les yeux notamment chez des gens atteints de différents troubles psychiatriques. Ensuite, nous avons investigué, au niveau des cônes et des bâtonnets, l'implication de la mélatonine dans les variations circadiennes à l'ERG de jour et de soir. Finalement, nous avons évalué l'existence d'un patron saisonnier de la sensibilité rétinienne et de la production de mélatonine chez les gens souffrant de TAS, ainsi que l'impact de la lumineothérapie sur l'ERG. Cette dernière étude est la première à évaluer avec l'ERG la sensibilité rétinienne des cônes chez les patients atteints de TAS. Avec ces mesures électrophysiologiques, nous pensons pouvoir amener de nouvelles connaissances concernant l'élaboration de protocoles ERG en recherche ainsi que de clarifier le dérèglement dopaminergique et sérotoninergique dans l'origine du TAS.

### **1. Établissement de protocoles d'électrorétinographies pour les yeux non-dilatés**

Dans cette première étude, nous avons évalué l'impact de l'application d'un protocole ERG photopique et scotopique sur l'œil non-dilaté. Ainsi, nous avons comparé les courbes intensité-réponse des yeux dilatés et non-dilatés afin d'évaluer la pertinence clinique de cette technique dans le but de l'utiliser chez des populations plus réticentes à la dilatation pupillaire. De plus, nous désirions améliorer l'utilisation des intensités standards utilisées en ERG et établies par la Société Internationale pour l'Électrophysiologie Clinique Visuelle (en anglais : *International Society for Clinical Electrophysiology of vision* ou *ISCEV*). Le but de notre étude était donc d'évaluer les différentes intensités lumineuses que nous devrions utiliser pour l'œil non-dilaté afin d'atteindre les mêmes paramètres que l'œil dilaté lorsque nous utilisons les intensités lumineuses standards recommandées. Nous espérons que nos résultats amènent de nouvelles recherches afin de modifier les

intensités lumineuses et le fond lumineux (background) utilisées lors d'ERG avec les yeux non-dilatés. Les résultats sont présentés dans le premier article « *Assessing the impact of non-dilating the eye on the standard ERG response* ».

## **2. Rythmes circadiens et ERG**

Lors de cette deuxième étude, nous avons examiné l'impact de la mélatonine sur les fonctions rétinienne évaluées à l'aide de l'ERG photopique et scotopique le jour et le soir. Nous avons corrélé nos résultats avec le taux de mélatonine recueilli à l'aide d'échantillons de salive chez les 29 participants. Notre hypothèse postulait que la présence de mélatonine le soir amènerait une hausse de la sensibilité des bâtonnets comparativement à celle des cônes. Les résultats et conclusions de cette étude sont présentés dans le deuxième article : « *Circadian variation in the electroretinogram and the presence of central melatonin* ».

## **3. Patron saisonnier et impact de la luminothérapie sur l'ERG effectué auprès de patients atteints de TAS**

Finalement, la troisième étude proposait d'évaluer le patron saisonnier observé à l'ERG chez des gens atteints de TAS, de même que l'impact de la luminothérapie sur les fonctions rétinienne. Ainsi, selon des études préliminaires, nous nous attendions à ce que les patients atteints de TAS aient une sensibilité rétinienne des bâtonnets plus basse que celle des participants contrôles lors de la première mesure à l'automne ou l'hiver. Nous avons également formulé l'hypothèse que cette baisse de sensibilité rétinienne se normaliserait à l'été, lors de la rémission naturelle des symptômes. Nous voulions donc confirmer la présence d'un patron saisonnier au niveau de la sensibilité rétinienne chez les patients atteints de TAS comparativement aux participants contrôles. Dans un deuxième temps, nous voulions évaluer l'impact du traitement de luminothérapie sur les fonctions rétinienne des cônes et des bâtonnets. Nous supposons également qu'il y aurait normalisation de la sensibilité rétinienne après l'utilisation de la luminothérapie. Cette dernière étude est la première à évaluer l'effet biologique de la luminothérapie chez des patients atteints de TAS de même que la fonction rétinienne des cônes et des bâtonnets grâce à l'ERG chez ces patients. Les résultats sont présentés dans le dernier article : « *First electrophysiological evidence of biological effect of light therapy on retinal function in patients with seasonal affective disorder* ».

Une description détaillée des protocoles utilisés pour ces trois différentes études se retrouvent dans chacun des articles présentés aux chapitres suivants. De plus, les questionnaires utilisés pour le troisième article sont reproduits à l'Annexe 1.

## **Chapitre 1 :**

# **Assessing the impact of non-dilating the eye on the standard ERG response**

Premier article

Article en révision pour « Documenta Ophthalmologica »

## Résumé

Nous avons évalué la possibilité d'effectuer un ERG sur les yeux non dilatés en utilisant de fortes intensités lumineuses. Aussi, nous avons examiné les intensités lumineuses standards recommandées par l'ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*) lors de l'enregistrement d'un ERG photopique (cônes) sur les yeux dilatés. Les courbes intensité-réponse aux ERG photopique (N=26, fond lumineux  $25.5 \text{ cd/m}^2$ ) et scotopique (N=23, lumière verte) ont été obtenus sur un oeil dilaté (OD) et un oeil non-dilaté (OND). Une réduction significative de 14% de l'OND a été observée au niveau du  $V_{\max}$ , en condition photopique ( $p < 0.0001$ ). Un allongement du temps implicite de l'onde b ( $p < 0.0001$ ) ainsi qu'une baisse de la sensibilité rétinienne ( $\log K$ ) de 0.38 unité log ( $p < 0.0001$ ) ont été observés au niveau de l'OND comparativement à l'OD. En augmentant le fond lumineux à  $80 \text{ cd/m}^2$ , le temps implicite semble se normaliser à l'OND, alors que l'amplitude du  $V_{\max}$  demeure plus basse pour l'OND. L'amplitude de l'onde b est réduite de 51.5% et 36% dans l'OND pour les intensités lumineuses standards recommandées par la ISCEV à 1.5 et  $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  respectivement. Le  $V_{\max}$  des bâtonnets est diminué de 7% à l'OND ( $p < 0.05$ ), mais le temps implicite n'est pas affecté. Nous concluons que l'augmentation du fond lumineux en condition photopique de 0.5 unité log semble corriger pour le temps implicite et la forme de l'onde observée à l'ERG pour l'OND. Cependant, une augmentation des intensités lumineuses ne corrige pas complètement l'amplitude de l'onde b. Mentionnons que le  $V_{\max}$  de l'OD est atteint en moyenne à environ  $3.9 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ , ce qui suggère que les intensités lumineuses standards de la ISCEV en condition photopique de 1.5 et  $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  ne sont pas adéquates, spécialement si la dimension de la pupille est réduite et ne peut atteindre une dilatation complète comme c'est le cas chez les personnes âgées.

## **Assessing the impact of non-dilating the eye on the standard ERG response.**

Lavoie M-P<sup>1</sup>, Charron M-C<sup>1</sup>, Sasseville A<sup>1</sup>, Gagné A-M<sup>1</sup> & Hébert M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard

Québec, Canada

Corresponding author:

Marc Hébert, PhD

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG)

2601 de la Canardière, F4500

Québec, Qc, Canada, G1J 2G3

Tel: (418) 663-5000 ext 4765

Fax: (418) 663-9540

Email: [marc.hebert@crulrg.ulaval.ca](mailto:marc.hebert@crulrg.ulaval.ca)

**Abstract**

We investigated the possibility of performing ERG in non pharmacologically dilated eyes using brighter flashes as well as assessing if the current photopic ISCEV standard flash (SF) range was optimal to record cone ERG in the dilated eye. Photopic (N=26, background  $25.5 \text{ cd/m}^2$ ) and scotopic ERGs (N=23, green flashes) luminance response functions were obtained simultaneously in a dilated (DE) and non dilated eye (NDE). Compared to the DE, the NDE photopic Vmax b-wave amplitude was reduced by 14% ( $p<0.0001$ ), implicit time prolonged ( $p<0.0001$ ) and retinal sensitivity (log K) decreased by 0.38 log units ( $p<0.0001$ ). Increasing the background to 0.50 log units ( $80 \text{ cd/m}^2$ ) appeared to correct for the implicit time anomaly but not for the amplitude. In the DE, Vmax was observed on average at  $3.9 \pm 1.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ . At the ISCEV SF of 1.5 and  $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ , the b-wave was reduced by 31% and 13% respectively compared to Vmax. Rod Vmax was decreased by 7% in NDE ( $p<0.05$ ), but implicit time was not affected. When non dilating the eye pharmacologically, we could not achieve maximal retinal response even in the scotopic ERG. However, our data are showing that such maximal response is not currently achieved even when dilating the eye pharmacologically due to the fact that the current SF intensities are not optimal. The latter could be worsening if pupils' size do reach full dilation such in elderly patients.

**Keywords:** dilated eye, electroretinogram, non dilated eye, photopic, scotopic, standard flash, ISCEV

**Abbreviations used:** DE = dilated eye, ERG = electroretinogram, NDE = non dilated eye, SF = standard flash

## **Introduction**

One of the main goals of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) is to establish standard methods for full-field electroretinography (ERG) and to update them every 4 years. Clinical standards include light stimulation, electrode types, and pupillary dilation to name a few [1]. Full dilation is recommended for the ERG in order to achieve optimal stimulation of the entire retina. To this end, a standard white flash (SF) in the range of 1.5 to 3.0  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  is recommended to achieve stable and reproducible photopic cone ERG assessment. However, dilatation of the pupil cannot always be achieved due to allergic reaction. Moreover, the pupil of some elderly patients do not dilate much, which may contribute to the reduction of the ERG amplitude already present due to aging [2]. However, at the present time, there is no data regarding how much reduction should be expected in the non dilated eye (NDE) when using the ISCEV SF. Moreover, if a substantial reduction is observed, could it be possible to compensate for the pupil size by increasing the SF intensity? In fact, technology in recording systems has evolved to a point that very bright flashes intensities can now be achieved.

Our aim was to assess, using the Espion system (Diagnosys LLC, Middleton), the impact of the NDE on the photopic and scotopic luminance response function and then to evaluate what intensity would be needed to achieve the same waveform, implicit times and amplitudes as per the ERG performed on the dilated eye (DE). Taking advantage of our protocol, a secondary aim of our study was to assess if the current ISCEV SF intensity range is indeed optimal to achieve the maximal photopic ERG response.

## **Participants and Method**

### *Participants*

This study was approved by the institutional ethics committee; all patients signed a written informed consent and were paid for their participation.

Photopic ERG recordings (always at 11h00) were performed in 26 participants (6 men, 20 women, aged 21 to 49; mean  $29.7 \pm 7.2$  years) between May 2004 and July 2005. Fifty minutes



before the photopic ERG, a scotopic ERG was obtained in all participants, but the data were analysed in only 23 (5 men, 18 women, aged 21 to 49; mean  $30.0 \pm 8.0$  years), due to electrode displacement during recording in the dark - which could be corrected before performing the cone ERG. All participants underwent a formal ophthalmologic exam (ocular history, visual acuity, ophthalmoscopy, slit-lamp examination and intraocular pressure) and were selected only if they had no abnormalities or family history of retinal disease and cataracts along with normal visual acuity of 20/20 or better with corrections of less than  $\pm 5$  diopters. Exclusion criteria included irregular menstrual cycles, pregnancy, lactation, past or present substance abuse and night shift workers (to avoid any circadian rhythm disturbances).

### *Procedure*

#### *ERG recording*

The eye to be dilated was first anaesthetized by a drop of proparacaine hydrochloride (Alcaine) 0,5% and then fully dilated 1 minute later using tropicamide 1% (*Mydracyl*<sup>®</sup>). Recordings were obtained simultaneously in both eyes (dilated and non-dilated) with DTL electrodes (Shieldex 33/9 Thread, Statex, Bremen, Germany) secured deep into the conjunctival sac. Ground and reference electrodes (Grass gold cup electrodes filled with Grass EC2 electrode cream) were pasted on the forehead and external canthi respectively, as previously described [3, 4].

Flash stimulations were administered with a Ganzfeld (Color Dome; Espion system, DIAGNOSYS LLC, Littleton, MA) to achieve full field retinal stimulation. Participants were first dark adapted for a period of 30 minutes and a scotopic luminance response function was obtained with increasing green light intensities (Color dome standard green LED) ranging from  $-4.25$  to  $-1.00$   $\log \text{ cd} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$  with inter-stimuli intervals ranging from 1.5 s (low intensities) to 5 s (high intensities). For each intensity, at least 10 responses or more were averaged in order to achieve an optimal high signal to noise ratio. Participants were then light adapted for 15 minutes with a background light ( $25.5 \text{ cd} \cdot \text{m}^{-2}$ ) to prevent the light adaptation effect [5, 6]. A photopic luminance response function was established using 10 intensities ranging from  $-1.12$  to  $1.375$   $\log \text{ cd} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$  with an inter-stimuli

interval set at 1.5 second. White flash stimulation was provided by the LEDs of the Diagnosys Color Dome.

Following a visual inspection of the data in the NDE, we observed that the maximal intensity provided by the LEDs ( $24 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ ) did not appear to be sufficient to generate the typical decline in photopic ERG amplitude that usually follows the  $V_{\text{max}}$ . We therefore performed the same protocol with six participants (4 men, 2 women, aged 23 to 34; mean  $26.3 \pm 3.9$  years) using a higher range of intensities ( $0.076$  to  $800 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ ), provided by the Xenon flash system also part of the Diagnosys Color Dome. The latter protocol allowed us to generate (even in the NDE) the so called *Photopic hill* as previously described [7, 8].

### *ERG analysis*

DTL placement was assessed at the beginning and at the end of the recording session. If displacement was observed, the recording was excluded for analysis. The latter occurred in 3 participants during the scotopic ERG as indicated in the method section.

A-wave amplitude was measured from baseline to trough, and b-wave, from the trough of the a-wave to the peak of the b-wave. The b-wave amplitudes were plotted against flash intensities in order to generate the photopic luminance response function from which  $V_{\text{max}}$ ,  $\log K$  (intensity necessary to reach one half of the saturation amplitude:  $\frac{1}{2} V_{\text{max}}$ ) and *slope* ( $n$ ) parameters were calculated according to reported methods [4, 8, 9]. We calculated these parameters with the Origin 7.0 software (OriginLab Corporation, Northampton, MA), following a sigmoidal curve fitting. By convention,  $V_{\text{max}}$  represented the saturating maximal amplitude of the b-wave and  $\log K$ , retinal sensitivity [10]. Analysis of the ERG included the b-wave and a-wave amplitudes and implicit times observed at the  $V_{\text{max}}$  in the DE and NDE.

Statistical analysis consisted in paired t-tests performed between DE and NDE for each parameter. We also calculated the percentage difference in amplitude between the two eyes at

the proposed ISCEV SF range of 1.5 to 3.0  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ .

## Results

### *Photopic condition*

Figure 1 presents the mean luminance response function of 26 participants achieved with the flash LED in the DE and NDE. A right shift along the x-axis can be observed in the NDE, suggesting a decreased retinal sensitivity whereas  $V_{\text{max}}$  does not appear to reach the same amplitude compared to the DE.

Insert Figure 1 about here

Figure 2 presents two typical examples of photopic luminance response functions as obtained in the DE and NDE in two women (24 and 34 years old respectively).

Insert 2a and 2b figures about here

Whereas in participant 1 (Fig 2a) it is clear that  $V_{\text{max}}$  was achieved in both the DE and NDE — as exemplified by the decrease in amplitude at the end of the luminance response function typical of the *Photopic hill* [7, 8], — in participant 2 (Fig 2b), such decrease in amplitude was not observed. Therefore, in participant 2, we could not be certain that  $V_{\text{max}}$  was achieved. The latter observation occurred in five participants (1 man; 4 women, aged 34 to 44; mean  $38.8 \pm 4.55$  years). Following the latter finding (during analysis), we decided to test six new participants with the Xenon flash in order to see if in fact  $V_{\text{max}}$  would be achieved at a higher intensity than the one provided by the LED system.

Insert Figure 3 about here

Figure 3 shows the mean luminance response function of six participants obtained in the DE and NDE using the Xenon Flash. Due to the higher flash intensities provided by the Xenon, a complete *Photopic hill* could now be observed in both eyes. Of interest, as per Figure 1,  $V_{\text{max}}$  in the NDE is still lower than  $V_{\text{max}}$  in the DE. There is also the expected right shift in the *Photopic*

*hill*, but the typical plateau at the end appears higher in the NDE compared to DE. The latter observation was common to all six participants tested.

#### *Amplitude of b-wave and a-wave*

Table 1 presents the intensity at which  $V_{max}$  was observed in the DE compared to the NDE for the group of 26 participants who were submitted to the flash intensities provided exclusively by LEDs and the second group of six participants that were submitted to brighter flash intensities in order to generate a complete *Photopic hill*, using Xenon flashes. At the respective values of  $V_{max}$ , b-wave amplitude was on average 14% lower in the NDE ( $p < 0.0001$ ;  $98.7 \mu V$ ) when compared to DE ( $115.1 \mu V$ ), but there was no difference in a-wave amplitude between the NDE and the DE ( $p > 0.05$ ).

Insert Table 1 about here

In the Xenon group,  $V_{max}$  b-wave amplitude was about 12% lower in the NDE compared to the DE ( $p = 0.02$ ). The a-wave amplitude at  $V_{max}$  was not significantly different between both eyes ( $p > 0.05$ ).

#### *Intensity of $V_{max}$*

In the LED group of 26 participants,  $V_{max}$  was achieved on average at an intensity of  $3.9 \pm 1.0$   $cd \cdot s \cdot m^{-2}$  in the DE whereas it was achieved at  $10.6 \pm 1.2$   $cd \cdot s \cdot m^{-2}$  in the NDE which represents a significant increase of 0.43 log unit ( $p < 0.0001$ ).

In the Xenon group,  $V_{max}$  was observed on average at an intensity of  $3.3 \pm 0.81$   $cd \cdot s \cdot m^{-2}$ . The corresponding number for the NDE was  $12.4 \pm 1.90$   $cd \cdot s \cdot m^{-2}$ , which is a significant increase of 0.57 log unit ( $p = 0.0001$ ) (See Table 1).

### *Standard flash (SF)*

Looking at the low and high range of the photopic ERG ISCEV SF of 1.5 and 3.0  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ , a significant difference could be observed between the DE and NDE ( $p<0.0001$ ). On average, at 1.5  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ , the b-wave amplitude in the NDE was 51.5% lower than in the DE (See Table 1). At 3.0  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ , the b-wave amplitude in the NDE was on average 36% less than the DE ( $p<0.0001$ ). Similar differences could be observed in the Xenon group with 52% and 36% reduction in the NDE at intensities 1.5 and 3.0  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  respectively ( $p=0.0057$ ). Of interest, b-wave amplitudes observed at 1.5  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  and 3.0  $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  were on average at 69% and 87% of the Vmax b-wave amplitude respectively.

### *Log K and slope*

As expected, log K values were significantly higher for the NDE (0.27 log unit) when compared to the DE (-0.11 log unit), which indicates a decrease in retinal sensitivity in the NDE in the order of 0.38 log units ( $p<0.0001$ ). For the Xenon group, a similar result was found (0.34 log unit) (See Table 1).

The slope was also significantly different between both eyes, with the curve of the DE reaching its Vmax more rapidly than the NDE ( $p<0.0001$ ) (See Table 1). However, in the Xenon group, there was no difference in the slope between both eyes, but a type II error can occur due to the small sample size (N=6).

### *Implicit time of b-wave and a-wave at respective Vmax*

Table 2 presents the implicit time of a-wave and b-wave at the respective Vmax, as observed in the DE and NDE for the LED group of 26 participants and the Xenon group of six participants.

Insert Table 2 about here

The b-wave implicit time was on average 3.3 ms longer at Vmax in the NDE ( $p < 0.0001$ ) which represents an increase of 10% when compared to the DE. A-wave implicit time was also 1.2 ms longer at Vmax in the NDE ( $p < 0.0001$ ), which also represents an increase of 10% when compared to the DE.

The b-wave implicit time was also, on average, 4.5 ms longer at Vmax in the NDE for the Xenon group ( $p < 0.0001$ ), which represents an increase of 14% when compared to the DE. Similarly to the main group (LED group), a-wave implicit time was 1.5 ms longer in NDE ( $p = 0.0172$ ), representing an increase of 9.8% when compared to the DE.

#### *Background adjustment*

Following the observation that we could not achieve the same Vmax amplitude and implicit time in the NDE even after compensating with brighter flash intensities we changed the photopic background to  $80 \text{ cd/m}^2$ , which corresponds to an increase of 0.50 log unit. This photopic background was selected based on the fact that the two luminance response curves (DE vs NDE) were shifted approximately by 0.50 log unit. The latter experiment was performed in four participants (2 men, 2 women, aged 24 to 26; mean  $25 \pm 0.4$  years), who have already gone through the Xenon experiment.

Insert Figure 4 about here

For these four participants, on average, the b-wave implicit time at the  $25 \text{ cd/m}^2$  background was 29.3 ms in the DE and 33.3 ms in the NDE. At  $80 \text{ cd/m}^2$ , the implicit time went down to 30.75 ms in the NDE and 27 ms in the DE. The average Vmax amplitude in the NDE remained basically the same at 107,8uV and 108,7uV at the  $25 \text{ cd/m}^2$  and  $80 \text{ cd/m}^2$  background respectively. Therefore, increasing the background intensity appeared to have normalized the timing of the b-wave in NDE but did not improve the amplitude of the Vmax. However, as seen at Figure 4, which shows waveforms obtained with the two backgrounds of  $25 \text{ cd/m}^2$  and  $80 \text{ cd/m}^2$ , we can see that the waveform was more comparable between the two eyes when using the  $80 \text{ cd/m}^2$  background in

NDE. In fact, whereas in the NDE the impact of oscillatory potentials (OPs) is quite obvious in shaping the waveform when using a photopic background of  $25 \text{ cd/m}^2$ , the appearance of OPs is less predominant with the  $80 \text{ cd/m}^2$  background as in the DE.

#### *Scotopic condition*

Figure 5 presents the mean luminance response function obtained in the DE and NDE in the group of 23 participants. Of interest a right shift of the luminance response curve along the x-axis is also observed although  $V_{\text{max}}$  amplitude seems to be less compromised than in the photopic ERG.

Insert Figure 5 about here

#### *Amplitude of b-wave and a-wave*

Table 3 presents the intensity at which  $V_{\text{max}}$  was observed in the DE vs NDE and implicit time for the a-wave and b-wave for the group of 23 participants who were submitted to the flash intensities provided exclusively by the green LED. At the respective  $V_{\text{max}}$ , b-wave amplitude was on average 7% significantly lower in the NDE ( $p=0.0475$ ;  $167.2\mu\text{V}$ ) when compared to DE ( $178.7 \mu\text{V}$ ), but there was no difference in a-wave amplitude between the NDE and the DE ( $p>0.05$ ).

Insert Table 3 about here

#### *Intensity of $V_{\text{max}}$*

In the DE of the 23 participants,  $V_{\text{max}}$  was observed on average at an intensity of  $-1.5 \pm 0.1 \text{ log}$  unit. The corresponding values for the NDE were  $-1.2 \pm 0.1 \text{ log}$  unit, which represent a significant increase of 0.30 log unit when compared to the DE ( $p<0.0001$ ) (See Table 3).

#### *Log K and slope*

As expected, log K values were significantly higher for NDE (-2.6 log unit) when compared to DE (-2.2 log unit), which indicates a decrease in retinal sensitivity in the NDE in the order of 0.4 log unit ( $p < 0.0001$ ). The slope of the luminance response function was not significantly different between both eyes.

#### *Implicit time of b-wave and a-wave at respective Vmax*

B-wave and a-wave implicit times appeared to be prolonged in NDE compared to the DE for the LED group, but this difference was not significant ( $P > 0.05$ ).

### **Discussion**

The main goal of our study was to evaluate, using the Espion system, the impact of the normally constricting eye on the ERG and to assess what intensity could be used to achieve the same standard in terms of waveform, implicit time and amplitude as per the ERG obtained in the pharmacologically DE. Despite the use of higher intensities, results show that in the NDE we could not reach the same amplitude for the Vmax as in the DE. This difference of 14% is modest, but significant. Also, the b-wave implicit time was prolonged significantly at Vmax for the NDE compared to the DE. The b-wave is supposedly controlled for the most part by the bipolar and Müller cells complex [11]. But in the current study, the origin of the difference in amplitude and implicit time in the NDE could be attributed to the fact that the peripheral cone photoreceptors are less solicited by the light due to the natural constriction of the pupil. However, why increasing the light intensity does not simply correct for this physiological constraint? Using a higher photopic background we could normalize for the implicit time but not for the amplitude. This observation is in accordance with the results of Rufiange et al.[8] in photopic ERG with backgrounds varying between 18 to 25  $\text{cd/m}^2$  showing no difference in b-wave amplitude. Unfortunately, implicit time was not measured in this study. This suggests however, that the cone system may have a voltage limitation as suggested by these authors.



Another possible explanation derived from our results could be explained by the «push-pull model», a theory first introduced by Sieving [12]. According to this model, both depolarizing and hyperpolarizing second-order neurons participate in generating the waveform of the photopic ERG with ON-depolarizing bipolar cells pushing the b-wave to its peak amplitude, and the OFF-hyperpolarizing bipolar pulling back on the b-wave, therefore limiting its rise. In our study, the fact that we are increasing the light intensity in order to achieve the  $V_{max}$  in the NDE would yield to the central retina being saturated more rapidly than the peripheral area. Therefore, the central photoreceptors might be more at the end of the *Photopic hill* where more pulling is occurring whereas the peripheral cones are reaching the  $V_{max}$  where both pulling and pushing forces are balanced. This could explain why  $V_{max}$  amplitude is lower and also why the plateau at the end of the photopic hill is higher in the NDE; it is due to the fact that the ON-OFF systems are desynchronized between the central and peripheral retina. In other words, when dilating the eye, the dynamic of the push-pull model is the same across the retina since all photoreceptors are stimulated even at low intensities, whereas in the NDE, the peripheral cells become stimulated later on with increasing intensity.

As expected, log K values were significantly higher for NDE than for DE-indicating a lower retinal sensitivity of the NDE. In our study, we could calculate that the loss was about 0.50 log unit, a value that was used to adjust accordingly the photopic background. Also, the change in the slope suggests that the DE reached its  $V_{max}$  more rapidly than the NDE. These latter differences could be also explained by the fact that less light is entering the eye in the NDE.

In scotopic condition, the only difference was a minor decrease of 7% - albeit significant - in the  $V_{max}$  b-wave amplitude in the NDE compared to the DE. This small difference could be explained by the fact that the eye dilates naturally in the dark but does not reach the same size as the pharmacologically DE. In fact, we tended to observe that the NDE was on average 25% smaller than the pharmacologically DE which could also explain the loss in retinal sensitivity observed in the latter eye.

As per our second objective for this study, we found that there was a great variation in the intensity at which  $V_{max}$  was reached in photopic condition. If we compare the amplitude observed at  $V_{max}$  in the DE to the amplitude observed at the low and high range of the ISCEV SF intensities, we can see that 69% of the maximal potential is achieved at  $1.5 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  whereas 87% of the maximal potential is achieved at  $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ . So, if clinicians are using only the low range intensity at best they are reaching 69% of the full retinal potential ( $V_{max}$ ). Moreover, depending on the patient's disease [13], it is possible that the luminance response function would be shifted to the right along the x-axis, suggesting a decreased in retina sensitivity, and therefore requiring higher intensities to reach the full potential of the b-wave. In our study, an intensity of about  $4.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  was necessary to achieved  $V_{max}$  in the DE. In the light of these results, the recommendation would be that the SF be increased to a range of 3.0 to  $5.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$  (where most  $V_{max}$  are expected to be achieved) instead of the current 1.5 and  $3.0 \text{ cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ . In older people (+65 years old), differences between NDE and DE could even be greater than our sample group of relatively young participants, because their pupil size is also smaller even when pharmacologically dilated. All of the above emphasizes the need to increase the SF in common clinical practices.

## **Conclusion**

Some companies are actually developing an ERG system that can adjust flash intensities with pupil size. However, our data suggest that this new technology could not compensate for the NDE. So, we can anticipate finding ERG responses with an inferior mean of 14% than with DE, with longer a-wave and b-wave implicit time (if keeping the standard background intensity). However, in research practice, outside the clinical testing of patients with retinal dysfunction, it may not be necessary to dilate the eyes albeit a higher photopic background of +0.50 log unit is used. In fact, the 14% loss of the maximal retinal function potential observed in the NDE is not far from the loss of 13% that we are experiencing using the current ISCEV SF.

## References

1. Marmor M, Holder G, Seeliger M, Yamamoto S (2004) Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol* 108:107-114.
2. Kergoat H, Kergoat M-J, Justino L (2001) Age-related changes in the flash electroretinogram and oscillatory potentials in individuals age 75 and older. *JAGS* 49:1212-1217.
3. Lachapelle P (1990) A possible contribution of the optic nerve to the photopic oscillatory potentials. *Clin. Vision Sci.* 5:421-426.
4. Hébert M, Lachapelle P, Dumont M (1996) Reproducibility of electroretinograms recorded with DTL electrodes. *Doc Ophthalmol* 91:333-342.
5. Lachapelle P (1987) Analysis of the photopic electroretinogram recorded before and after dark adaptation. *Can J Ophthalmol* 22:354-361.
6. Peachey N, Alexander K, Fishman G, Derlacki D (1989) Properties of the human cone system electroretinogram during light adaptation. *Appl. Optics* 28:1145-1150.
7. Wali N, Leguire L (1992) The photopic hill : A new phenomenon of the light adapted electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 80:335-342.
8. Rufiange M, Rousseau S, Dembinska O, Lachapelle P (2002) Cone-dominated ERG luminance-response function: the Photopic Hill revisited. *Doc Ophtalmol.* 104:231-248.

9. Rufiange M, Dassa J, Dembinska O, Koenekoop R, Little J, Polomeno R, Dumont M, Chemtob S, Lachapelle P (2003) The photopic ERG luminance-response function (photopic hill\_ : method of analysis and clinical application. *Vision Res* 43:1405-1412.
10. Fulton A, Hansen R (1987) The relationship of retinal sensitivity and rhodopsin in human infants. *Vision Res* 27:697-704.
11. Dowling J (1987): Electroretinogram and glial responses, *The retina : an approachable part of the brain*, Cambridge, Mass. : Belknap Press of Harvard University Press
12. Sieving P, Murayama K, Naarendorp F (1994) Push-pull model of the primate photopic electroretinogram : A role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Visual Neuroscience* 11:519-532.
13. Massof R, Finkelstein D, Perry C, Starr S, Jonhson M (1981) Properties of electroretinographic intensity-response function in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 57:279-296.

Figure 1.

Mean photopic ERG luminance response function of all participants (N=26) submitted to LED flashes in the dilated eye (DE) and non dilated eye (NDE).

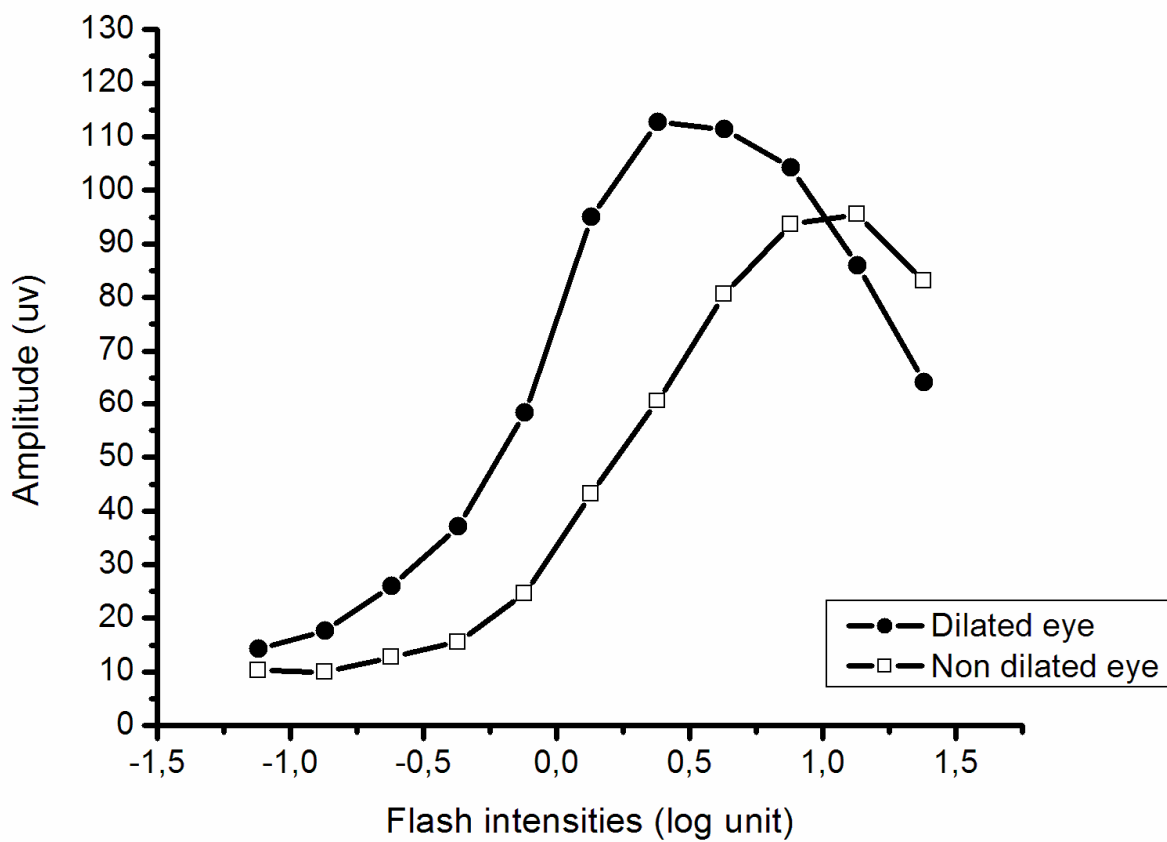
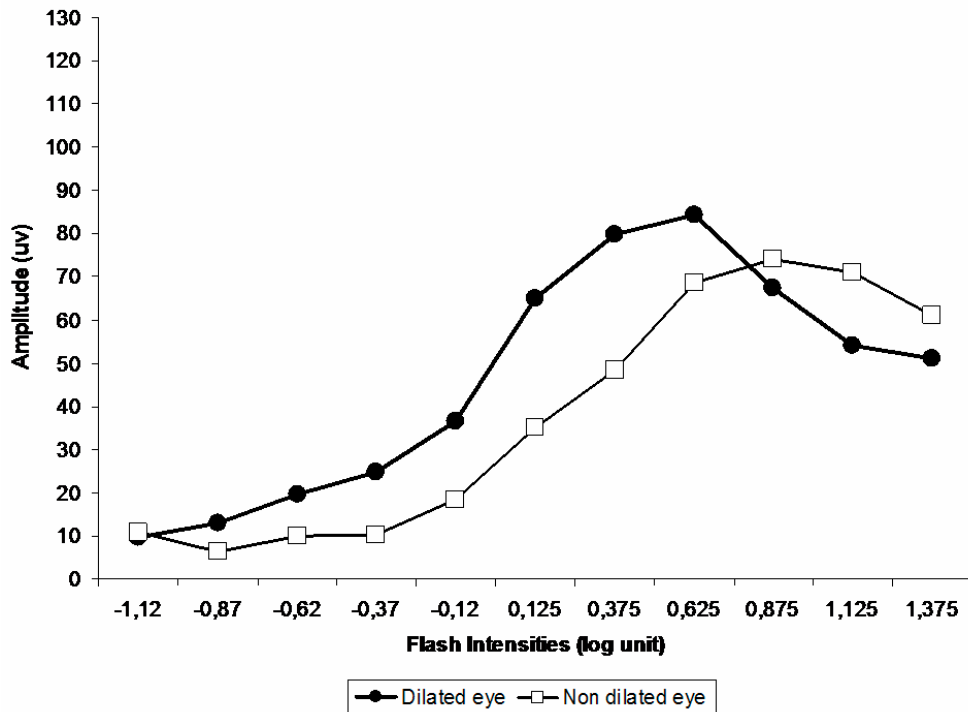


Figure 2.

a) Example of a typical photopic luminance response function obtained in the dilated eye and non dilated eye in which  $V_{max}$  is clearly achieved in both eyes.



b) Example of a typical photopic luminance response function obtained in the dilated eye and non dilated eye in which  $V_{max}$  is not clearly reached in NDE.

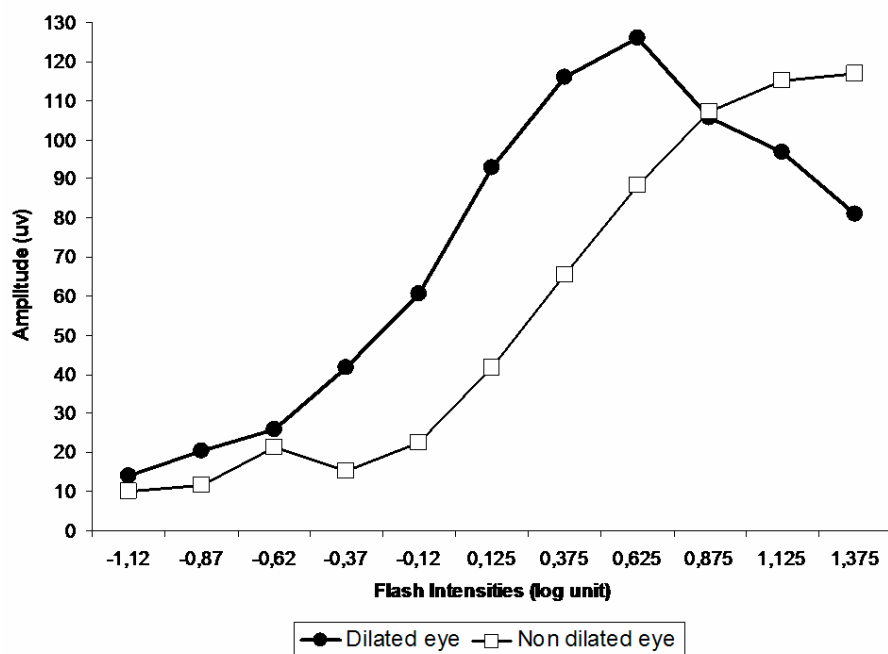


Figure 3.

Mean (N=6) photopic luminance response function for the dilated eye and non dilated eye as obtained with Xenon flashes in which the so-called photopic hill is observed in both eyes.

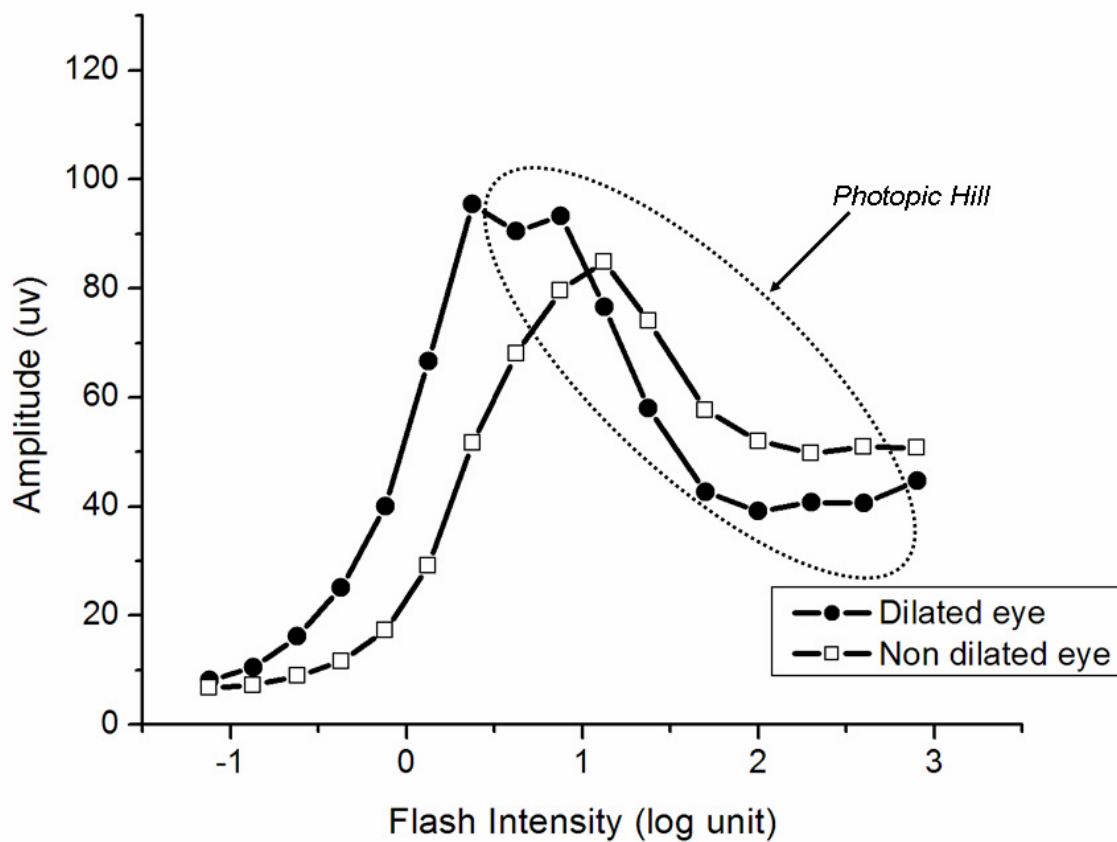


Figure 4.

Typical examples of photopic ERG waveforms in the dilated eye (DE) and non dilated eye (NDE) as obtained in a 25 y.o male at two different background.

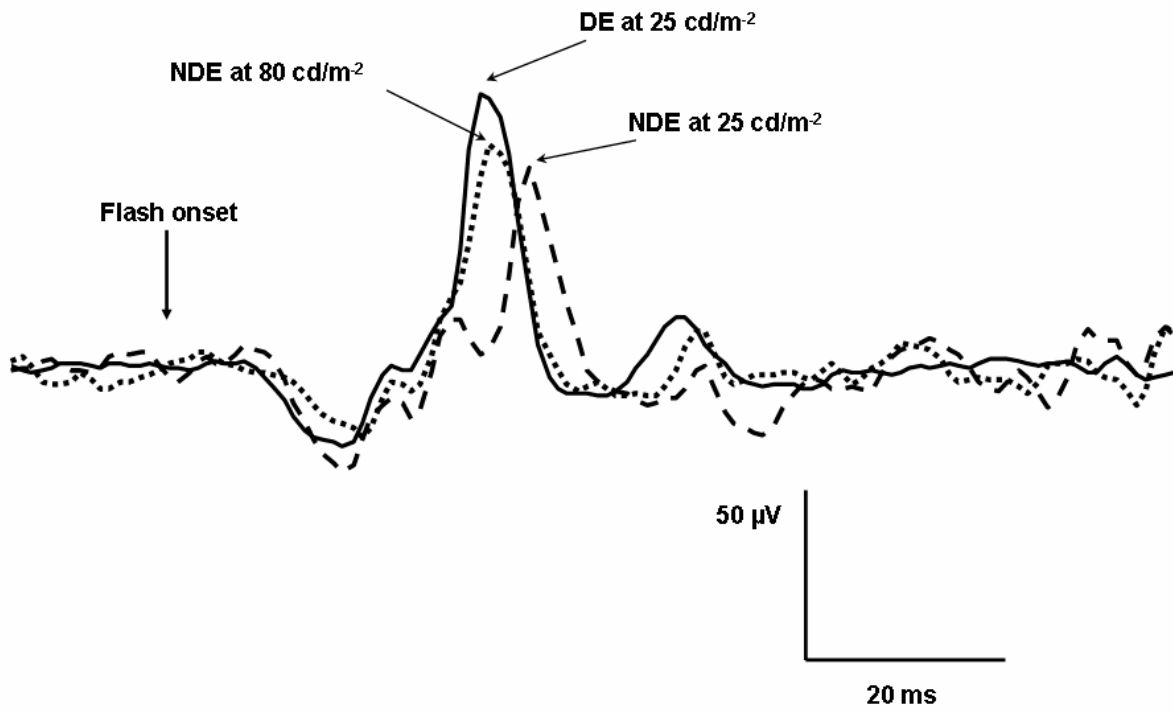




Figure 5.

Mean scotopic luminance response function (N=23) in the dilated eye and non dilated eye as obtained with Green LED flashes.

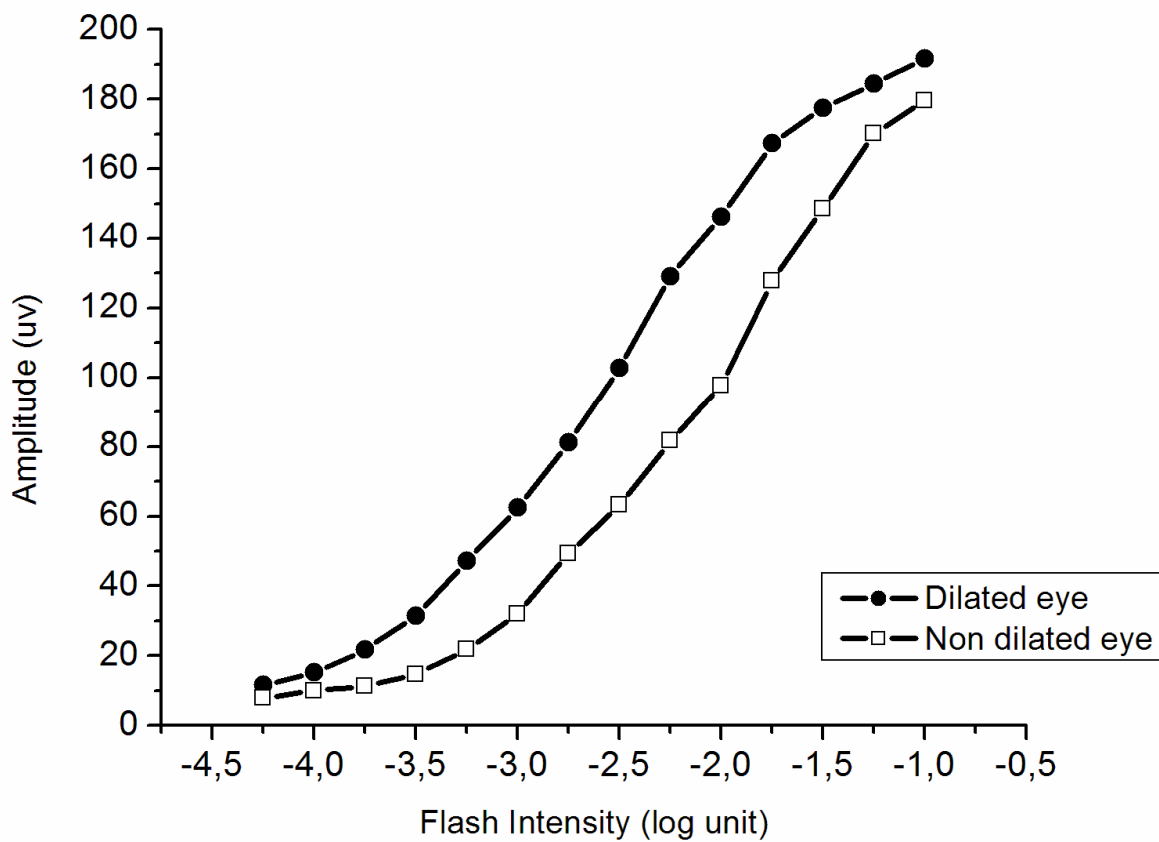


Table 1.

Photopic ERG parameters for LED and Xenon groups in the dilated eye and non dilated eye.

Parameters	LED (N = 26)		P value	Xenon (N = 6)		P value
	Dilated eye	Non-dilated eye		Dilated eye	Non-dilated eye	
Vmax ( $\mu\text{V}$ ) [95%CI]	115.1 [105.2 to 125.1]	98.7 [89.60 to 107.8]	P<0.0001*	103.3 [87.2 to 119.4]	91.3 [76.3 to 106.3]	P = 0.0213*
A-wave amplitude ( $\mu\text{V}$ ) [95%CI]	18.4 [15.5 to 21.2]	17.2 [14.2 to 20.2]	P = 0.3834	13.7 [11.3 to 19.8]	15.2 [11.8 to 19]	P = 0.3491
Intensity at Vmax ( $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ ) [95%CI]	3.89 [2.8 to 4.9]	10.59 [9.4 to 11.8]	P<0.0001*	3.31 [2.5 to 4.1]	12.30 [10.5 to 14.3]	P = 0.0001*
LogK [95%CI]	-0.11 [-0.13 to -0.08]	0.27 [0.22 to 0.31]	P<0.0001*	-0.01 [-0.13 to 0.09]	0.33 [0.22 to 0.46]	P=0.0052*
Slope [95%CI]	2.3 [2.1 to 2.4]	1.8 [1.7 to 1.9]	P<0.0001*	2.1 [1.8 to 2.3]	1.8 [1.2 to 2.5]	P=0.4377
Standard Flash :						
1.5 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ [95%CI]	96.3 [86.9 to 105.7]	46.6 [41.5 to 51.9]	P<0.0001*	72.7 [51.1 to 94.4]	34.9 [26.9 to 42.9]	P=0.0037*
3.0 $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ [95%CI]	111 [100.9 to 121]	70.6 [64.0 to 77.1]	P<0.0001*	90.5 [70.5 to 110.5]	57.9 [47.4 to 68.5]	P = 0.0057*

Table 2.

Implicit time in photopic ERG for LED and Xenon groups in the dilated eye and non dilated eye.

Parameters	LED (N = 26)		P value	Xenon (N = 6)		P value
	Dilated eye	Non- dilated eye		Dilated eye	Non-dilated eye	
A-wave implicit time (ms) [95%CI]	13.3 [12.8 to 13.8]	14.5 [14.1 to 15.0]	P=0.0013*	13.8 [12.6 to 15.1]	15.3 [14.5 to 16.2]	P=0.0172*
B-wave implicit time (ms) [95%CI]	29.9 [29.0 to 30.7]	33.2 [32.7 to 33.8]	P<0.0001*	28.0 [26.5 to 29.5]	32.5 [31.9 to 33.1]	P = 0.0001*

Table 3.

Scotopic ERG parameters in the dilated eye and non dilated eye.

Parameters	LED (N = 26)		P value
	Dilated eye	Non-dilated eye	
Vmax ( $\mu\text{V}$ )	178.7	167.2	P = 0.0475*
[95%CI]	[163.1 to 194.3]	[148.6 to 185.9]	
A-wave amplitude ( $\mu\text{V}$ )	17.0	17.1	P = 0.9327
[95%CI]	[14.0 to 20.0]	[14.3 to 20.0]	
Log Intensity ( $\text{cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$ )	-1.5	-1,2	P<0.0001*
[95%CI]	[-1.6 to -1.4]	[-1.3 to -1.2]	
LogK	-2.6	-2.2	P<0.0001*
[95%CI]	[-2.7 to -2.6]	[-2.3 to -2.1]	
Slope	1.1	1.0	P = 0.7569
[95%CI]	[1.0 to 1.1]	[0.98 to 1.1]	
A-wave implicit time (ms)	30.7	32.4	P = 0.0723
[95%CI]	[28.8 to 32.7]	[31.0 to 33.7]	
B-wave implicit time (ms)	71.4	72.1	P = 0.7933
[95%CI]	[67.8 to 75.0]	[67.1 to 77.0]	

## **Chapitre 2 :**

# **Circadian variation in the electroretinogram and the presence of central melatonin**

Deuxième article

Article en révision pour « Documenta Ophthalmologica »

## Résumé

Le cycle lumière-obscurité est le principal élément qui synchronise l'horloge circadienne chez les mammifères et les humains. Les rythmes circadiens (dopamine et mélatonine) dans la rétine suivent le cycle lumière-obscurité, mais leur impact sur le fonctionnement des cônes et des bâtonnets n'est pas totalement élucidé. Le but de cette étude est d'évaluer les variations journalières (matin versus soir) sur la fonction rétinienne telle que mesurée avec l'électrorétinogramme (ERG) en condition photopique et scotopique. Nous voulons également corrélérer nos résultats avec la présence ou l'absence de la sécrétion de mélatonine dans la salive. Les courbes intensité-réponse en condition photopique et scotopique ont été obtenues chez 29 participants à 11:00 et 23:00. Les paramètres suivants ont été tirés de ces courbes : le  $V_{max}$ , le  $\log K$  et la pente. En condition scotopique, une augmentation significative de 6% de l'amplitude du  $V_{max}$  est observée le soir comparativement au matin ( $p=0.03$ ). Nous avons également observé un temps implicite plus long de 8% à l'onde b ( $p=0.01$ ) et une augmentation de la sensibilité rétinienne des bâtonnets le soir comparativement au matin ( $p=0.02$ ). Comme nous l'avions prévu, les changements dans la fonction des bâtonnets sont accompagnés par une plus grande concentration de mélatonine dans les échantillons de salive ( $p=0.01$ ). En condition photopique, seul le temps implicite de l'onde a est significativement plus long de 5% le soir comparativement au matin ( $p=0.02$ ). Nous concluons que le système des bâtonnets semble être favorisé le soir, lorsque la mélatonine est présente. Cependant, même si des effets significatifs ont été observés, les différences du matin comparativement à celles du soir, semblent trop petites, dans cette étude, pour avoir un impact significatif sur l'évaluation des fonctions rétiniennes en clinique.

## **Circadian variation in the electroretinogram and the presence of central melatonin**

Lavoie M-P, Charron M-C, Sasseville A, Gagné A-M & Hébert M

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard

Québec, Canada

Corresponding author:

Marc Hébert, PhD

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG)

2601 de la Canardière, F4500

Québec, Qc, Canada, G1J 2G3

Tel : (418) 663-5000 ext 4765

Fax : (418) 663-9540

Email : [marc.hebert@crulrg.ulaval.ca](mailto:marc.hebert@crulrg.ulaval.ca)

**Abstract**

The environmental light/dark cycle is the most important circadian clock synchronizer for mammals and humans. Cyclic changes in retinal dopamine and melatonin production were found to follow a rhythm that appears to be under the control of a retinal circadian clock, though its impact on rod and cone function is unclear. The purpose of this study was to assess, using the ERG, the impact of melatonin rhythm on retinal function by testing subjects in the morning when melatonin levels are low and in the late evening when melatonin levels are higher according to detection in the saliva. Photopic and scotopic ERG luminance response functions were obtained in 29 participants at 11:00 and 23:00. The following parameters were derived from the luminance response function:  $V_{max}$  b-wave and a-wave,  $\log k$  and slope (n). In scotopic conditions, a significant increase of 6% in the  $V_{max}$  amplitude was observed in the evening compared to the morning ( $P=0.03$ ) along with a prolonged b-wave implicit time of 8% ( $P=0.01$ ) and an increased rod sensitivity ( $P=0.02$ ). As expected, these changes in rods function were accompanied by a higher concentration of melatonin in the saliva samples ( $P=0.01$ ). In photopic conditions, only a prolonged a-wave implicit time of 5% was observed in the evening when compared to the morning ( $P=0.02$ ). We conclude that the rod system seems to be favoured during the night, when circulating melatonin is present. Although statistical changes were observed, the day versus night differences observed in the present study appears to be too small to significantly impact the clinical assessment of retinal function.

*Key words* : Electroretinogram, scotopic, photopic, melatonin, rods, cones

*Abbreviations* : ERG = electroretinogram



## Introduction

Environmental stimuli such as feeding, social interactions, sound and sunlight, for example, influence our internal rhythms and act as *zeitgebers* (*time givers*). However, studies have shown that the light-dark (LD) cycle is the most important synchronizer of the circadian pacemaker in mammals, including humans [1-3]. Although most of our internal biological rhythms are controlled by a central circadian clock located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus, the eye appears to possess its own pacemaker as shown in mammals [4]. One clear rhythm that may be apparent in the eye is the modulation of production of a neurohormone (melatonin) and neurotransmitter (dopamine), which appear to be influenced by the light and dark cycle [5], but the extent of their effects on visual function in humans is unclear at the present time. One hypothesis is that these rhythms may contribute to the switch between day and night vision [6].

In fact, animal studies have shown that melatonin plays a role in the regulation of day and night time retinal sensitivity [7, 8]. Specifically, retinal melatonin produced during the night seems to bias the retinal system in favour of the rods [9], whereas retinal dopamine produced during the day has the opposite effect and promotes the cone system [10]. The reciprocal inhibition of melatonin and dopamine suggests an optimal adaptive process to facilitate the best system to generate vision (cone or rod) during the cyclic change between day and night [11]. Melatonin receptors have been located in the human retina at the level of horizontal, amacrine, ganglion and rod photoreceptors cells [12]. Melatonin appears to modulate dopaminergic function by acting on amacrine cells specifically through  $MT_1$  receptors, and provides evidence for a direct action of this hormone on the rod phototransduction pathway [12].

One method to assess the presence of circadian changes in retinal function is with the electroretinogram (ERG) technique which allows for the direct assessment of cone and rod function. In the scotopic ERG which measures rod-dominated function, Birch and collaborators found a diurnal rhythm (but only in adapted eyes) in the rod b-wave amplitude, with the lowest amplitude observed in the morning, 1.5 hours after light onset [13, 14]. The authors attributed

this finding to the disk shedding process which is triggered by light. With the photopic ERG, Hankins et al. [15, 16] reported a shorter b-wave implicit time during the daytime compared to measurements performed at night in participants kept in natural lighting conditions. However, no change in amplitude was observed. Marcus et al. [17] found no statistical difference between ERG parameters obtained in the morning (9am to 1pm) and afternoon (1pm to 4pm) [11], whereas Nozaki and collaborators found higher photopic cone b-wave amplitudes at noon, which correlates with the peak of dopamine production observed in animals studies [18, 19]. Altogether, studies suggest the presence of some circadian changes in the human ERG but the origin of such changes remains unclear. Only a few studies have investigated the impact of melatonin and dopamine on the human ERG [18, 20, 21]. Emser et al. [21] showed a decrease in b-wave amplitude in the photopic ERG following oral administration of melatonin, and this result was recently replicated in humans and dogs by our group [20]. Since the retina has the capacity to synthesize melatonin [22], and since its production follows a circadian rhythm with higher levels present at night [23-25], it would therefore not be surprising to find that retinal functional changes between day and night time could be related to melatonin changes. In fact, Rufiange et al. [25] reported a decrease in a- and b-wave amplitudes of cone responses which were correlated with the presence of central melatonin in the organism. However, in the latter study, the authors selected participants that were morning people to compare them with participants that were night people. In the present study, we opted to investigate people that were neither an early bird nor night owls in order to derive data that would be more applicable to the general population. Our aim was to assess a possible diurnal variation in retinal function as measured with photopic and scotopic ERGs performed in the morning and the late evening, when melatonin should be absent and present, respectively.

As it is currently impossible to measure retinal melatonin in humans, we have opted (as per Rufiange et al.) to measure central melatonin levels (from saliva). Salivary melatonin rhythm has been shown to follow the same rhythm as blood melatonin and therefore represents a reliable and less invasive means to assess central melatonin [26]. Because central melatonin appears to

impact retinal function, we believe that measuring central melatonin represents a good indirect assessment of melatonin in the retina. In our study, to confirm the presence or absence of melatonin, salivary melatonin was assessed in both recordings.

## **Participants and Method**

### *Participants*

This study was approved by the institutional ethics committee and all patients gave written informed consent and were paid for their participation.

Photopic and scotopic ERG recordings were performed in 29 participants at 11:00 and 23:00 (8 men, 21 women, aged 21 to 49; mean  $30.8 \pm 8.0$  years) between April 2004 and February 2005. Morning and evening ERG recordings were separated by an average of 1.5 days since we did not want to dilate the participant's pupil twice in the same day. Variations in ERGs have been shown to correlate with the high production of dopamine at noon [18] and melatonin during the late evening[27]. We therefore chose to carry out recordings at 11:00 and 23:00 to increase our chances of detecting a rhythm while staying within the normal wake episode of most people in order to facilitate recruitment.

All participants received a formal ophthalmologic exam (ocular history, visual acuity, ophthalmoscopy, slit-lamp examination and intraocular pressure) and were selected only if they had no abnormalities or family history of retinal disease and cataracts along with normal visual acuity of 20/20 or better with corrections of less than  $\pm 5$  diopters. Exclusion criteria included irregular menstrual cycles, pregnancy, lactation, past or present substance abuse and night shift workers (to avoid the contribution of any circadian rhythm disturbances).

### *Procedure*

#### *ERG Recording*

Recordings were obtained in one dilated eye only so that the subject would be less visually impaired after completion of the experiment. The eye was first anaesthetized by a drop of proparacaine hydrochloride (Alcaine) 0,5% and then fully dilated 1 minute later using tropicamide (*Mydracyl*<sup>®</sup>) 1%. Recordings were obtained with a DTL electrode (Shieldex 33/9 Thread, Statex, Bremen, Germany) secured deep into the conjunctival sac. Ground and reference electrodes (Grass gold cup electrodes filled with Grass EC2 electrode cream) were pasted on the forehead and external canthus, respectively, as previously described [28, 29].

Flash stimulations were administered with a Ganzfeld (Color Dome; Espion system, DIAGNOSYS LLC, Littleton, MA) to achieve full field retinal stimulation. Participants were first dark adapted for 30 minutes and a scotopic luminance response function was obtained with increasing green light intensities (Color dome standard green LED) ranging from -4.25 to -1.00 log cd.m<sup>-2</sup>.sec with inter-stimuli intervals ranging from 1.5 s (low intensities) to 5 s (high intensities). After recording the scotopic ERGs, participants were light adapted for 15 minutes with a background light (25.5 cd/m<sup>2</sup>) to prevent the light adaptation effect [30, 31]. A photopic luminance response function was established using 10 intensities ranging from -1.12 to 1.375 log cd.m<sup>-2</sup>.sec with an inter-stimulus interval set at 1.5 s. White flash stimulation was provided by the LEDs of the Diagnosys Color Dome. For each intensity, at least 10 responses or more were averaged in order to achieve a low signal to noise ratio.

### *Melatonin Measurements*

Three saliva samples per participant were collected with salivettes (Sarstedt Inc., Newton, NC) during both ERGs. The first sample was collected after the 30 minutes period of dark adaptation, the second at the completion of the scotopic ERG, and the last one at the end of the photopic ERG. Each saliva sample was frozen immediately following the ERG. Melatonin concentrations were determined by Direct saliva Melatonin ELISA with an American Laboratory Products Company kit (ALPCO, Windham, NH). All samples collected from the same subject were assayed on the same plate.

### *ERG recording*

DTL placement was assessed at the beginning and the end of the recording session. If displacement was observed, the recording was excluded from analysis.

Analysis of the ERG included the Vmax, b-wave and a-wave amplitudes and implicit time. The a-wave amplitude was measured from baseline to trough, and the b-wave from the trough of the a-wave to the peak of the b-wave. The b-wave amplitudes were plotted against flash intensities in order to generate the photopic luminance-response function from which the Vmax (saturating b-wave amplitude), retinal sensitivity ( $\log K$ ; intensity necessary to reach one half of the saturation amplitude:  $\frac{1}{2} V_{\max}$ ) and *slope* ( $n$ ) parameters were calculated according to previously reported methods [29, 32, 33]. We calculated these parameters with the Origin 7.0 software (OriginLab Corporation, Northampton, MA), following sigmoidal curve fitting. Statistical analysis consisted of paired t-tests performed between the morning ERG and evening ERG for each parameters.

### **Results**

Figure 1a represent an example of the photopic luminance response function obtained at both 11:00 and 23:00 for a women participant. Figure 1b and 2 present the mean photopic and scotopic luminance response functions as obtained in the morning and evening from 29 participants. Interpretation of these graphs suggests that the cone response is slightly higher in the morning, whereas in contrast, the rod response is slightly higher in the evening.

Insert Figure 1a, 1b and 2 about here

Table 1 shows differences in the morning and in the evening photopic and scotopic ERGs. The a-wave implicit time of the photopic ERG is significantly longer in the evening by an average of 0.68 ms when compared to morning ( $P=0.017$ ). In scotopic conditions, the  $\log K$  value is significantly higher in the morning than in the evening which suggests higher rod retinal

sensitivity in the evening ( $P=0.02$ ). The rod  $V_{max}$  (b-wave amplitude) is also higher ( $P=0.03$ ) and the b-wave implicit time is significantly longer by 5.48 ms ( $P=0.01$ ) in the evening compared to the morning.

Insert Table 1 about here

### *Melatonin Secretion*

Due to budgetary reasons, we were only able to assay samples from the first 12 participants (2 men, 10 women, aged 21 to 41; mean  $30.8 \pm 6.4$  years). During the scotopic ERGs, mean levels of melatonin were 2,1 pg/ml (95%IC: 1.0 to 3.2 pg/ml) and 7.9 pg/ml (95% IC : 4.8 to 11.0 pg/ml) for the morning and evening recordings, respectively. For the photopic ERGs, the mean levels were 1,8 pg/ml (95%IC: 1.1 to 2.6 pg/ml) and 11.3 (95% IC : 2.7 to 20.0 pg/ml) in the morning and evening, respectively. Paired t-tests revealed that the morning versus evening melatonin levels differences were highly significant during both the scotopic ( $P=0.002$ ) and photopic ERGs ( $P=0.03$ ), with a higher concentration of melatonin observed in the evening as expected.

Insert Figure 3 here

### **Discussion**

Our results show subtle morning versus evening variations in some parameters of the human ERG, demonstrating a circadian rhythm in the retina that appears to correlate with the presence of central melatonin secretion.

The most apparent circadian change in the ERG is observed at the level of the rods. In scotopic conditions, the  $V_{max}$  is 6% higher in the evening compared to the morning. The latter increase in amplitude at night was also accompanied by an increase in rod sensitivity ( $\log K$ ) in the evening. The slope of the linear portion of the luminance response function was also significantly different between both times, with the morning ERG reaching its  $V_{max}$  more rapidly than the evening ERG. These ERG changes in rod function from morning to evening are accompanied by a higher concentration of salivary melatonin. As suggested by animal studies, melatonin

produced during the night time seems to bias the retinal system in favour of the rods [9, 34]. However, at this point in time, we cannot conclude that melatonin alone is directly responsible for the circadian changes in rod sensitivity. In fact, based on the study of Schneider and Zrenner [35], it appears that the inhibition of dopamine through the use of antagonists can increase rods-sensitivity as measured with the ERG in cats. Therefore, it may be the lack of dopamine at night (due to its suppression by melatonin) which favours the rods as opposed to a direct effect of melatonin on these photoreceptors.

Another interesting change in the scotopic ERG is the b-wave implicit time which was found to be 8% longer in the evening than in the morning, which is in accordance with the results obtained from Hankins and al. who found longer implicit times of the b-wave during the night time [15, 16]. The change in b-wave implicit time of 7 ms found by Hankins differs only slightly from the one reported in our study which is 5.5 ms. The slight discrepancy may be due to the fact that Hankins found the largest change in the b-wave implicit time in the middle of the night (when peak melatonin production is expected), whereas we recorded the ERG at the beginning of its production in our study. In fact, based on our experiment with salivary melatonin, the levels observed in the evening in the current study represent 50% of the maximal production of melatonin that would be expected at 3:00 or 4:00 [36, 37].

To summarize, in scotopic conditions, we can observe differences between the morning and the evening which suggest higher rod sensitivity at night.

In photopic conditions, we found no significant differences in b-wave amplitudes in the morning compared with evening. However, the implicit time of the a-wave was found to show a circadian variation being 5% longer in the evening. This result is contradictory to Hankins et al. [15, 16] who found no temporal or amplitude variation in a-wave components through the 24-h cycle, though these studies had very small samples, including 3 and 4 participants, respectively. In a study by Emser et al [21], a longer a-wave latency was also found in participants who were administered melatonin compared to placebo, but this difference was not significant. One

interpretation is that the presence of melatonin has been shown to reduce the input of cones to cone horizontal cells [38]. It is also known that rods and cones can communicate at night through gap junctions that are under the control of dopaminergic (D2) receptors. When dopamine is present, the two systems do not communicate and when it is suppressed, communication is restored [39].

The human ERG has been shown to change when endogenous melatonin is present [25], but not during the daytime when melatonin is not endogenously produced [17]. In the study by Rufiange et al., the authors recorded scotopic and photopic ERGs and found a decrease in the b-wave amplitude in scotopic ERGs obtained at 8:00 compared to those obtained at 10:30, as well as a decrease in the photopic b-wave amplitude which correlated with the presence of melatonin [25]. However, Marcus et al. [17] tested normal participants at different times between 9:00 and 16:00 and found no significant variations in the ERG. Although melatonin was not collected in the latter study, we can suspect that in the normal population, the level of melatonin is low between 9:00 and 16:00, whereas in night people [25], melatonin was found to be present at 08:00.

A few investigations have demonstrated that the presence of central melatonin (following oral administration or with endogenous melatonin) resulted in a significant decrease in the cone b-wave [20, 21, 25]. In the current study, a similar decrease could also be observed (albeit not significantly at 23h00). However, the dynamic of the cone luminance response curve is very unique, with a gradual increase in the b-wave of the photopic ERG followed by a decline after reaching a plateau. This phenomenon has been called the *photopic hill* [40]. In our study, the descending portion of the *photopic hill* seems more affected than the ascending part. This may suggest a different impact of melatonin secretion on the ON and OFF systems [33, 41]. As proposed by the push-pull model [41], both depolarizing and hyperpolarizing second-order neurons participate in generating the waveform of the photopic ERG with ON-depolarizing



bipolar cells pushing the b-wave to its peak amplitude, and the OFF-hyperpolarizing bipolar cells pulling back on the b-wave, therefore limiting its rise. So, in our study, the OFF pathway, which is responsible for bringing down the b-wave potential, seems more affected by melatonin than the ON pathway. We are not yet able to explain this phenomenon, and more research is needed to further understand the specifics of the *photopic hill* of the cone ERG.

In summary, we found minimal, but significant differences in some ERG parameters when recorded in the morning or the evening, which appear to correlate with the presence of central melatonin. The rods system seems to be more sensitive at night compared to daytime whereas the cone system does not seem to show much circadian change in sensitivity, except for in the a-wave latency. These results demonstrate that in ERG research, we have to pay attention to the timing of our procedures, especially if melatonin or dopamine rhythms are expected to be affected by the experimental methods or medications. However, in clinical use between 8 AM and 5 PM, we concur with Marcus et al. [17] in that the time of day does not play a primordial role for routine ERG recordings.

## References

1. Aschoff J. Annual Rhythms in man. In: Aschoff J, ed. Biological rhythms. New York: Plenum, 1981.
2. Gwinner E. Circannual rhythms. Berlin: Springer-Verlag, 1986.
3. Meijer J, Rietveld W (1989) Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol Rev* 69:671-707.
4. Tosini G, Menaker M (1996) Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* 272:419-21.
5. Djamgoz M, Wagner H-J (1992) Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina. *Neurochem. Int.* 20:139-91.
6. Zisapel N (2001) Melatonin-dopamine interactions: From basic neurochemistry to a clinical setting. *Cellular and Molecular Neurobiology* 21:605-16.
7. Miranda-Anaya M, Bartell P, Menaker M (2002) Circadian rhythm of iguana electroretinogram : The role of dopamine and melatonin. *J Biol Rhythms* 17:526-38.
8. Peters J, Cassone V (2005) Melatonin regulates circadian electroretinogram rhythms in a dose- and time-dependent fashion. *J Pineal Res* 38:209-15.
9. Dubocovich M, Lucas R, Takahashi J (1985) Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retina. *Brain Res* 335:321-5.

10. Zawilska J (1994) The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Acta Neurobiol Exp* 54 (Suppl.):47-56.
11. Tosini G, Dirden J (2000) Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina : in vitro evidence. *Neurosci Lett* 286:119-22.
12. Sher L (2002) Intercountry adoption, climate, and psychiatric disorders. *The Lancet* 360:1986-7.
13. Birch D, Berson E, Sandberg M (1984) Diurnal rhythm in the human rod ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:236-8.
14. Birch D, Sandberg M, Berson E (1986) Diurnal rhythm in the human rod ERG relationship to cyclic lighting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:268-70.
15. Hankins M, Jones S, Jenkins A, Morland A (2001) Diurnal daylight phase affects the temporal properties of both the b-wave and d-wave of the human electroretinogram. *Brain Res* 889:339-43.
16. Hankins M, Jones R, Ruddock K (1998) Diurnal variation in the b-wave implicit time of the human electroretinogram. *Vis Neurosci* 15:55-67.
17. Marcus M, Cabael L, Marmor M (2004) Are circadian variations in the electroretinogram evident on routine testing? *Doc Ophthalmol* 108:165-9.

18. Nozaki S, Wakakura M, Ishikawa S (1983) Circadian rhythm of human electroretinogram. *Jpn. J. Ophthalmol.* 27:346-52.
19. Manglapus M, Luvone M, Underwood H, et al. (1999) Dopamine mediates circadian rhythms of rod-cone dominance in the japanese quail retina. *The Journal of Neuroscience* 19:4132-41.
20. Hébert M, Rosolen S, Chalier C, et al. (2004) Comparing the effect of an oral administration of melatonin on the electroretinogram (ERG) of humans and dogs. Meeting Abstract Society for Research and Biological Rhythms:Whisler, BC.
21. Emser W, Dechoux R, Weiland M, Wirz-Justice A (1993) Melatonin decreases the amplitude of the b-wave of the human electroretinogram. *Experientia* 49:686-7.
22. Zawilska J, Nowak J (1992) Regulatory mechanisms in melatonin biosynthesis in retina. *Neurochem. Int.* 20:23-36.
23. Cahill G, Besharse J (1993) Circadian clock functions localized in *Xenopus* retinal photoreceptors. *Neuron* 10:573-7.
24. Besharse J, Luvone M (1992) Is dopamine light-adaptive or dark-adaptive modulator in retina? *Neurochem. Int.* 20:193-9.

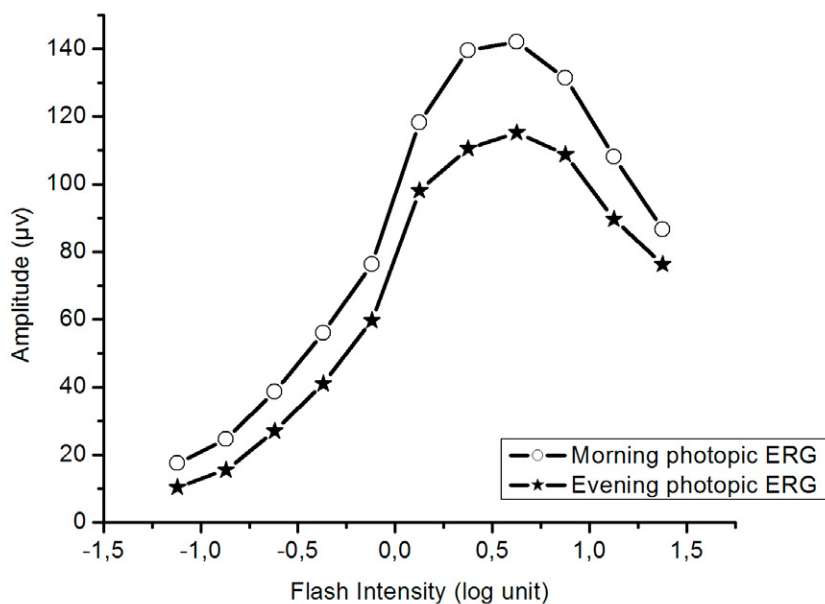
25. Rufiange M, Dumont M, Lachapelle P (2002) Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:2491-2499.
26. Voultzios A, Kennaway D, Dawson D (1997) Salivary melatonin as a circadian phase marker : Validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms* 12:457-466.
27. Shochat T, Luboshitzky R, Lavie P (1997) Nocturnal melatonin onset is phase locked to the primary sleep gate. *Am J Physiol* 273:R364-R370.
28. Lachapelle P, Benoit J, Little J, Lachapelle B (1993) Recording the oscillatory potentials of the electroretinogram with the DTL electrode. *Doc Ophthalmol* 83:119-130.
29. Hébert M, Vaegan, Lachapelle P (1999) Reproducibility of ERG responses obtained with the DTL electrode. *Vision Res* 39:1069-1070.
30. Lachapelle P (1987) Analysis of the photopic electroretinogram recorded before and after dark adaptation. *Can J Ophthalmol* 22:354-361.
31. Peachey N, Alexander K, Fishman G, Derlacki D (1989) Properties of the human cone system electroretinogram during light adaptation. *Appl. Optics* 28:1145-1150.
32. Rufiange M, Dassa J, Dembinska O, Koenekoop R, Little J, Polomeno R, Dumont M, Chemtob S, Lachapelle P (2003) The photopic ERG luminance-response function (photopic hill\_): method of analysis and clinical application. *Vision Res* 43:1405-1412.

33. Rufiange M, Rousseau S, Dembinska O, Lachapelle P (2002) Cone-dominated ERG luminance-response function: the Photopic Hill revisited. *Doc Ophthalmol.* 104:231-248.
34. Manglapus M, Uchiyama H, NF B, Barlow R (1998) Circadian rhythms of rod-cone dominance in the Japanese quail retina. *J Neurosci* 18:4775-4784.
35. Schneider T, Zrenner R (1991) Effects of D-1 and D-2 dopamine antagonists on ERG and optic nerve response of the cat. *Exp Eye Res.* 52:425-430.
36. Sasseville A, Paquet N, Sevigny J, Hébert M (2006) Blue blocker glasses impede the capacity of bright light to suppress melatonin production. *J Pineal Res* 41:73-78.
37. Hébert M, Martin S, Lee C, Eastman C (2002) The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J. Pineal Res.* 33:198-203.
38. Ribelayga C, Mangel S (2003) Absence of circadian clock regulation of horizontal cell gap junctional coupling reveals two dopamine systems in the goldfish retina. *The Journal of Comparative Neurology* 467:243-253.
39. Witkovsky P (2004) Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 108:17-40.
40. Wali N, Leguire L (1992) The photopic hill : A new phenomenon of the light adapted electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 80:335-342.

41. Sieving P, Murayama K, Naarendorp F (1994) Push-pull model of the primate photopic electroretinogram : A role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Visual Neuroscience* 11:519-532.

Figure 1.

a) Example of the photopic luminance response function obtained at both 11:00 and 23:00 for a women participant.



b) Mean (N=28) photopic luminance response function obtained at both 11:00 and 23:00. Note the slightly lower Vmax observed in recordings obtained at night.

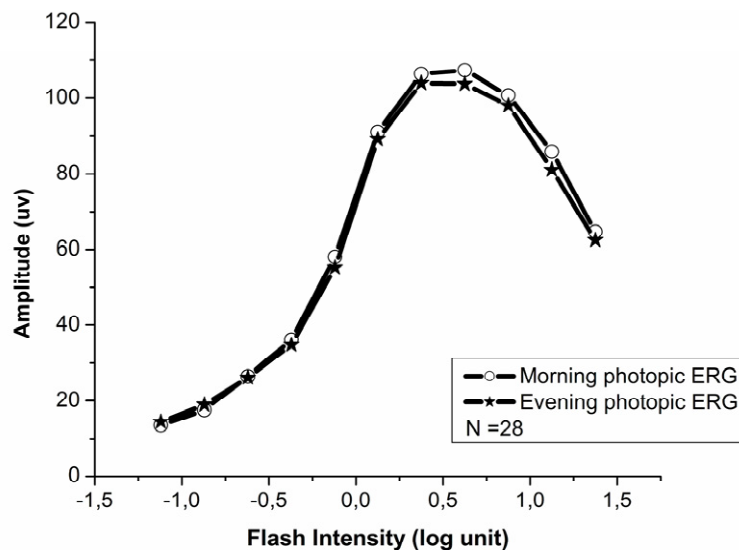




Figure 2.

Means (N=29) scotopic luminance response function obtained at both 11:00 and 23:00. Note the higher response obtained at night.

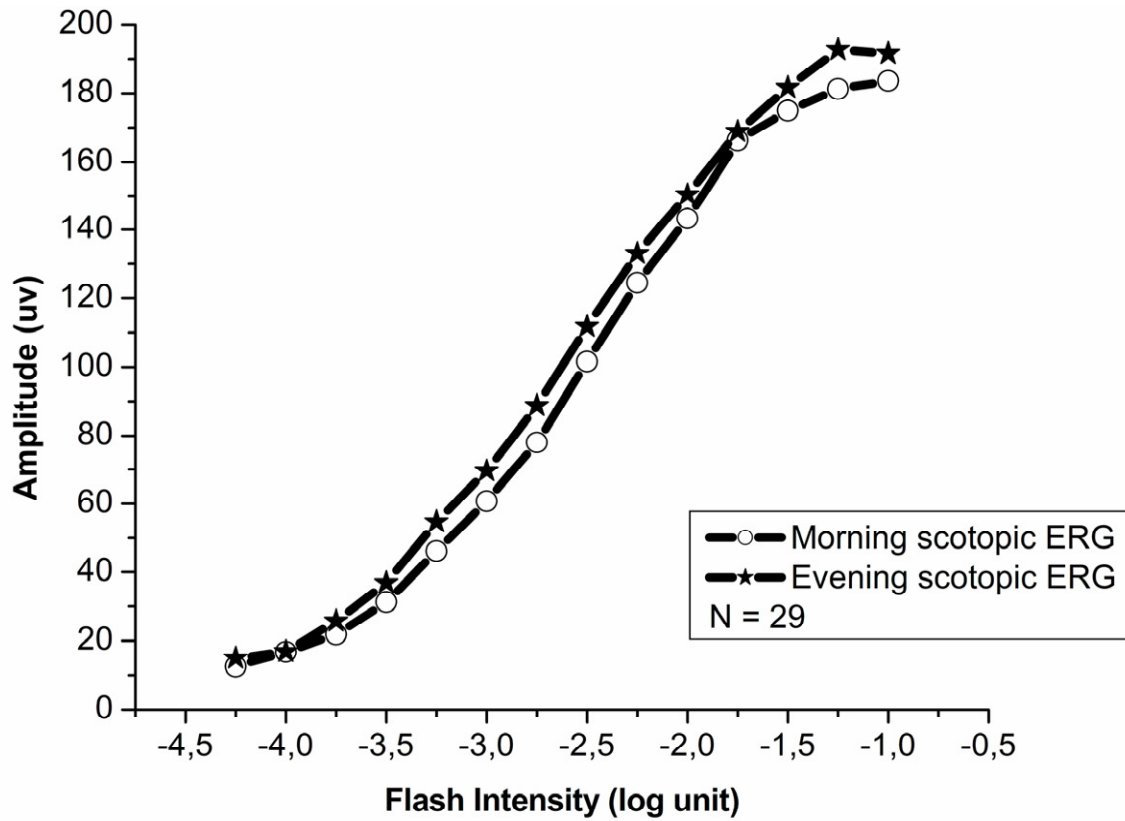


Figure 3.

Mean (N=12) levels of melatonin secretion with saliva samples obtained during photopic and scotopic recording at both 11:00 and 23:00.

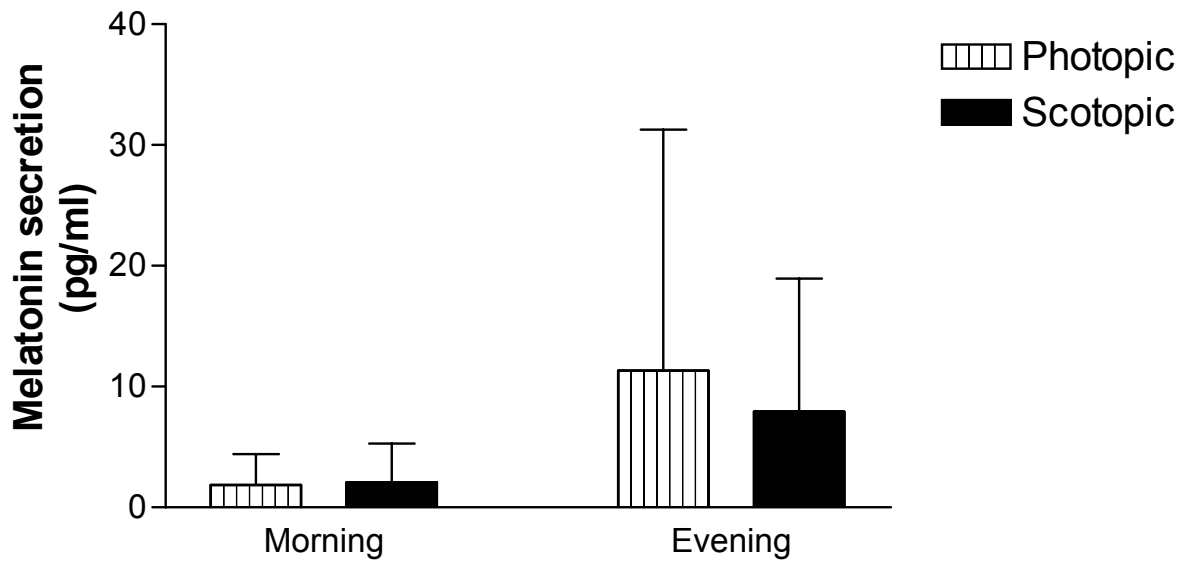


Table 1.

Photopic and scotopic ERG parameters

Parameters	N	Mean		95% CI		P
		AM	PM	AM	PM	
<b>Intensities</b> (cd/m <sup>2</sup> .s)						
Photopic	28	0.55	0.70	0.47 to 0.63	0.45 to 0.94	P = 0.161
Scotopic	29	-1.44	-1.49	-1.37 to -1.51	-1.40 to -1.58	P = 0.227
<b>Amplitude of b-wave;</b> <b>Vmax</b> (microvolt)						
Photopic	28	110.8	107.8	101.8 to 119.7	98.06 to 117.4	P = 0.364
Scotopic	29	174.8	184.4	161.4 to 188.2	170.3 to 198.6	<b>P = 0.026*</b>
<b>Implicit time of b-wave</b> (ms)						
Photopic	28	30.07	30.79	29.21 to 30.93	29.93 to 31.64	P = 0.150
Scotopic	29	66.83	72.31	63.82 to 69.83	69.51 to 75.11	<b>P = 0.010*</b>
<b>Amplitude of a-wave</b> (microvolt)						
Photopic	28	18.26	19.49	15.33 to 21.19	16.11 to 22.86	P = 0.393
Scotopic	29	18.95	18.45	15.20 to 22.69	15.14 to 21.76	P = 0.815
<b>Implicit time of a-wave</b> (ms)						
Photopic	28	13.32	14.00	12.89 to 13.76	13.67 to 14.33	<b>P = 0.017*</b>
Scotopic	29	31.83	30.83	27.25 to 36.40	29.14 to 32.52	P = 0.656
<b>LogK</b> (retinal sensitivity)						
Photopic	28	-0.13	-0.12	-0.10 to -0.15	-0.08 to -0.15	P = 0.531
Scotopic	29	-2.58	-2.63	-2.52 to -2.63	-2.58 to -2.69	<b>P = 0.020*</b>
<b>Slope</b>						
Photopic	28	2.14	2.30	1.99 to 2.28	2.12 to 2.47	P = 0.1343
Scotopic	29	1.06	1.00	1.01 to 1.11	0.97 to 1.04	<b>P = 0.0341*</b>

\* P &lt; 0.05

## **Chapitre 3 :**

### **First electrophysiological evidence of biological effect of light therapy on retinal function in patients with seasonal affective disorder.**

Troisième article

Article gagnant au Concours « Junior Investigator Award » (SLTBR), juin 2006

Sera soumission à la revue Archives of General Psychiatry

## Résumé

**Contexte** : L'étiologie du TAS est inconnue, mais des anomalies au niveau de la sensibilité rétinienne ont été observées chez les patients atteints de TAS.

**Objectif** : Évaluer pour la première fois avec l'électroretinogramme (ERG), les fonctions des cônes et des bâtonnets chez les patients atteints de TAS avant, pendant et après un traitement de 4 semaines de lumbinothérapie (LT).

**Protocole** : Des mesures ERG ont été obtenues en pré-test, après 2 semaines et 4 semaines de lumbinothérapie de même qu'à l'été chez les patients atteints de TAS et chez un groupe contrôle apparié. Une mesure à l'automne/hiver et une à l'été a été obtenue.

**Procédure de collecte** : Les participants ont été recrutés à l'aide d'annonces dans les divers médias de la ville de Québec (Canada) entre juillet 2004 et juin 2006.

**Participants** : Vingt-deux patients (2H, 20F, M =  $31 \pm 9$  ans) avec des symptômes de TAS et seize participants contrôles (2H, 14F, M =  $29 \pm 8$  ans).

**Principales mesures** : Les questionnaires SIGH-SAD, SPAQ et BDI-II ont été administrés au groupe de patients durant la lumbinothérapie et une fois à l'été. Pour le groupe contrôle, l'administration s'est effectuée une fois à l'automne/hiver et une fois à l'été. Des enregistrements d'ERG photopique et scotopique ont permis d'évaluer les paramètres standards. Le niveau de mélatonine durant les ERG a été évalué pour les deux groupes à l'automne/hiver seulement.

**Résultats** : Nous avons constaté une plus faible amplitude au Vmax pour la fonction des cônes chez les patients atteints de TAS comparativement au groupe contrôle. Aussi, une diminution de la sensibilité des bâtonnets est visible avant le traitement et suite à deux semaines de LT. Après le traitement de 4 semaines de LT, il y a normalisation de la fonction des cônes (Vmax) et des bâtonnets (LogK). La mesure à l'été chez le groupe de patients ne diffère pas de celle des contrôles. La concentration de mélatonine n'est pas significativement différente entre les deux groupes lors de notre enregistrement ERG.

**Conclusion** : Cette étude représente la première preuve d'un effet biologique de la lumbinothérapie sur les fonctions rétinienne, observée au niveau des bâtonnets et des cônes. Ceci est également la première démonstration d'une réduction de la fonction des cônes chez des patients atteints de TAS et d'une faible sensibilité des bâtonnets avec une normalisation à l'été, apparaissant être un marqueur d'état du trouble. L'ERG semble être un bon outil pour investiguer ces deux dysfonctions de même que l'impact de la lumbinothérapie.

**Mots-clés** : ERG, cônes, bâtonnets, trouble affectif saisonnier, lumbinothérapie, mélatonine, dopamine, sérotonine.

## **First electrophysiological evidence of biological effect of light therapy on retinal function in patients with seasonal affective disorder**

Lavoie M-P<sup>1</sup>, Bouchard G<sup>2</sup>, Sasseville A<sup>1</sup>, Charron M-C<sup>1</sup>, Gagné A-M<sup>1</sup>, Lemieux, M<sup>2</sup>, Roy, A<sup>2</sup>, Tremblay, P<sup>2</sup>, Lam, RW<sup>3</sup>, & Hébert M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

<sup>2</sup>Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada

<sup>3</sup> University of British Columbia, Department of Psychiatry, British Columbia, Canada

### Corresponding author:

Marc Hébert, PhD

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG)

2601 de la Canardière, F4500

Québec, Qc, Canada, G1J 2G3

Tel : (418) 663-5000 ext 4765

Fax : (418) 663-9540

Email : [marc.hebert@crulrg.ulaval.ca](mailto:marc.hebert@crulrg.ulaval.ca)

**ABSTRACT**

**Context:** The etiology of seasonal affective disorder is not known, although retinal sensitivity anomalies have been observed in SAD patients.

**Objective:** To assess, for the first time, using the electroretinogram (ERG), cone and rod functions in SAD patients over the course of 4 weeks of light therapy (LT).

**Design:** ERG assessments were obtained at baseline, after 2 weeks and 4 weeks of LT and in summertime in SAD patients and at baseline as well as in summer in normal matched controls.

**Setting:** Participants were recruited by media advertising in Quebec City (Canada). Recordings were performed between July 2004 and June 2006.

**Participants:** 22 patients (2 M, 20 W, mean  $31 \pm 9$  yrs) with SAD symptoms and 16 (2 M, 14 W; mean  $29 \pm 8$  yrs) control participants.

**Main outcome measures:** SIGH-SAD, SPAQ and BDI-II questionnaires were administered to the patients during LT as well as in summertime. For the control group, two recordings were obtained, one in the wintertime and one in the summertime. Standard ERG parameters were derived from the photopic and scotopic recordings. Melatonin levels during ERG were assessed in both groups during fall/winter only.

**Results:** We found lower cone Vmax amplitude and lower rod sensitivity at the baseline in SAD patients when compared to normal controls. Following 4 weeks of LT (but not after two), a normalization of cone and rod function occurred. Summer recording in SAD patients did not differ from controls group. Melatonin secretion was not significantly different between both groups at the time of recording.

**Conclusion:** This study represents the first evidence of biological effect of light therapy on retinal function, observed at both the cone and rod levels. This is also the first report of a cone anomaly along with the lower rod sensitivity in SAD patients with normalization in summer that appears to be a trait of the disorder. The ERG seems to be a good tool to investigate both disorders as well as the impact of LT.

Keywords: ERG, cone, rods, seasonal affective disorder, light therapy, melatonin, dopamine, serotonin

## Introduction

Seasonal affective disorder (SAD) is an under diagnosed condition typically described as cyclic depressive symptoms occurring during fall and winter with remission in spring and summer.<sup>1</sup> Whereas 2.6% of the Canadian population suffer from the severe form of SAD<sup>2</sup>, about 18%, namely subsyndromal SAD sufferers, are experiencing seasonal mood difficulties that although bothersome, do not reach clinical significance<sup>3</sup>. Due to the seasonal occurrence of this syndrome, it was first hypothesized that these patients were less exposed to light in winter time until it was demonstrated that in fact they received the same amount of light as normal people who are not affected by this disorder.<sup>4, 5</sup> At the present time, the general consensus is that SAD patients could be more vulnerable to the natural decrease of light exposure during fall and winter. The origin of such vulnerability, however, remains unknown although it appears that for most patients, light therapy (LT) is an effective treatment.<sup>6-11</sup> To explain the beneficial effect of light, a melatonin hypothesis<sup>12</sup> and a circadian rhythm phase-delayed hypothesis<sup>13</sup> have been proposed. Nevertheless, both hypotheses are still controversial, with some studies showing delayed<sup>14, 15</sup> or longer duration<sup>16, 17</sup> of melatonin production as well as higher daytime melatonin production<sup>14, 18-20</sup>, while others did not find any difference in levels of melatonin between SAD and control participants.<sup>21-24</sup> However, if a delay in the circadian rhythm melatonin exists, it seems that morning light exposure could correct it.<sup>15, 25</sup>

Although the mechanism of action of LT is unknown, it is now established that the effect can be distinguished from a placebo after 3 weeks of treatment albeit patients usually report feeling better after a few days.<sup>26</sup> At the moment, there is no physiological evidence of a biological effect of light, although it was shown indirectly that the amount of sunlight present during the day of assessment of brain serotonin availability (from the jugular vein) was correlated with serotonin level.<sup>27</sup>

Whereas the origin of the disorder is quite difficult to assess at the level of the living brain, researchers have used the retina because it, on the other hand, has been shown to represent a good site of investigation for many neuropsychiatric disorders such as schizophrenia<sup>28, 29</sup>,



autism<sup>30</sup>, Parkinson's disease<sup>31</sup>, Alzheimer's disease<sup>32-34</sup>, bipolar and unipolar depression.<sup>35</sup> Although in all of these psychiatric disorder research, the retina is merely used as a mirror of the central nervous system neurotransmitter activity, in SAD, it was proposed that the retina itself could play a central role in the pathogenesis of SAD and consequently in the therapeutic action of light. But, two opposite hypotheses were proposed as an etiological factor to explain the SAD syndrome: the hypersensitivity<sup>36</sup> to light and the hyposensitivity<sup>37</sup> to light. In the hypersensitivity hypothesis, it is suggested that patients may perceive room light in the evening as an extension of the photoperiod yielding to a depressogenic phase delay of circadian rhythms sometimes reported in SAD.<sup>36</sup> In the hyposensitivity hypothesis, Remé et al.<sup>37</sup> suggested that in the normal population, a retinal sensitivity increase occurs during wintertime to compensate for the natural decrease of light exposure. This photostasis process, first found in animals,<sup>38-41</sup> would be deficient in SAD patients leading to an hyposensitivity to light in winter when compared to normal controls. Following these hypotheses, a few studies were conducted to assess retinal function or light sensitivity perceptions in SAD.<sup>42, 43</sup> Using the electroretinogram (ERG) technique, all studies showed a lower rod retinal sensitivity observed in both SAD<sup>44, 45</sup> and subsyndromal SAD.<sup>46</sup> Using dark adaptometry (DAT), subjective rod sensitivity was found to be similar between patients and normal controls in both winter and summer, whereas subjective cone sensitivity was found to be higher in patients in both seasons.<sup>47, 48</sup> In contrast, using electrooculography (EOG) which mainly represents a measure of the retinal epithelium functioning, EOG ratios (measures performed during light adaptation over measures performed during dark adaptation), were found to be lower in SAD patients when compared to normal controls in winter time.<sup>42, 49</sup> In another study it was found that the EOG ratios were higher during winter in normal controls when compared to summer whereas the ratios remained stable in SAD patients between seasons.<sup>50</sup> Both ERG and EOG seem to show a decrease of the retinal functioning in SAD patients although based on the EOG, the latter results could be interpreted as a deficient adaptative process in SAD patients as per Remé's hypothesis. On the other hand, Hébert et al.<sup>46</sup> found no seasonal changes in rod sensitivity between seasons in normal controls

but measures of cone sensitivity were not performed then. Based on DAT and EOG data, it might be possible that cone functioning is altered in SAD patients.<sup>42 47-50</sup>

Considering these results and the fact that the ERG represents the most objective and reliable measure of cone and rod functioning, our aim was to assess for the first time, using the ERG technique, cone and rod functions in SAD patients before and over the course of a 4-week trial of LT. As a secondary aim, we also evaluated the amount of daytime melatonin secretion in the saliva before and after LT in patients compared to the control group, since melatonin is known to influence cone functioning<sup>51</sup> and because a few studies have reported high daytime melatonin level in SAD patients when compared to controls.<sup>14, 18-20</sup>

## **PARTICIPANTS AND METHODS**

### **PARTICIPANTS**

Twenty-two patients (2 men, 20 women, age range 21 to 49; mean  $31 \pm 9$  years) with seasonal affective disorder symptoms and sixteen normal control participants (2 men, 14 women, age range 20 to 43; mean  $29 \pm 8$  years) were recruited by media advertising in Quebec City (Canada). This study was approved by the institutional ethics committee and all participants signed a written informed consent and were paid for their participation. The two groups were matched for age and sex, as much as possible, to reduce the impact of these factors on retinal sensitivity assessment.

In order to minimize heterogeneity in our study, in addition to the standard criteria for SAD<sup>1</sup> which are 1) history of major affective disorder; 2) onset of depression in fall or winter with remission in spring or summer over at least two consecutive years; 3) the absence of any other Axis I disorder; and 4) the absence of seasonal psychosocial explanations for the depression, patients were selected only if they also reported atypical symptoms of depression such as increased in appetite, carbohydrate craving, weight gain. All participants received a formal ophthalmologic examination performed by a resident in ophthalmology (R4); examination included an ocular history (retinal disorders or cataracts), visual acuity, ophthalmoscopy and slit-

lamp examination. Participant with a past or present used of medication were excluded. Patients with past or present substance abuse, significant medical conditions, and use of medication (except contraceptive pill) were excluded. Pregnant or breastfeeding women, regular night shift workers or participants who worked during the night in the month prior to the study were also excluded.

## **PROCEDURES**

The study was performed between July 2004 and June 2006.. All patients were tested in the fall season between September and December with the exception of two patients that were tested in January. Summer recording were made between May and August month. The protocol included a 4-week trial of light therapy (LT) during the fall and winter seasons, and electrophysiological measurements were obtained at baseline and after 2 and 4 weeks of LT and during summer. For the control participants, we used two electrophysiological measures one in the fall/winter season (September to January) another during summer (May to August). All participants were instructed to maintain a regular sleep/wake schedule during the 3 days prior to each electrophysiological assessment and to fill out a sleep diary where they recorded wake times, bedtimes and the timing of light therapy (patients' group only).

## **MOOD BEHAVIOR ASSESSMENTS**

A preliminary diagnosis of SAD was made by a psychologist (M-PL). Patients were selected if their score was  $\geq 21$  on the first 21 items and  $\geq 10$  on the 8-item (atypical symptoms) of the Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorder version (SIGH-SAD)<sup>52</sup>, a GSS score of  $\geq 11$  along with perceiving seasonal changes at least as a "moderate" problem on the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)<sup>53</sup> and a score of  $\geq 13$  on the Beck Depression Inventory-II<sup>54</sup> scale. The SIGH-SAD is composed of a 21-item HRSD with a additional section of 8-item specifically targeting atypical symptoms commonly associated with SAD. Since our participants were all French the English version of

the SIGH-SAD was first translated to French by a professional translator then to English by another translator. The English version was finally revised by one of the co-author (R.W L). The SPAQ is a widely used self-report measure of seasonal mood and behaviour variations. The sum of a six-item subscale gives the Global Seasonality Score (GSS), ranging from 0 to 24. The BDI-II is a 21-item self-report questionnaire which allows the assessment of the severity of depression symptoms. The final diagnosis of SAD was made using an unstructured clinical interview performed by a psychiatrist (M-J F; GB, PT) experienced in the assessment of mood disorders. Control participants and summer measurements in patients were selected only if they had a score of  $\leq 11$  on the 21 + 8-items SIGH-SAD, a GSS of  $\leq 9$  on the SPAQ with “no problem” with seasonal changes and  $\leq 8$  on the BDI-II. Patient’s mood behaviour was also assessed either over the phone or in the laboratory by a psychologist, using the SIGH-SAD questionnaire weekly and with the BDI-II inventory scale every 2 weeks.

### Light therapy

Light therapy (LT) was self-administered by SAD patients (at home) using a commercial light box (SADelite lamp, Northern Light Technologies). Patients were instructed to seat at a table or desk in front of the lamp at a distance of about 50 cm to produce an illuminance of about 5 000 lux at eye level. Exposition duration was 30 minutes in the morning, for four consecutive weeks. Patients were also instructed to report in their diary the timing, duration and any eventual omission of LT.

### Electrophysiologic Assessment

Photopic and scotopic ERG recordings were performed in all participants always at 11:00 during the fall/winter seasons and once during summer. ERG was obtained at baseline, after 2 and 4 weeks of LT, and during summer whereas in control participants, ERG was performed during fall/winter and summer.

We took advantage of this study to test the impact of eye dilatation on the ERG (data submitted in another publication). Therefore, for the first 12 participants, only one eye was dilated whereas in the next 26, both eyes were dilated. Before dilating the eye(s), a drop of proparacaine hydrochloride (Alcaine) 0,5% was applied to anaesthetize the eye(s) followed 1 minute later by a drop of tropicamide (*Mydracyl*<sup>®</sup>) 1% to dilate the eye(s). Recordings were obtained with DTL electrodes (Shieldex 33/9 Thread, Statex, Bremen, Germany) secured deeply into the conjunctival sac, a technique known to yield highly reproducible ERG responses.<sup>55</sup> Ground and reference electrodes (Grass gold cup electrodes filled with Grass EC2 electrode cream) were pasted on the forehead and external canthi respectively, as previously described.<sup>56, 57</sup>

Flash stimulations were administered with a Ganzfeld (Color Dome; Espion system, DIAGNOSYS LLC, Littleton, MA) to achieve full field retinal stimulation. Participants were first dark adapted for 30 minutes before series of green light flashes (Color dome green LED) of increasing intensities (ranged: -4.25 to -1.00 log cd.m<sup>-2</sup>.sec; stimuli intervals: 1.5 s -low intensities), 5 s -high intensities) were presented in order to generate a scotopic luminance response. Participants were then light adapted for 15 minutes to a background light (25.5 cd/m<sup>2</sup>) to prevent the light adaptation effect.<sup>58, 59</sup> Series of white light flashes (Color Dome) of increasing intensities (ranged: -1.12 to 1.375 log cd.m<sup>-2</sup>.sec; stimuli interval: 1.5 s) were presented in order to generate a photopic luminance response function. For each intensity tested, at least ten responses or more were averaged in order to achieve an optimal signal to noise ratio.

DTL placement was verified at the beginning and at the end of the recording session. If displacement was observed, the recording was excluded for analysis.

### Melatonin Assessment

Melatonin samples extracted from saliva were used in our study because the technique is less invasive compared to plasma or urine collection and because the results were shown to be comparable to the ones observed with plasma.<sup>60</sup> In SAD patients, a saliva sample was collected

with salivettes (Sarstedt Inc., Newton, NC) just before the photopic ERG, once at baseline and once after 4 weeks of LT. For the control group, only one sample was collected before the photopic ERG. Each saliva sample was frozen immediately after collection. Melatonin concentrations were determined by Direct saliva Melatonin ELISA with a American Laboratory Products Company kit (ALPCO, Windham, NH). All samples collected from the same participant were assayed on the same plate. No saliva samples were assayed during summertime.

### STATISTICAL ANALYSIS

Analysis of the ERG was composed of the amplitude and implicit time of the a-wave and the b-wave. The a-wave amplitude was measured from baseline to trough of response, and the b-wave from the trough of the a-wave to the peak of the response. The implicit time, a measure of response latency, was calculated from the flash onset to the trough of the a-wave (a-wave implicit time) and peak of the b-wave (b-wave implicit time) (See **Figure 1**). The b-wave amplitudes were then plotted against flash intensities in order to generate the photopic and scotopic luminance-response functions respectively from three standard parameters - $V_{max}$ ,  $\log K$ ; and  $n$  - were calculated according to reported methods.<sup>56, 61, 62</sup>  $V_{max}$  represents the saturating response, which is the highest b-wave amplitude observed on the luminance response function.  $\log K$ , is the intensity necessary to reach one half the saturation amplitude:  $\frac{1}{2} V_{max}$ , and represents retinal sensitivity. The  $n$  parameter represents the slope of the linear part of the luminance response function to which a sigmoidal curve fitting is performed on values that precede the saturation point ( $V_{max}$ ). All parameters were calculated with the Origin 7.0 software (OriginLab Corporation, Northhampton, MA) following sigmoidal curve fitting.

We used strict criteria<sup>63</sup> to define “remission” and “response to LT”. “Remission” was achieved with a SIGH-SAD score of  $\leq 8$  and “response to LT” as a decrease of  $\geq 50\%$  from the baseline SIGH-SAD score.

Repeated-measure analyse of variances (ANOVAs) were used to assess the direct impact of LT (baseline, after 2 and 4 weeks) on the various parameters of both the photopic and scotopic

ERG luminance response functions (b-wave and a-wave amplitudes and implicit time observed at Vmax, logk and slope) as well as the influence of LT on patients' symptoms (21 and 8-item SIGH-SAD and BDI-II scores) using the SPSS for Windows, version 11.5.

We also performed two-way analyses of variance (ANOVAs) for repeated measures to compare statistically both groups (patients and controls) and both seasons (fall/winter and summer). Significant interactions were followed by specific t-test to determine the exact site of difference.

## RESULTS

**Table 1** presents the clinical data for the 22 SAD patients (during the 4-week follow-up and summer) and for the 16 healthy controls. Both groups were statistically not different in terms of age (unpaired t-test,  $P > 0.05$ ), but as expected, highly significantly different on SPAQ scores (one-tailed t-test;  $P < 0.0001$ ).

Insert Table 1 about here

**Figure 2** presents the patients mean SIGH-SAD scores over the course of the 4-week light treatment (top panel) as well as the number of patients per week who responded to light therapy (decrease of  $\geq 50\%$  from the baseline SIGH-SAD score) and/or were remitted (SIGH-SAD score of  $\leq 8$ ) over the course of the 4-week trial (lower panel). Of interest, in the current study, at the end of the 4-week trial, all participants responded to LT whereas (81%) achieved complete remission.

Insert Figure 2 about here

### 21 item SIGH-SAD

The repeated-measures analysis of variance (ANOVAs) on SIGH-SAD scores (21 items) revealed a significant difference between weeks of treatment ( $F_{4,84} = 111.23$ ,  $P < 0.0001$ ). Bonferroni post hoc analyses showed that the SIGH-SAD score improved significantly between baseline and week 2 ( $P < 0.01$ ). However, no significant improvement could be detected from week 2 and 3 or from week 2 and 4 ( $P > 0.05$ ). Therefore, most of the symptoms improvement

occurred during the first 2 weeks of LT, but in 4 patients, 4 weeks of treatment were not sufficient to achieve full remission.

The ANOVA revealed a significant interaction between the Season and Group factors ( $F_{1,36} = 236,25$ ;  $P < 0.0001$ ) for SIGH-SAD 21 items. One-tailed t-test revealed that baseline between patients and controls was different ( $P < 0.0001$ ), but scores during summer was also different between groups, with higher scores in SAD patients group ( $P = 0.013$ , two-tailed), suggesting that normalization is not occur during summer in patients group. Also, significant difference were found between both seasons in patients groups ( $P < 0.0001$ ), with higher scores during fall/winter, suggesting less symptoms during summer. Of note, because of the three t-test analysis, alpha must be 0.016 to show significant difference.

#### 8-item SIGH-SAD

The repeated-measure analysis of variance (ANOVAs) on SIGH-SAD scores (8 items) revealed a significant difference between weeks of treatment ( $F_{4,84} = 60,40$   $P < 0.0001$ ). Bonferroni post hoc analyses showed improvement from baseline to week 2 of LT ( $P < 0.001$ ). However, from week 2 to 3 and from week 2 to 4, no significant change could be detected ( $P > 0.05$ ).

The ANOVA revealed a significant interaction between the Season and Group factors  $F_{1,36} = 105,83$ ;  $P < 0.0001$  for SIGH-SAD 8 items. One-tailed t-test revealed that baseline between patients and controls was different ( $P < 0.0001$ ), but scores during summer was not different between groups ( $P = 0.142$ , two tailed). Also, significant difference were found between both seasons in patient group ( $P < 0.0001$ ), with higher scores during fall/winter. Of note, because of the three t-test analysis, alpha must be 0.016 to show significant difference.

#### BDI-II

Following a repeated-measure ANOVA performed on SAD patients, BDI-II scores were significantly different between weeks of treatment ( $F_{2,42} = 43.22$ ,  $P < 0.0001$ ). Bonferroni post



hoc analyses revealed a significant difference (towards improvement) between baseline and week 2 and week 4 ( $P < 0.001$ ).

In addition, the ANOVA revealed a significant interaction between the Season and Group factors ( $F_{1,36} = 86,55$ ;  $P < 0.0001$ ) for BDI-II scores. One-tailed t-test revealed that baseline between patients and controls was different ( $P < 0.0001$ ), but scores during summer was not different between groups ( $P = 0.593$ , two tailed), suggesting normalization of patient group during summer. Also, significant difference were found between both seasons in patient group ( $P < 0.0001$ ), with higher scores during fall/winter. Of note, because of the three t-test analyses, alpha must be 0.016 to show significant difference.

#### Melatonin Secretion

Because of technical issues, we extracted melatonin in only 53 out the 60 saliva samples (samples not extracted : 3 baseline and 2 post-treatment samples in the patients and 2 samples in the normal controls) in fall/winter season only. Mean level in SAD patients was 2.30 pg/ml (SD: 2.21 pg/ml) at baseline and 1.97 pg/ml (SD: 1.48 pg/ml) after 4 weeks of LT. Mean level in control participants was 2.58 pg/ml (SD: 1.49 pg/ml). Paired t-tests revealed that in SAD patients, baseline versus post-treatment melatonin levels were not significantly different ( $P > 0.05$ ). Also, no difference was found between SAD patients (baseline and post-test) and the control group ( $P > 0.05$ ) However, there was one SAD patient who appeared to have a quite higher melatonin concentration than the others SAD patients (10.81pg/ml) which level returned to normal value after 4 weeks of LT.(See **Figure 3**).

Insert Figure 3 about here

#### Photopic ERG

**Figure 4** presents the mean photopic luminance response function (LRF) in SAD (baseline, after 2 and 4 weeks of LT and summer) and mean (fall/winter and summer) of control participants. Whereas the LRF appears to be lower in SAD patients at baseline and after 2 weeks of LT, it does not differ from the controls after 4 weeks of LT or in summer suggesting a normalization of

ERG parameters.

Insert Figure 4 about here

**Figure 5** shows the individual ERG b-wave amplitude observed at Vmax, over the course of the study in SAD patients and control group.

Insert Figure 5 about here

Repeated-measure ANOVA on the photopic ERG parameters in SAD patients revealed significant interactions between the weeks of treatment (baseline, 2 weeks, 4 weeks) and b-wave amplitude at Vmax ( $F_{2,42}=33.87$   $P<0.0001$ ). Bonferroni post-hoc analyses revealed that there is no significant difference in Vmax between baseline and week 2 of treatment ( $P>0.05$ ), but a significant increase between baseline and week 4 and between week 2 and 4 ( $P<0.001$ ).

When compared to normal controls, an ANOVA revealed a significant interaction between the Season and Group factors ( $F_{1,36}=17,72$ ;  $P<0.0001$ ). Two-tailed t-test revealed a significant difference between groups at baseline with lower Vmax (13% difference) observed in patients ( $P=0.001$ ), whereas during summer, no more difference could be found between patients and normal controls (3% difference,  $P=0.364$ ). We used alpha of 0.025 to find significant difference.

At baseline level in patients group, Vmax is achieved at a flash intensity (0.64 log unit) that changed significantly over the course of the 4-week treatment ( $F_{2,42}=5.093$ ;  $P=0.01$ ). Bonferroni post-hoc revealed that the intensity at which Vmax (cone saturation) was achieved, was not significantly different between baseline and week 2 ( $P>0.05$ ) and between week 2 and week 4 ( $P>0.05$ ), but was significantly different between baseline and week 4 ( $P<0.05$ ), suggesting normalization only after 4 weeks of LT. The ANOVA revealed no significant interaction between the Season and Group factors ( $F_{1,36}=0.972$   $P=0.331$ ), but a significant Group effect  $F_{1,36}= 5,151$ ;  $P=0.03$ . A two-tailed t-test showed a significant difference of 25%, revealing a higher intensity necessary to achieve Vmax at baseline in patients when compared to controls ( $P=0.020$ ), a difference which was not present anymore in summertime ( $P=0.22$ ). We used alpha of 0.025 to find significant difference.

Implicit time of b-wave at Vmax was not different during treatment ( $P=0.06$ ), but ANOVA revealed significant interaction between Season and Group ( $F_{1,36}=4.295$ ;  $P=0.045$ ). A t-test show a longer implicit time of 7% in baseline observed in SAD patients when compared to controls ( $P<0.0001$ , two-tailed t-test). However, during summer, no more difference is found ( $P=0.256$ ). Also, a significant improvement between patient group was observed from baseline to summer ( $P<0.0001$ ), suggesting normalization during summertime.

No treatment effect was found on A-wave amplitude and implicit time, and there was not different between groups ( $P>0.05$ ). Similarly, log k (retinal sensitivity) and the slope (n) of the curve were not different between patients and controls ( $P>0.05$ ).

### Scotopic ERG

**Figure 6** presents the mean scotopic LRF in SAD group obtained at baseline and after 2-4 weeks of LT and during summer as well as the mean scotopic LRF in the control group. SAD patients demonstrate a decreased LRF compared to controls, which does not seem to improve following 2 or 4 weeks of LT or during summer. Moreover, the LRF appears to be shifted to the right in the SAD patients compared to the controls. All these observations show a lower light sensitivity in SAD patients.

Insert Figure 6 about here

Repeated-measure ANOVA on the scotopic ERG parameters in SAD patients revealed no significant interaction between the weeks of treatment (baseline, 2 weeks, 4 weeks) and b-wave amplitude at Vmax ( $F_{2,42}=0.455$   $P=0.617$ ). When compared to normal controls, an ANOVA revealed no significant interaction between the Season and Group factors ( $F_{1,36}=0.004$ ;  $P=0.953$ ).

**Figure 7** shows individual retinal sensitivity values over the course of the LT as well as individual retinal sensitivity values among control participants. An improvement in light sensitivity seems to

have occurred over the course of LT. Repeated-measure ANOVA on the scotopic ERG parameters in SAD patients revealed significant interaction between the weeks of treatment (baseline, 2 weeks, 4 weeks) and logK ( $F_{2,42}=5.057$   $P=0.013$ ). Bonferroni post-hoc revealed that logk (retinal sensitivity) was significantly different between baseline and week 4 ( $P=0.005$ ), but was not significantly different between baseline and week 2 ( $P>0.05$ ) and between week 2 and week 4 ( $P>0.05$ ), suggesting normalization of retinal sensitivity only after 4 weeks of LT. The ANOVA shows significant interaction between Season and Group factors ( $F_{1,36}=21,572$ ;  $P<0.0001$ ). A one-tailed t-test show significant difference at baseline between both groups ( $P=0.0015$ ), with lower retinal sensitivity of 0.13 log unit in patient group, but no difference during summer between both groups ( $P=0.4015$ ). Also, significant difference was found from baseline to summer in patient group ( $P<0.0001$ ), with lower retinal sensitivity at baseline.

Insert Figure 7 about here

Repeated-measure ANOVA on the scotopic ERG parameters in SAD patients revealed significant interaction between the weeks of treatment (baseline, 2 weeks, 4 weeks) and b-wave implicit time ( $F_{2,42}=4.888$   $P=0.02$ ). Bonferroni post-hoc revealed that b-wave implicit time was significantly different between baseline (68.55ms) and week 4 (72.91ms) ( $P<0.05$ ), but was not significantly different between baseline and week 2 ( $P>0.05$ ) and between week 2 and week 4 ( $P>0.05$ ), suggesting normalization, with longer implicit time only after 4 weeks of LT. The ANOVA shows no significant interaction between Season and Group factors ( $F_{1,36}=1.328$ ;  $P=0.257$ ), suggesting no difference between control and patient groups during summer or baseline.

No treatment effect was found on A-wave amplitude and implicit time and there was not different between groups ( $P>0.05$ ). Similarly, the intensity at which Vmax was achieved and the slope (n) of the curve were not different between patients and controls ( $P>0.05$ ).

## COMMENT

This study presents the first evidence of a biological effect of LT as measured at the level of the retina. Cone and rod functions were found to be significantly affected in SAD patients during the depressive episode. Following 4 consecutive weeks of LT and during summer, however, we observed a normalization of both systems, which was not present after two weeks. This suggests that more than two weeks of light treatment are needed to induce a biological effect.

Although we did not want to investigate the efficacy of LT in this study, we found a high remission rate of 81% (18 patients) after 4 weeks of LT (30min, 5 000 lux), which is in the higher range of the 50 to 80% remission score (score  $\leq 8$  on SIGH-SAD) usually reported in research<sup>64-73</sup> using a regimen of 10 000 lux for 30 minutes. Besides, all participants who responded to LT (according to a decrease of 50% from baseline in SIGH-SAD score) were remitted after 3 weeks of LT. The later finding is in agreement with the results of the placebo-controlled trial of Eastman et al.<sup>26</sup> who reported (based on SIGH-SAD scores) that at least 3 weeks are necessary to observe a significant effect of LT. These positive results may however be related to our bias selection since we selected participants who had high scores on atypical symptoms; which is known to represent a good predictor to LT.<sup>74-79</sup> But, in such a population, it appears that exposition to 5 000 lux for 30 minutes may be sufficient to trigger a remission.

Also, using BDI-II and SIGH-SAD (8 items- atypical symptoms) questionnaires, we found some significant improvement during treatment for these scores, but not for the SIGH-SAD 21 items. Such differences were no longer present between patients and controls group during summer, except for the SIGH-SAD 21 items which was still significantly different between groups. It seems that 4 weeks of LT or summertime were not sufficient to achieve full remission based on the SIGH-SAD 21 items. However, summer scores were significantly better than after 4 weeks of LT. In that way, these results concord with Postolache et al.<sup>80</sup> who found that mood improvement is better during spontaneous remission in summertime compared to winter with LT. This phenomenon is may be due to the increased temperature and social activities during summer. In

fact, Rohan et al.<sup>81</sup> show that women with SAD reported more potential for enjoyment from activities in summer with dysfunctional attitudes in fall and winter when compared to summer.

Our study was the first, to our knowledge, to measure objectively retinal cone function in SAD patients using a technique (ERG) which is known to yield highly reproducible responses in a test-retest condition.<sup>55</sup> There has been a previous report on cone sensitivity but with a psychophysiological measure of subjective light detection threshold namely the Dark Adaptation Test (DAT).<sup>48</sup> The authors reported cone hypersensitivities in SAD patients compared to normal controls during both summer and winter times. Their findings show a lower cone functioning along with rod hyposensitivity in SAD patients, normalized after 4 weeks of LT, which contrast with our current results. Of interest, in the former study, a small increase in subjective cone sensitivity was observed in responders of LT after 10 to 14 days as well as in summertime, which corroborates our results of increased cone activity after LT and during summer, albeit our changes could not be detected after 2 weeks of LT but rather after 4 weeks. However, as mentioned above in our study, the light treatment applied was 5 000 lux for 30 minutes which is much lower than the 10 000 lux for 30 minutes used in the DAT study.

In our study, the effect of LT was observed at both cone and rod levels. Light sensitivity difference (0.13 log unit) however, between the controls and the SAD patients was not as marked as previously reported in two other studies where the ERG was used to assess rod retinal sensitivity anomaly in SAD (0.21 log unit) and S-SAD participants (0.18 log unit).<sup>45, 46</sup> But, in Lam study<sup>44</sup> a longer b-wave ERG implicit time was observed in controls compared to SAD patients, which is in accordance with our results. In our SAD patients, implicit time was significantly shorter at baseline when compared to normal controls, but not different after 4 weeks of LT suggesting again normalization of rod functioning after successful LT.

Using a similar analysis as per Hebert et al.<sup>45</sup>, we also found that at baseline, 63% of our patients had a rod light sensitivity that was at least one standard deviation (SD=0.08 log unit)

below the control group. Following 4 weeks of LT, the latter difference was still present in 40% of our patients as well as during summertime with 18% of our sample size. Looking at various variables (scores for the: BDI-II, SIGH-SAD, SPAQ; age, eyes colors, date of recording) we could not find anything particular in this subgroup of patients that could explain their lower rod sensitivity. Of note, retinal sensitivity from baseline to 4 weeks of LT improved by 1 SD (0.15 log unit) in 7 SAD patients (32%) whereas it remained stable or improved less than 1 SD in the remaining 15 patients (68%). In summer, the retinal sensitivity improved by 1 SD from baseline in 8 patients (36%) whereas it remained stable or improved less than 1 SD in the remaining 14 patients (64%).

To explain both cone and rod functioning disturbances in SAD patients, it is not possible to point a single neurotransmitter deficiency. Although we do not have measures of neurotransmitters levels in the retina or brain in our patients, it is known that many neurotransmitters or neuromodulators present in the retina such as GABA, dopamine, serotonin and melatonin may affect differently cone and rod systems. To explain the cone anomaly found in SAD patients, both melatonin and GABA could be implicated as they have been shown to negatively influence cone functioning. In fact, a few studies have shown that oral administration of melatonin in humans or dogs triggers a reduction in cone saturating response ( $V_{max}$ ) with no significant impact on rod functioning.<sup>51, 82</sup> Lower cone b-wave amplitude was also observed in humans to correlate the presence of central melatonin.<sup>83</sup> Our results, however, did not show any difference in melatonin production in the saliva at 11:00 (time of the cone ERG recording) between SAD patients and controls. These results are in opposition with those of Karadottir et al<sup>19</sup> who reported higher daytime melatonin level in ten (10) SAD patients observed at different moments of the day and the night (12:00, 18:00, 24:00, 8:00) compared to five (5) control participants. Recently, however, Koorengel et al.<sup>24</sup> found no circadian changes in melatonin production in seven (7) SAD patients and matched controls in two specific periods (from 17:00 until midnight and from 17:00 until 2:00) in fall and summer, during six isolated periods of 20 hours. At the

present time, our data do not explain the role of melatonin in the lower cone functioning of SAD patients. This is an important finding but it does not support the melatonin hypothesis<sup>12</sup> which remains controversial to explain SAD symptoms. Although there have been some studies which have showed higher daytime melatonin production<sup>14, 18-20</sup>, many others studies did not find delays or difference in melatonin production or pattern when compared to controls.<sup>21-23, 84-87</sup>

The alternative explanation for the decrease of about 13% in the cone ERG Vmax amplitude in SAD patients at baseline appears be related to fall back on the GABAergic system. In fact, some studies have reported substantial decrease of cone b-wave amplitude (29%-50%) as well as prolonged b-wave implicit time after an average of 4.5 years of vigabatrin therapy.<sup>88-94</sup> Vigabatrin is an anti-epileptic drug which increases the concentration of GABA in the CNS.<sup>95</sup> Of note, a- and b-waves are selectively altered by GABA, since this neurotransmitter affects differently the generators of the a- and b- waves, a finding consistent with our current results, as only b-wave implicit time was affected in SAD patients.<sup>96</sup>

At the rod level, we found a mild decrease of about 0.13 log unit in light sensitivity and dopamine may explain that loss because of its known selective effect on rod functioning.<sup>97, 98</sup> Scheinder and Zrenner<sup>99</sup> who used a luminance response function to assess rod sensitivity (as per our study) found that dopamine antagonists increase rod sensitivity in cat retina. Similar findings were reported following dopaminergic neurons destruction or blockade with both D1 and D2 dopaminergic antagonists in cats<sup>100, 101</sup>, suggesting that lower dopaminergic activation enhances the sensitivity and activity of the rod system. Therefore, the decrease in rod sensitivity could be related to a higher dopaminergic activity, which could explain the higher eye blink rate, low prolactin levels and deficient heat loss response previously reported in SAD patients<sup>102-105</sup>, findings that appear to point to a higher dopaminergic activity.<sup>105, 106</sup> Basically, when retinal dopamine is present, it induces a decrease in rod function (as per our study) but when the retina



contains lower dopamine levels, we could observe an increase of rod function (Review<sup>107</sup>), which is the reverse effect.

Therefore, based on the current knowledge on neurotransmitter selective impact on cone and rod functioning, it appears that neurotransmitter dysregulation at the level of GABA and dopamine may be implicated in SAD. A third player is however needed to account for both GABA and dopamine dysregulation, namely the serotonin. Serotonin is known to maintain a balance with GABA through a feedback loop present in both the CNS<sup>108</sup> and retina.<sup>109</sup> Serotonin, the melatonin precursor, suppresses dopamine in the retina.<sup>110</sup> Serotonin can also account for the atypical symptoms often reported in SAD.<sup>77, 111, 112</sup> Therefore, the serotonin may play a pivotal role in SAD, and in LT, since its central level was shown to vary with the amount of sunlight.<sup>27</sup>

We are therefore proposing a new neurochemical model (see **Figure 8a**) for SAD in which serotonin functioning could be reduced due to the decrease of sunlight period during fall, leading to a disruption in the feedback loop mechanism with GABA. Because serotonin in the retina is provided by the CNS, the reduced central serotonin activity would also disrupt the feedback loop with GABA in the retina. When this balance is broken (due to a decrease in serotonin), an increase in GABA activity could lead to a decreased cone functioning on one hand and to an increase in dopamine (serotonin is an inhibitor of dopamine) on the other hand, triggering a decreased rod sensitivity. The up-regulating effect of LT on serotonin could correct the imbalance (see **Figure 8b**), but the latter seems to take a few weeks to occur according to our ERG data. Also, this process may be occur naturally during summertime as we see in our results at both cone and rod level.

In conclusion, reduced cone and rod functioning appears to be a state marker of SAD, because we found decrease of these functions during depressive episode but not during summertime. We believe that the retina represents a good model to investigate CNS activity. More studies will be needed to clarify the interaction between GABA, serotonin and dopamine in the retina and

CNS. However, the ERG appears to be a good tool to investigate objectively the underlying mechanism of LT and the pathogenesis of SAD.

Figure 1.

ERG parameters include a) a-wave implicit time, b) b-wave implicit time, c) a-wave amplitude, d) b-wave amplitude

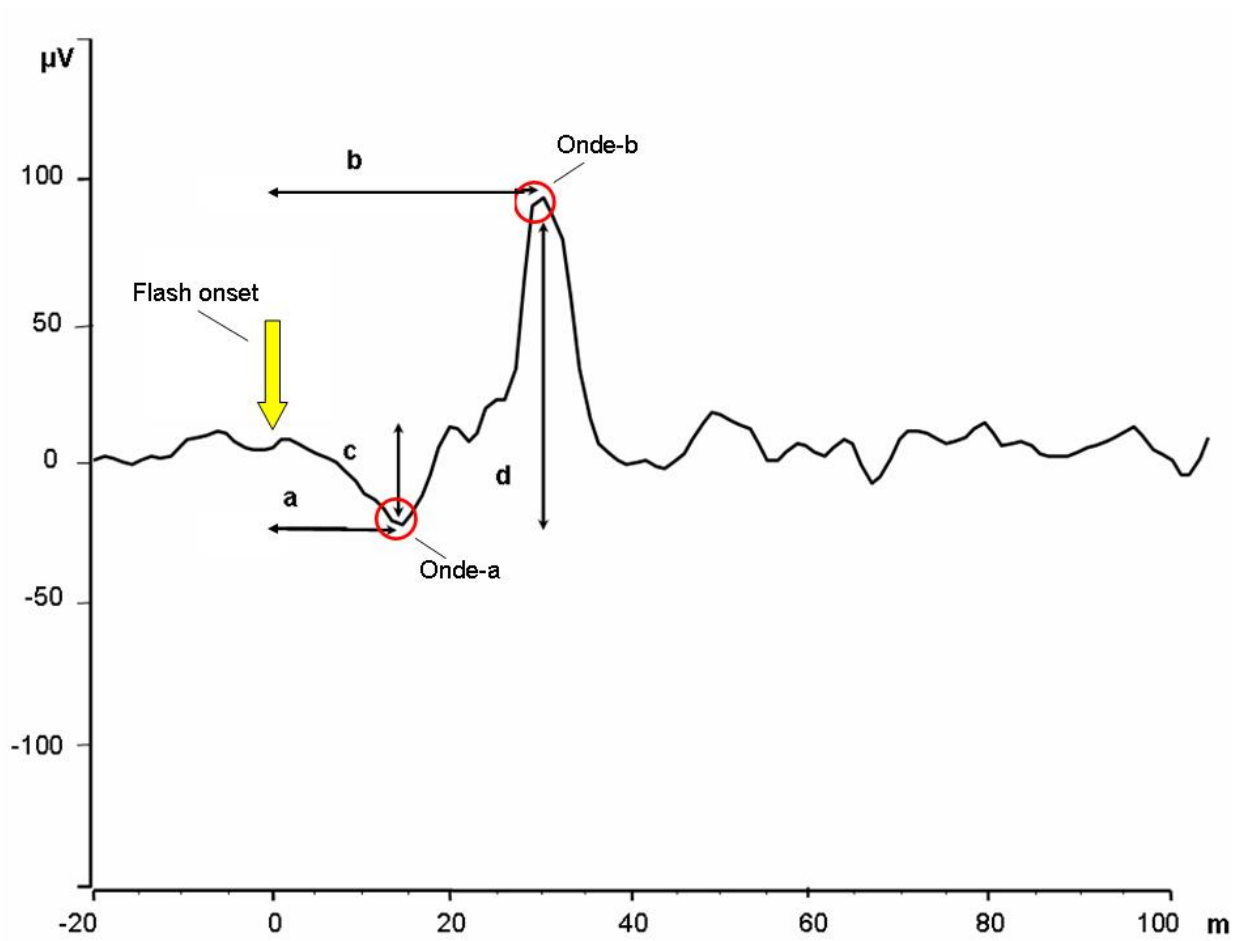
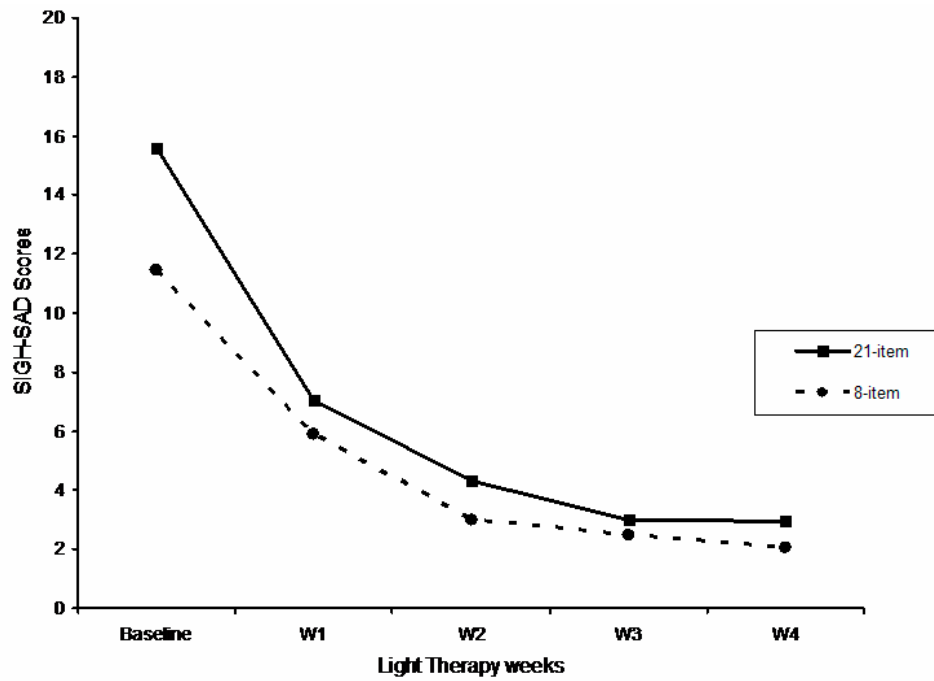


Figure 2.

Mean SIGH-SAD scores (a) and number of responders to LT and patients in remission after LT

(b)

a)



b)

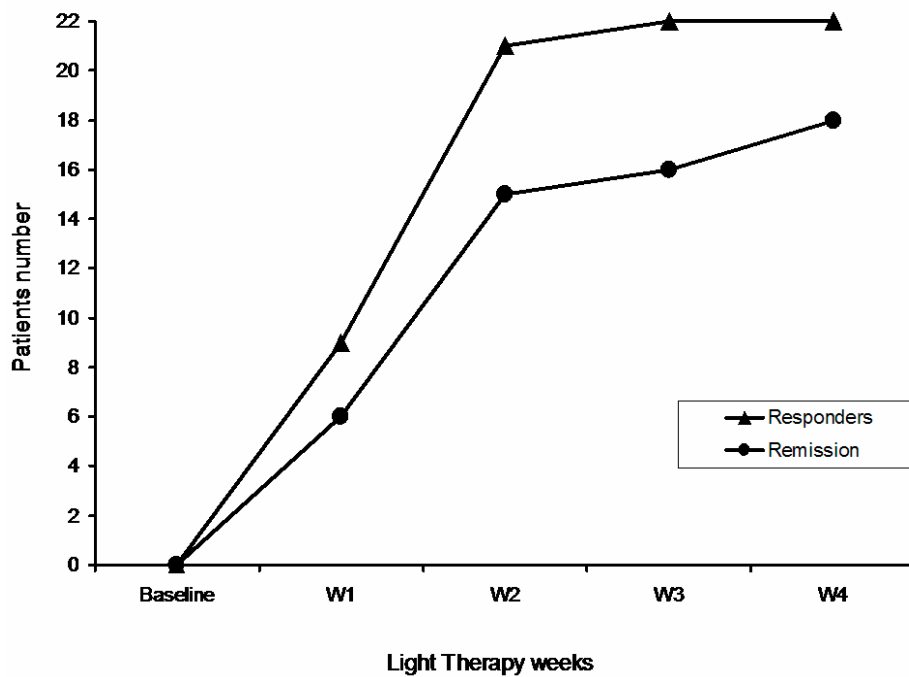


Figure 3.

Melatonin concentration in the saliva of control participants (one measure) and SAD patients at baseline and after 4 weeks of LT (two measures)

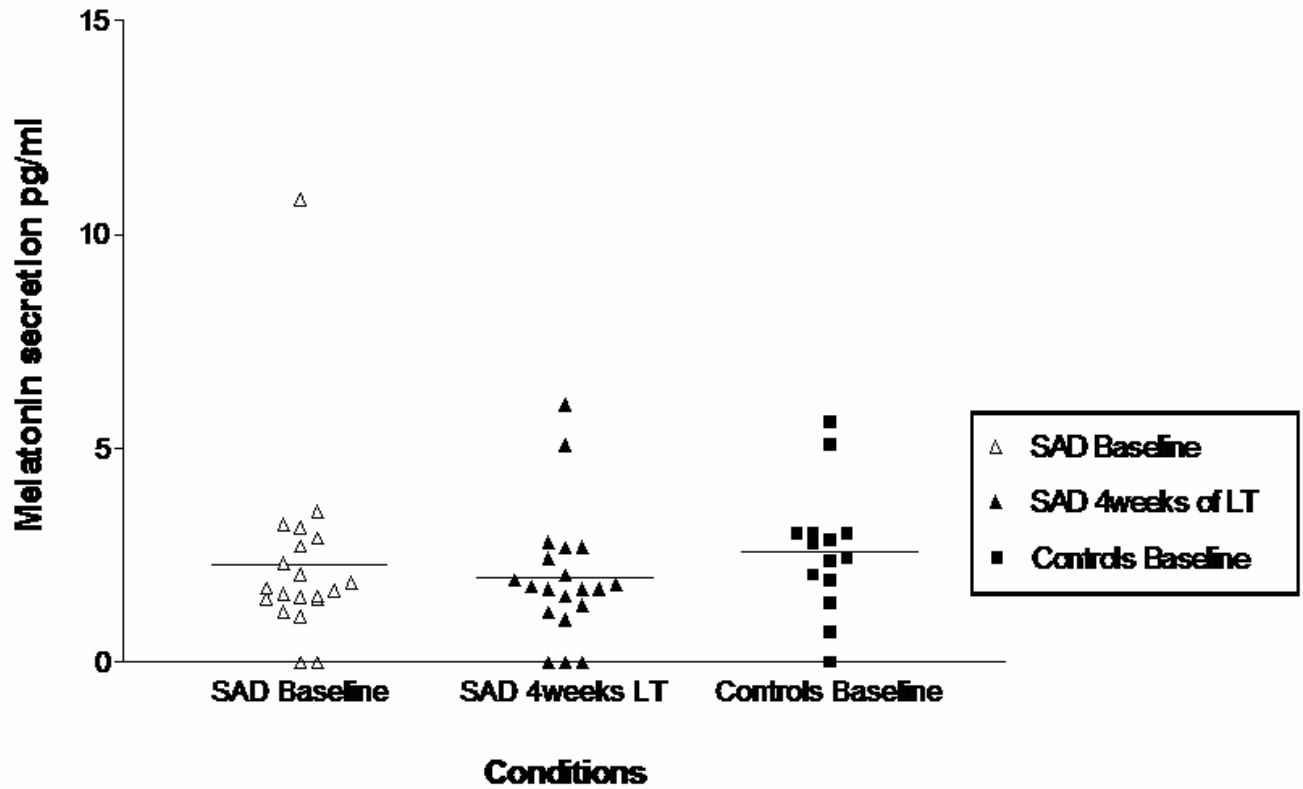


Figure 4.

Mean photopic luminance response function (LRF) in photopic ERG

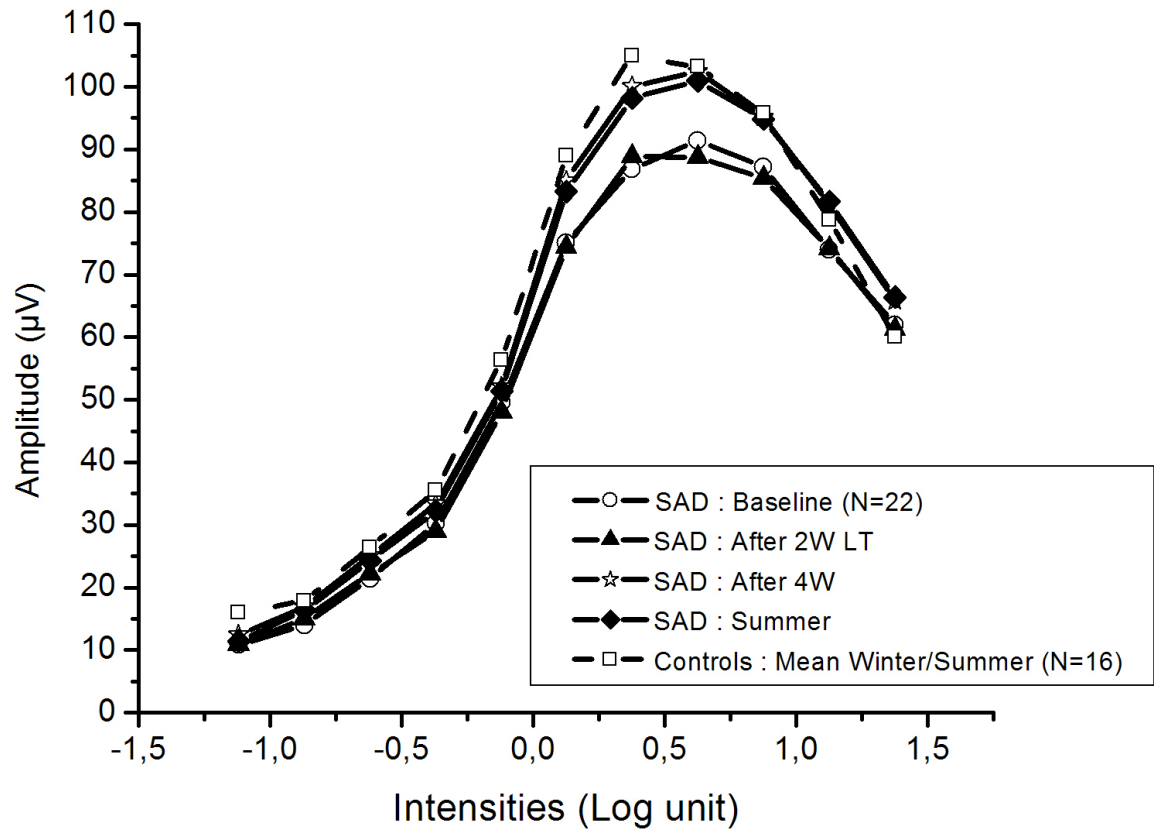


Figure 5.

Photopic b-wave amplitude in control participants and in SAD patients during LT

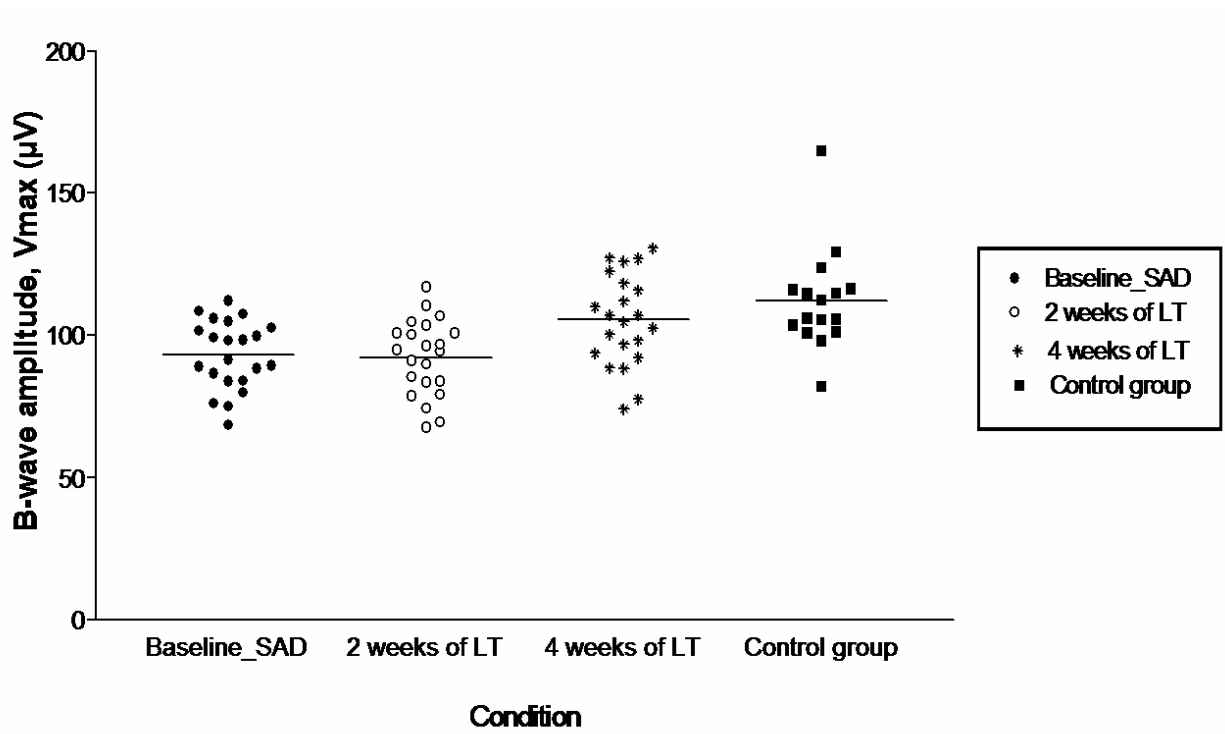


Figure 6.

Mean scotopic luminance response function (LRF) in photopic ERG

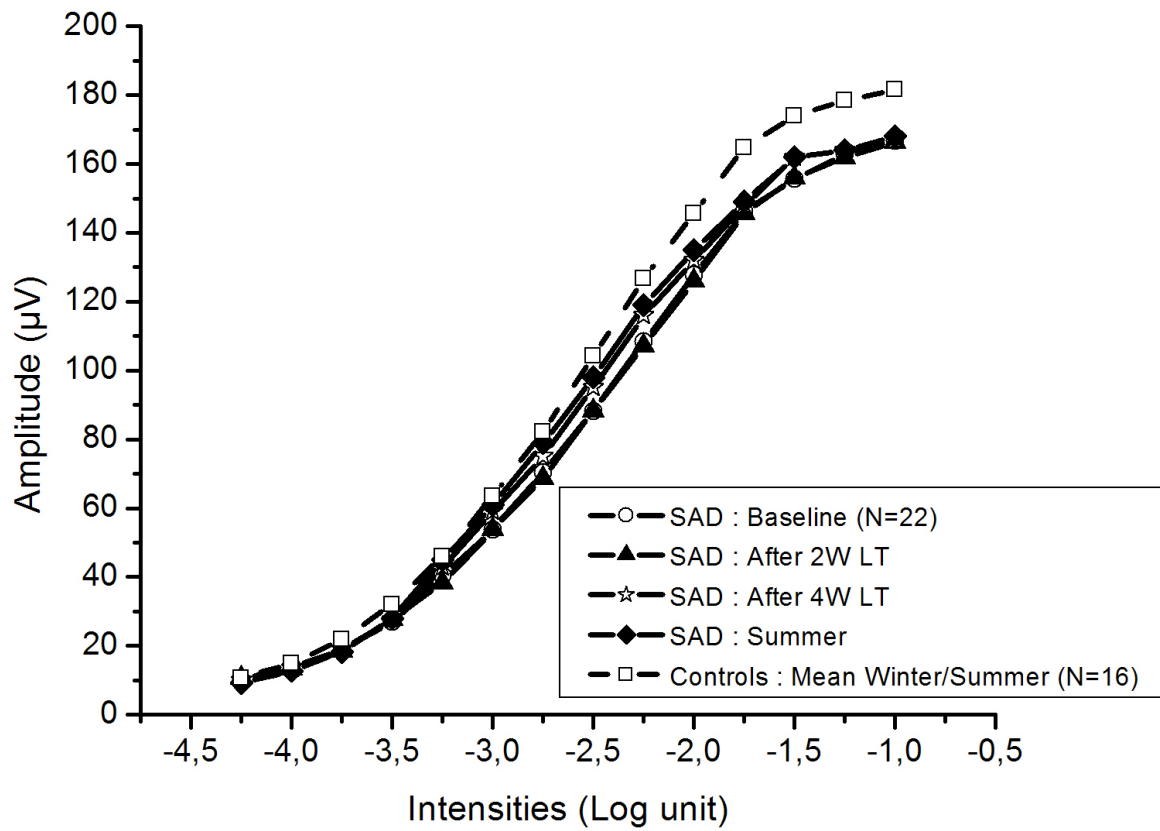




Figure 7.

Retinal sensitivity values (K) in control participants and SAD patients during LT

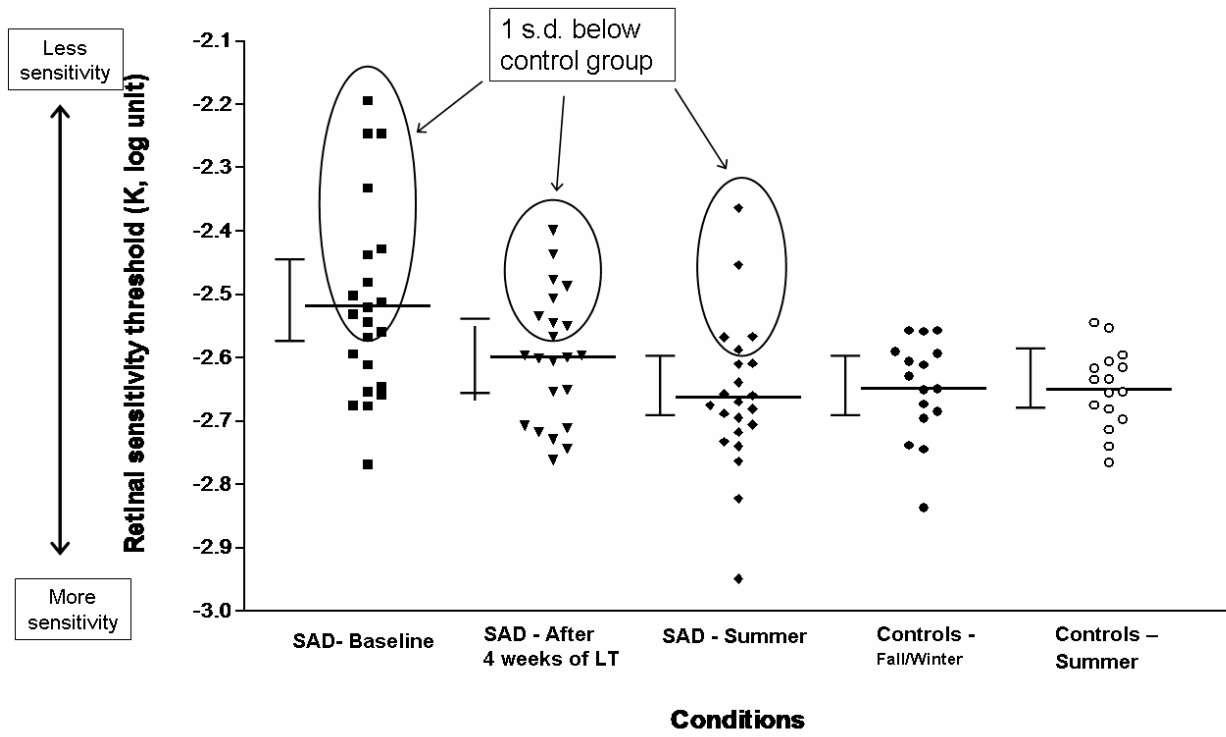


Figure 8 a)

Explicative neurochemical model of SAD

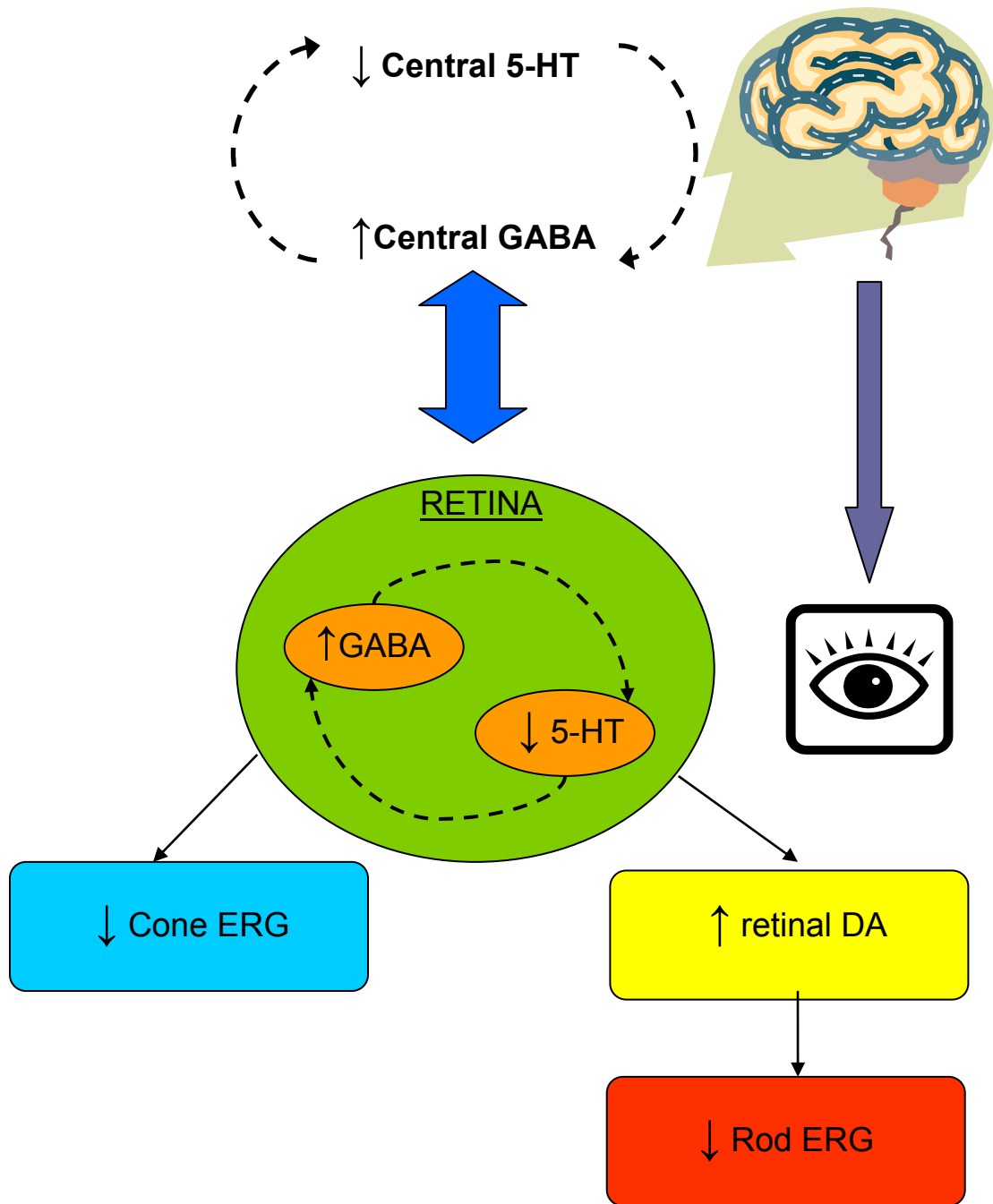


Figure 8b)

Biological mechanism of LT

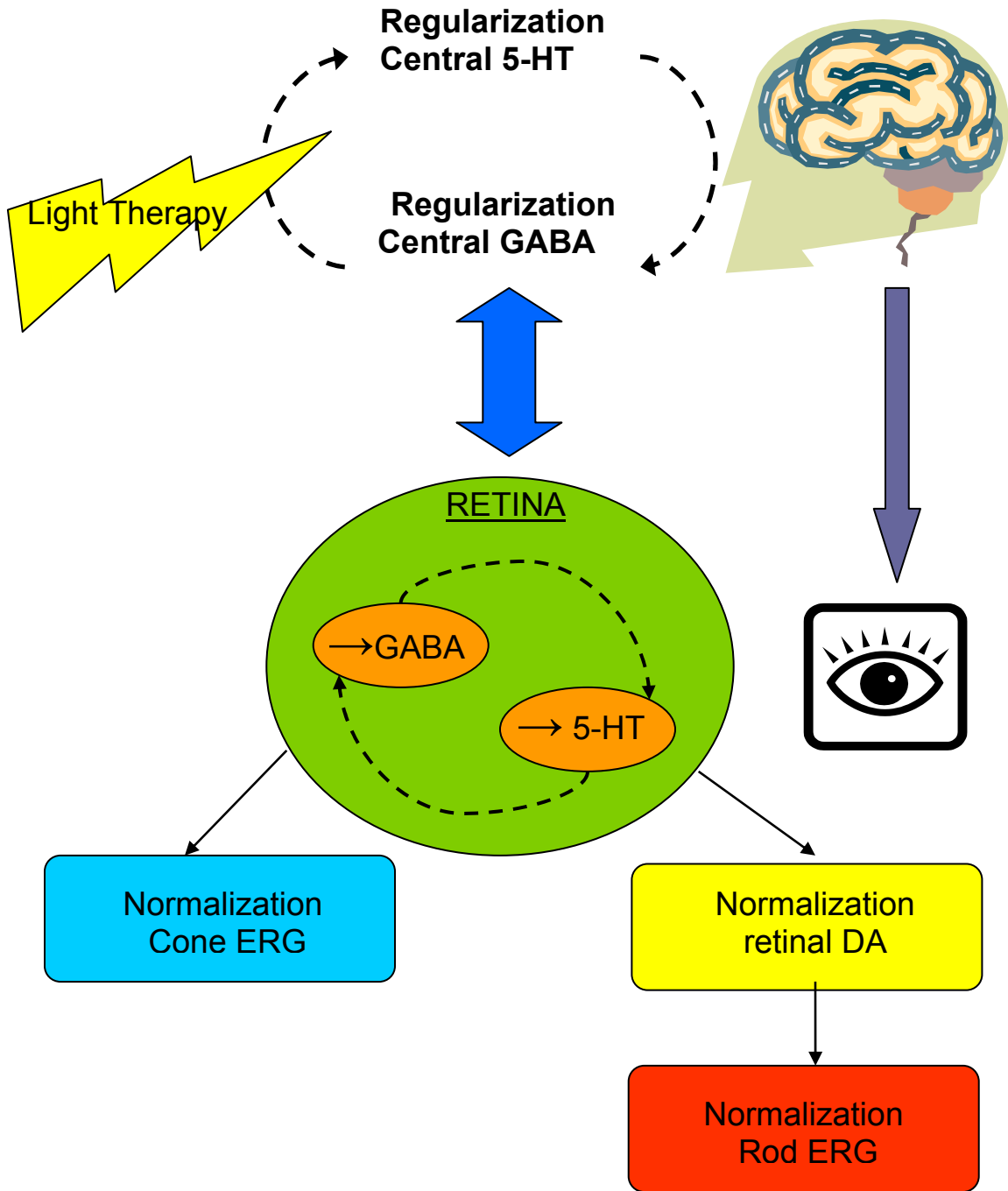


Table 1. Clinical characteristics of patients and controls

SCORES	PATIENTS (N=22)*						CONTROLS (N=16)	
	Week1	Week2	Week3	Week 4	Week5	Summer	Autumn/ Winter	Summer
BDI-II	18.91 [15.87-21.95]	10.91 [8.07-13.75]		4.41 [3.07-5.75]		1.82 [0.57-3.06]	1.81 [1.00-2.62]	1.37 [0.31-2.44]
SIGH-SAD								
21-item	15.59 [14.31-16.87]	7.05 [5.44-8.66]	4.32 [3.20-5.43]	3.00 [2.18-3.82]	2.95 [1.98-3.93]	2.41 [1.44-3.36]	0.9 [0.34-1.54]	0.9 [0.28-1.63]
8-item	11.45 [10.06-12.85]	5.91 [4.09-7.72]	3.00 [1.89-4.11]	2.50 [1.63-3.37]	2.05 [1.37-2.72]	1.32 [0.67-1.97]	1.13 [0.30-1.95]	0.63 [0.01-1.35]
Total	27.05 [24.85-29.24]	12.95 [9.74-16.17]	7.18 [5.28-9.08]	5.50 [4.06-6.94]	4.91 [3.51-6.31]	3.73 [2.41-5.04]	1.87 [0.59-3.16]	1.56 [0.30-2.82]
SPAQ								
GSS	14.27 [12.84-15.71]						3.81 [2.66-4.97]	

**REFERENCES**

- 1 Rosenthal N, Sack D, Gillin J, Lewy A, Goodwin F, Davenport Y, Mueller P, Newsome D, Wehr T. Seasonal affective disorder : a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72-80
- 2 Levitt A, Boyle M. The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 361-367
- 3 Kasper S, Wehr T, Bartko J, Gaist P, Rosenthal N. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 823-833
- 4 Oren D, Moul D, Schwartz P, Brown C, Yamada E, Rosenthal N. Exposure to ambient light in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J of Psychiatry* 1994; 151: 591-593
- 5 Guillemette J, Hébert M, Paquet J, Dumont M. Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 622-628
- 6 Golden R, Gaynes B, Ekstrom R, Hamer R, Jacobsen F, Suppes T, Wisner K, Nemeroff C. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders : A review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 656-662
- 7 Golden R, Gaynes B, Ekstrom R. Review : light therapy is an effective treatment for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 2006; 162: 656-662
- 8 Terman M, Terman J, Quitkin F, McGarth P, Stewart J, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder : a review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 1-22

- 9 Thompson C. Evidence-based treatment. In: Partonen T, Magnusson A, eds. Seasonal affective disorder : Practice and research. New York: Oxford Press, 2001; 151-158
- 10 Tam E, Lam R, Levitt A. Treatment of seasonal affective disorder : A review. *Can J Psychiatry* 1995; 40: 457-466
- 11 Loving R, Kripke D, Elliott J, Knickerbocker N, Grandner M. Bright light treatment of depression for older adults. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 1-14
- 12 Rosenthal N, Sack D, Facobsen F, James S, Parry B, Arendt J, Tamarkin L, Wehr T. Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J Neural Trans (Suppl.)* 1986; 21: 257-267
- 13 Lewy A, Sack R, Singer C, White D. The phase shif hypothesis for bright light's therapeutic mechanism of action : Theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 349-353
- 14 Danilenko K, Putilov A, Russkikh G, Duffy L, Ebbesson O. Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. *Artic Med Res* 1994; 53: 137-145
- 15 Lewy A, Sack R, Miller L, Hoban T. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 1987; 235: 352-354
- 16 Wehr T, Moul D, Giesen H, Seidal J, Barker C, Bender C. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol* 1993; 265: R846-R857
- 17 Wehr T, Duncan W, Sher L, Aeschbach D, Schwartz P, Turner E, Postolache T, Rosenthal N. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1108-1114

- 18 Dahl K, Avery D, Lewy A, Savage M, Brengelmann G, Larsen L, Vitiello M, Prinz P. Dim light melatonin onset and circadian temperature during a constant routine in hypersomnic winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 60-66
- 19 Karadottir R, Axelsson J. Melatonin secretion in sad patients and healthy subjects matched with respect to age and sex. *International Journal of Circumpolar Health* 2001; 60: 548-551
- 20 Skwerer R, Jacobsen F, Duncan C, Kelly K, Sack D, Tamarkin L, Gaist P, Kasper S, Rosenthal N. Neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy. *Journal of Biological Rhythms* 1988; 3: 135-154
- 21 Partonen T, Vakkuri O, Lonnqvist J. Suppression of melatonin secretion by bright light in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 509-513
- 22 Partonen T, Vakkuri O, Lamberg-Allardt C, Lönqvist J. Effects of bright light on sleepiness melatonin, and 25-hydroxyvitamin D3 in winter seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 865-872
- 23 Checkley S, Murphy D, Abbas M, Marks M, Winton F, Palazidou E, Murphy D, Franey C, Arendt J. Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 332-337
- 24 Koorengevel K, Beersma D, den Boer J, van den Hoofdakker R. A forced desynchrony study of circadian pacemaker characteristics in seasonal affective disorder. *Journal of Biological Rhythms* 2002; 17: 463-475
- 25 Lewy A, Sack R, Singer C, White D, Hoban T. Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: History, theory, and experimental evidence. *Journal of Biological Rhythms* 1988; 3: 121-134
- 26 Eastman C, Young M, Fogg L, Liu L, Meaden P. Bright light treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 883-889

- 27 Lambert G, Reid C, Kaye D, Jennings G, Esler M. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002; 360: 1840-42
- 28 Warner R, Laugharne J, Peet M, Brown L, Rogers N. Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia : a pilot study. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1138-1142
- 29 Gerbaldo H, Thaker G, Tittel P, Layne-Gedge J, Moran M, Demisch L. Abnormal electroretinography in schizophrenic patients with a history of sun gazing. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 99-101
- 30 Cook E. Autism : Review pf neurochemical investigation. *Synapse* 1990; 6: 292-308
- 31 Gottlob I, Schneider E, Heider W, Skrandies W. Alteration of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: 349
- 32 Trick G, Barris M, Bickler-Bluth M. Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1989; 26: 226-231
- 33 Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: Evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann Neurol* 1989; 26: 221-225
- 34 Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. The pattern electroretinogram in Alzheimer's disease. *J Clin Neurophysiol* 1988; 5: 345
- 35 Seggie J, Steiner M. Electroretinographic (ERG) changes in depression. (Abstract). *Clinical and Investigative Medicine* 1990; 17: A5
- 36 Beersma D. Do winter depressives experience summer nights in winter? *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 879-880



- 37 Remé C, Terman M, Wirz-Justice A. Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanisms involved in the pathogenesis of winter depression ? Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 878-879
- 38 Penn J, Williams T. Photostasis : regulation of daily photon-catch by rat retinas in response to various cyclic illuminances. Exp Eye Res. 1986; 43: 915-928
- 39 Parker C, Williams T. The effects of day length on photostasis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36 (Suppl.): S515
- 40 Schremser J-L, Williams T. Rod outer segment (ROS) renewal as a mechanism for adaptation to a new intensity environment. II. Rhodopsin synthesis and packing density. Exp Eye Res. 1995; 61: 25-32
- 41 Schremser J-L, Williams T. Rod outer segments (ROS) renewal as a mechanism for adaptation to a new intensity environment I. Rhodopsin levels and ROS length. Exp Eye Res. 1995; 61: 17-24
- 42 Lam R, Beattie C, Buchanan A, Remick R, Zis A. Low electrooculographic ratios in patients with seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 1991; 148: 1526-1529
- 43 Oren D. Retinal melatonin and dopamine in seasonal affective disorder. J Neural Transm 1991; 83: 85-95
- 44 Lam R, Beattie C, Buchanan A, Mador J. Electroretinography in seasonal affective disorder. Psychiatry Research 1992; 43: 55-63
- 45 Hébert M, Beattie C, Tam E, Yatham L, Lam R. Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. Psychiatry Research 2004; 127: 27-34
- 46 Hébert M, Dumont M, Lachapelle P. Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. Journal of Affective Disorders 2002; 68: 191-202

- 47 Oren D, Moul D, Schwartz P, Alexander J, Yamada E, Rosenthal N. An investigation of ophthalmic function in winter seasonal affective disorder. *Depression* 1993; 1: 29-37
- 48 Terman J, Terman M. Photopic and scotopic light detection in patients with seasonal affective disorder and control subjects. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1642-1648
- 49 Ozaki N, Rosenthal N, Moul D, Schwartz P, Oren D. Effects of phototherapy on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 1993; 49: 99-107
- 50 Ozaki N, Rosenthal N, Myers F, Schwartz P, Oren D. Effects of season on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 1995; 59: 151-155
- 51 Emser W, Dechoux R, Weiland M, Wirz-Justice A. Melatonin decreases the amplitude of the b-wave of the human electroretinogram. *Experientia* 1993; 49: 686-687
- 52 Williams J, Link M, Rosenthal N, Amira L, Terman M. Structured Interview Guide for the Hamilton Depression rating scale-seasonal affective disorder version (SIGH-SAD) (revised edn). New York State: Psychiatric Institute, New York, 1994
- 53 Rosenthal N, Bradt G, Wehr T. Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Bethesda MD.: National Institute of Mental Health, 1984
- 54 Beck A, Steer R, Brown G. Beck Depression Inventory-2nd ed. manual. San Antonio: TX: The Psychological Corporation, 1996
- 55 Hébert M, Vaegan, Lachapelle P. Reproducibility of ERG responses obtained with the DTL electrode. *Vision Res* 1999; 39: 1069-1070

- 56 Lachapelle P, Benoit J, Little J, Lachapelle B. Recording the oscillatory potentials of the electroretinogram with the DTL electrode. *Documenta Ophthalmologica* 1993; 83: 119-130
- 57 Hébert M, Lachapelle P, Dumont M. Reproducibility of electroretinograms recorded with DTL electrodes. *Documenta Ophthalmologica* 1996; 91: 333-342
- 58 Lachapelle P. Analysis of the photopic electroretinogram recorded before and after dark adaptation. *Can J Ophthalmol* 1987; 22: 354-361
- 59 Peachey N, Alexander K, Fishman G, Derlacki D. Properties of the human cone system electroretinogram during light adaptation. *Appl. Optics* 1989; 28: 1145-1150
- 60 Voultzios A, Kennaway D, Dawson D. Salivary melatonin as a circadian phase marker : Validation and comparison to plasma melatonin. *Journal of Biological Rhythms* 1997; 12: 457-466
- 61 Rufiange M, Dassa J, Dembinska O, Koenekoop R, Little J, Polomeno R, Dumont M, Chemtob S, Lachapelle P. The photopic ERG luminance-response function (photopic hill : method of analysis and clinical application. *Vision Res* 2003; 43: 1405-1412
- 62 Rufiange M, Rousseau S, Dembinska O, Lachapelle P. Cone-dominated ERG luminance-response function: the Photopic Hill revisited. *Doc Ophtalmol.* 2002; 104: 231-248
- 63 Avery D, Eder D, Bolte M, Hellekson C, Dunner D, Vitiello M, Prinz P. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD : A controlled study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 205-216
- 64 Terman M, Terman J, Rafferty B. Experimental design and measures of success in the treatment of winter depression by bright light. *Psychopharm. Bull.* 1990; 26: 505-510

- 65 Winton F, Corn T, Huson L, Franey C, Arendt J, Checkley S. Effects of light treatment upon mood and melatonin in patients with seasonal affective disorder. *Psychol Med.* 1989; 19: 585-590
- 66 Magnusson A, Kritisbjarnarson H. Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light : a phototherapy study with an Icelandic group of patients. *J Affect Disord* 1991; 21: 141-147
- 67 Lam R, Buchanan A, Clark C, Remick R. Ultraviolet versus non-ultraviolet light therapy for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 213-216
- 68 Lam R, Zis A, Grewal A, Delgado P, Charney D, Krystal J. Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 41-44
- 69 Lam R, Terman M, Wirz-Justice A. Light therapy for depressive disorders: indications and efficacy. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1997; 25: 215-234
- 70 Lam R, Tam E, Shiah I, Yatham L, Zis A. Effects of light therapy on suicidal ideation in patients with winter depression. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61: 30-32
- 71 Levitt A, Lam R, Levitan R. A comparison of open treatment of seasonal major and minor depression with light therapy. *Journal of Affective Disorders* 2002; 71: 243-248
- 72 Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hebelmann B, Rao M-L, Glück J, Kasper S. Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 133-138
- 73 Ghadirian A-M, Murphy B, Gendron M-J. Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 1998; 50: 23-27

- 74 Terman M, Amira L, Terman J, Ross D. Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1423-1429
- 75 Lam R. Morning light therapy in winter depression : Predictors of response. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 97-101
- 76 Oren D, Jacobsen F, Wehr T, Cameron C, Rosenthal N. Predictors of response to phototherapy in seasonal affective disorder. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 111-114
- 77 Kräuchi K, Wirz-Justice A, Graw P. High intake of sweets late in the day predicts a rapid and persistent response to light therapy in winter depression. *Psychiatry Research* 1993; 46: 107-117
- 78 Stinson D, Thompson C. Clinical experience with phototherapy. *Journal of Affective Disorders* 1990; 18: 129-135
- 79 Nagayama H, Sasaki M, Ichii S, Hanada K, Okawa M, Ohta T, Asano Y, Sugita Y, Yamazaki J, Kohsaka M. Atypical depressive symptoms possibly predict responsiveness to phototherapy in seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 1991; 23: 185-189
- 80 Postolach T, Hardin T, Myers F, Turner E, Yi L, Barnett R, Matthews J, Rosenthal N. Greater improvement in summer than with light treatment in winter in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1614-1616
- 81 Rohan K, Sigmon S, Dorhofer D. Cognitive-behavioral factors in seasonal affective disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2003; 71: 22-30
- 82 Hébert M, Rosolen S, Chalier C, Saucet J, Rigaudière F, La Gargasson J-, Lachapelle P, Danilenko K. Comparing the effect of an oral administration of melatonin on the electroretinogram (ERG) of humans and dogs. Meeting Abstract 2004; Society for Research and Biological Rhythms: Whisler, BC

- 83 Rufiange M, Dumont M, Lachapelle P. Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2002; 43: 2491-2499
- 84 Eastman C, Gallo L, Lahmeyer H, Fogg L. The Circadian Rhythm of temperature during Light Treatment in Winter Depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 210-220
- 85 Skwerer R, Jacobsen F, Dunkan C, Kelly K, Sack D, Tamarkin L, Geist P, Kasper S, Rosenthal N. Phototherapy of seasonal affective disorder: Time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 145: 52-56
- 86 Thompson C, Childs P, Martin N, Rodin I, Smythe P. Effects of morning phototherapy on circadian markers in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 431-435
- 87 Terman J, Terman M, Lo E, Cooper T. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 69-75
- 88 Comaish I, Gorman CP, Brimlow G, Barber C, Orr G, Galloway N. The effects of vigabatrin on electrophysiology and visual fields in epileptics : a controlled study with a discussion of possible mechanisms. *Doc Ophtalmol.* 2002; 104: 195-212
- 89 Miller N, Johnson M, Paul S, Girkin C, Perry J, Endres M, Krauss G. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin. *Neurology* 1999; 53: 2082-2087
- 90 Van der torren K, Graniewski-wijnands H, Polak B. Visual fiedl and electrophysiologica abnormabilites due to vigabatrin. 104 2002
- 91 Hardus P, Verduin W, Berendschot T, Kamermans M, Postma G, Stilma J, van Veelen C. The value of electrophysiology results in patients with epilepsy and vigabatrin associated visual field loss. *Acta Ophthalmologica* 2001; 79: 169-174

- 92 Harding G, Robertson K, Edson A, Barnes P, Wild J. Visual electrophysiological effect of a GABA transaminase blocker. *Doc Ophthalmol.* 1999; 97: 179-188
- 93 Daneshvar H, Racette L, Coupland S, Kertes P, Guberman A, Zackon D. Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology* 1999; 106: 1792-1798
- 94 Krauss G, Hohanson M, Miller N. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction : electroretinogram and ophthalmologic findings. *Am Acad Neurol* 1998; 50: 614-618
- 95 Jung M, Plafreyman M. Vigabatrin : Mechanisms of action. In: RH L, Mattson R, Meldrum B, eds. *Antiepileptic drugs, Fourth Edition.* New York: Raven Press, 1995; 903-913
- 96 Gottlob I, Wundsch L, Tuppy F. The rabbit electroretinogram : effect of GABA and its antagonists. *Vision Res* 1988; 2: 203-210
- 97 Dubocovich M, Lucas R, Takahashi J. Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retinal. *Brain Research* 1985; 335: 321-325
- 98 Zawilska J. The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Acta Neurobiol Exp* 1994; 54 (Suppl.): 47-56
- 99 Schneider E, Zrenner R. The effect of fluphenazine on rod-mediated retinal responses. *Documenta Ophthalmologica* 1987; 65: 287-296
- 100 Skrandies W, Wässle H. Dopamine and serotonin in cat retina : electroretinography and histology. *Exp Brain Res* 1988; 71: 231-240
- 101 Schneider T, Zrenner R. Effects of D-1 and D-2 dopamine antagonists on ERG and optic nerve response of the cat. *Exp Eye Res.* 1991; 52: 425-430

- 102 Oren D, Levendosky A, Kasper S, Duncan C, Rosenthal N. Circadian profiles of cortisol, prolactin and thyrotropin in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 151: 591-593
- 103 Depue R, Arbisi P, Krauss S, Iacono W, Leon A, Muir R, Allen J. Seasonal independence of low prolactin concentration and high spontaneous eye blink rates in unipolar and bipolar II seasonal disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 356-364
- 104 Depue R, Arbisi P, Spoont M, Krauss S, Leon A, Ainsworth B. Seasonal and mood independence of low basal prolactin secretion in premenopausal women with seasonal affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 1989; 146: 989-995
- 105 Karson C. Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain* 1983; 106: 643-653
- 106 Lee T, Mora F, Myers R. Dopamine and thermoregulation : an evaluation with special reference to dopaminergic pathways. *Neuroscienc and Biobehavioral Reviews* 1985; 9: 589-598
- 107 Pourcho R. Neurotransmitters in the retina. *Curr. Eye Res.* 1996; 15: 797-803
- 108 Liu R, Jolas T, Aghajanian G. Serotonin 5-HT(2) receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Brain Res* 2000; 873: 34-45
- 109 Sandell J, Masland R, Raviola E, Dacheux R. Connections of indoleamine-accumulating cells in the rabbit retina. *J Comp Neurol* 1989; 283: 303-313
- 110 Tosini G, Dirden J. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retinal : in vitro evidence. *Neuroscience Letters* 2000; 286: 119-122
- 111 Wallin M, Rissanen A. Food and mood : relationship between food, serotonin and affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 377: 36-40



- 112 Wurtman R, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacological Review* 1981; 315-335

## Discussion

Les principaux objectifs de cette thèse visaient une meilleure connaissance de la technique d'électrorétinogramme (ERG), utilisée de façon innovatrice afin d'évaluer les variations circadiennes et les changements neurochimiques dans le TAS. De plus, au niveau du TAS, notre but était d'explorer l'existence d'un patron saisonnier de la sensibilité rétinienne, en plus d'observer les changements à l'ERG suite à un traitement par luminothérapie.

Le premier chapitre rapporte les différences paramétriques de l'ERG avec un oeil dilaté et non-dilaté et teste les intensités lumineuses standards utilisées, afin d'améliorer les protocoles d'ERG en recherche et de préciser ceux de la clinique. Le second chapitre explique l'existence de variations circadiennes à l'ERG des cônes et des bâtonnets le jour comparativement à une mesure de soir. Des mesures du niveau de mélatonine suggèrent une implication de cette hormone dans ces changements circadiens. Finalement, le troisième chapitre porte sur les fonctions rétiniennes des patients atteints de TAS avant, pendant et suite à un traitement de luminothérapie de même qu'à l'été comparativement à un groupe contrôle. La production de mélatonine chez les patients est également mise en comparaison avec celle des participants contrôles. Ce dernier article est le premier à évaluer l'effet biologique de la luminothérapie avec l'ERG, de même que la fonction rétinienne chez les patients TAS à l'été et lors de la phase dépressive.

## Résumé des résultats

### 1. Établissement de protocoles d'électrorétinogramme pour les yeux non-dilatés

Dans la clinique et la recherche, les professionnels utilisant l'ERG se basent sur les protocoles établis par la Société Internationale pour l'électrophysiologie clinique visuelle (en anglais : *International Society for Clinical Electrophysiology of vision* ou ISCEV) qui recommandent la dilatation des pupilles.

Cette étude a montré qu'une différence entre la réponse de l'oeil non-dilaté (OND) et celle de l'oeil dilaté (OD) est perceptible autant en condition scotopique (évaluation des bâtonnets) qu'en condition photopique (évaluation des cônes) (voir Figure 2a et Figure 5 du premier article). Malgré l'augmentation de l'intensité du flash pour compenser, nous

obtenons toujours une réponse plus faible dans l'œil non-dilaté. En plus de la baisse d'amplitude de 14% (ERG photopique), il est possible d'observer une augmentation du temps requis pour atteindre le  $V_{max}$  au niveau de l'OND (temps implicite). Puisqu'en augmentant les flash lumineux, il était impossible pour l'OND de rejoindre le même  $V_{max}$  et logk que l'OD, nous avons décidé d'augmenter le fond lumineux de 0.5 unité log, intervalle séparant la sensibilité rétinienne des deux courbes intensité-réponse des yeux. Cependant, bien que le temps implicite soit corrigé avec cette nouvelle procédure, l'amplitude de l'onde b demeurerait toujours inférieure à l'OD (voir Figure 4 du premier article). Ce résultat concorde avec celui de Rufiange et al.<sup>349</sup> qui ont suggéré une stabilisation du  $V_{max}$  en condition photopique malgré de larges modifications dans les intensités du fond lumineux (entre 18 et 25  $cd/m^2$ ). Les auteurs suggèrent donc que les cônes soient limités dans la génération d'impulsions électriques.

Une façon d'expliquer ce phénomène est par le modèle « push-pull » de Sieving et al.<sup>350</sup> qui propose que les cellules bipolaires ON-dépolarisantes contribueraient à la portion ascendante de l'onde b (« push ») jusqu'au  $V_{max}$ . À l'inverse, les cellules bipolaires OFF-hyperpolarisantes amèneraient une pression négative sur l'onde b (« pull») qui viendrait diminuer l'amplitude de l'onde b. Dans notre étude, nous avons proposé que l'augmentation de l'intensité lumineuse pouvait compenser pour la différence entre les deux yeux. En effet, nous supposons que la partie centrale de la rétine se trouve à saturer plus rapidement que la périphérie au niveau de l'OND. Le centre rétinien capte donc le flash plus précocement que la périphérie lorsque la pupille est non-dilatée et il sature donc plus rapidement suite à l'augmentation du flash nécessaire pour rejoindre les photorécepteurs périphériques puisque la constriction pupillaire réduit l'entrée de la lumière dans l'oeil. Ainsi, nous avons proposé que les photorécepteurs centraux auraient atteints la partie descendante (pull), pendant que les cônes périphériques de la rétine atteindraient le  $V_{max}$  (balance entre le push-pull). Les cônes en périphéries et centraux seraient donc désynchronisés au niveau du système ON-OFF. Ceci pourrait donc expliquer le  $V_{max}$  réduit de l'OND ainsi que l'élévation du plateau du *photopic hill* de cet œil comparativement à l'OD (voir Figure 3 du premier article).

Au niveau scotopique, nous avons rapporté une faible différence de 7% entre l'OD et l'OND, l'amplitude de l'OND étant moins élevée. Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans le noir, la pupille s'agrandit naturellement, et ce pour l'OND, contrairement à l'adaptation lumineuse utilisée en condition photopique où il y a une constriction de la

pupille qui s'opère. Cependant, nous avons pu constater que la pupille de l'OND n'atteint pas le même niveau de dilatation que l'OD de façon pharmacologique, avec un diamètre plus petit d'environ 25%, expliquant la faible différence entre les deux yeux.

Aussi, nous avons pu démontrer que l'utilisation d'intensités lumineuses standards proposées par la ISCEV, même avec un OD, permettait d'atteindre seulement 87% du plein potentiel rétinien ( $V_{max}$ ). Ainsi, il est possible que les professionnels puissent inférer de mauvais diagnostics de maladies rétinienne à des gens normaux, croyant voir une baisse des fonctions rétinienne alors qu'il n'y en a pas. En effet, dans un tel cas l'amplitude pourrait être diminuée d'au moins 13% et la courbe intensité-réponse pourrait être déplacée vers la droite, due à une baisse de sensibilité rétinienne, engendrant une plus faible amplitude à l'intensité lumineuse recommandée où on devrait obtenir généralement le  $V_{max}$ . Donc, des intensités lumineuses plus grandes seraient nécessaires afin d'évaluer le plein potentiel rétinien. De la même façon, comme les pupilles des personnes âgées de 65 ans et plus dilatent moins avec le temps, le plein potentiel rétinien se trouve non atteint en utilisant les intensités standards, ce qui justifie également l'utilisation d'intensités lumineuses plus fortes.

Ainsi, nous avons suggéré une augmentation des intensités lumineuses standards utilisées lors des protocoles cliniques ou de recherche. Aussi, dans un contexte de recherche où les déficits rétinien ne sont pas évalués, il serait profitable de ne pas dilater les yeux pour effectuer un ERG. En effet, il serait moins intrusif d'augmenter les intensités lumineuses de même que le fond lumineux. Toutefois, il faut être conscient d'une faible baisse de 14% de l'amplitude de l'onde b au niveau photopique, ce qui représente à peu près la même baisse d'amplitude lors de l'utilisation des intensités lumineuses standards. Ainsi, l'élaboration d'un nouveau protocole sans dilater les yeux amène de nombreux avantages :

- 1) facilite le recrutement de personnes (personnes réticentes, ayant des problèmes psychiatriques, enfants, etc.)
- 2) réduction des coûts directs (achat de matériel) et indirects (transport des participants ne pouvant conduire après une dilatation pupillaire)
- 3) alléger le protocole de recherche de quelques minutes

Cette étude a donc permis de contribuer à l'avancement des connaissances scientifiques en enrichissant la littérature sur le phénomène du *photopic hill* au niveau de l'ERG photopique. De plus, cette recherche a permis de proposer un nouveau protocole ERG de recherche pour les pupilles non-dilatées en ajustant à la hausse les intensités lumineuses standards ainsi que le fond lumineux utilisé pour l'atteinte du plein potentiel rétinien. Finalement, l'élaboration de protocoles de recherche sans la contrainte de la dilatation pupillaire a découlé des résultats de cette étude. Cette nouvelle procédure sauve ainsi des coûts aux projets de recherche tout en allégeant également le protocole et favorise un plus grand recrutement de participants et un élargissement de la population pouvant être testée dans les prochaines études.

## **2. Rythme circadien et ERG**

Cette deuxième étude avait pour objectif: d'évaluer l'existence d'un rythme circadien de sensibilité des cônes et des bâtonnets entre le matin et le soir et de corrélérer ce rythme avec le taux de mélatonine.

Les rythmes circadiens de la rétine, tels qu'observés par les ERG matin et soir, semblent être influencés par la présence de mélatonine. En effet, cette deuxième étude a montré une hausse de l'amplitude de l'onde b, une augmentation de la sensibilité rétinienne ainsi qu'un plus long temps implicite de l'onde b au niveau des bâtonnets lors de l'ERG effectué le soir à 23h, comparativement à celui effectué à 11h. Ces hausses, quoique minimes, mais significatives, ont été corrélées avec une plus forte sécrétion de mélatonine salivaire chez les participants le soir par rapport à la concentration trouvée le jour (voir Figure 3 du deuxième article). Au niveau des cônes, aucune différence significative n'a été observée entre le matin et le soir.

Bien qu'il soit impossible de mesurer directement la concentration de mélatonine dans la rétine chez l'humain, les nouvelles techniques d'extraction très sensibles permettent de percevoir de faible niveau de mélatonine plasmique. De plus, des études récentes montrent que la variation circadienne de mélatonine oculaire est similaire à la concentration de mélatonine plasmique avec de hauts taux le soir comparativement à ceux du matin<sup>351, 352</sup>.

À l'inverse de la mélatonine plasmique, celle produite dans la rétine ne circule pas dans le sang, laissant croire à une action directe sur la rétine. Ainsi, le rôle de la mélatonine

rétinienne est toujours nébuleux, mais il semble qu'elle ait un impact sur plusieurs phénomènes physiologiques rétiniens<sup>353</sup>. En effet, chez les mammifères, il semble que la mélatonine soit synthétisée par les photorécepteurs rétiniens<sup>354, 355</sup>, cependant les études n'ont pu identifier les cellules responsables de cette synthèse, mais les cônes pourraient jouer un rôle important dans ce processus<sup>353, 356</sup>. Aussi, la localisation de récepteurs de mélatonine (MT1) a récemment été découverte chez les humains<sup>275, 357</sup>, spécifiquement au niveau des bâtonnets, des cellules horizontales, amacrines et ganglionnaires<sup>358, 359</sup>, laissant croire à une action sur divers phénomènes physiologiques rétiniens. D'ailleurs, certaines études ont suggéré que la mélatonine endogène ou administrée oralement amenait des changements à l'ERG<sup>286, 287, 348</sup>, avec un effet sur les cônes principalement.

Nos variations circadiennes à l'ERG scotopique montrent que les bâtonnets seraient favorisés le soir comparativement au jour au détriment des cônes (voir Figure 1 et Figure 2 du deuxième article). D'ailleurs, des études animales ont montré que la mélatonine rétinienne produite durant la nuit favorisait les bâtonnets au détriment des cônes<sup>274, 360</sup>. Cependant, considérant que la dopamine et la mélatonine soient des substances mutuellement inhibitrices<sup>285</sup>, il est fort probable que la mélatonine ne soit pas entièrement responsable des variations circadiennes dans la rétine. En effet, Schneider et Zrenner<sup>337</sup> ont constaté que l'administration d'antagonistes dopaminergiques dans la rétine du chat pouvait augmenter la sensibilité des bâtonnets. Donc, le manque de dopamine le soir, car inhibée par la présence de mélatonine, pourrait favoriser l'activation des bâtonnets.

Dans cette étude, seul le temps implicite de l'onde a de l'ERG photopique, générée par les photorécepteurs, est plus long le soir que le matin. Ainsi, la mélatonine pourrait ralentir l'apparition de la réponse des cônes vers les cellules horizontales tel qu'observé par Ribelayga et al.<sup>361</sup>. De cette façon, il serait possible qu'une meilleure synchronisation entre les cônes et les bâtonnets puissent avoir lieu le soir puisque ceux-ci sont déjà plus lents à générer une réponse après avoir capté leurs photons.

Cette deuxième étude a donc apporté une contribution aux recherches sur l'ERG et l'impact de la mélatonine sécrétée naturellement et la formation de rythmes circadiens rétiniens en démontrant l'influence de ceux-ci sur l'ERG scotopique. De plus, cette deuxième étude a apporté une information supplémentaire sur le mécanisme de production du *photopic hill* qui semble affecté différemment par la présence de mélatonine. En effet, dans notre étude le système OFF, responsable d'abaisser l'amplitude de l'onde

b semble davantage affecté par la mélatonine que le système ON. Cependant, il est trop tôt pour postuler une explication à ce phénomène et de plus amples recherches seront nécessaires afin de bien comprendre le *photopic hill* au niveau des cônes.

Finalement, la hausse de certains paramètres ERG au niveau des bâtonnets démontre que dans un contexte de recherche il faut être prudent quant à l'heure d'examen de l'ERG, surtout si les rythmes de la mélatonine ou de la dopamine peuvent affecter le protocole expérimental ou la prise de médicament. Cependant, en clinique, il est peu probable que les tests soient effectués après 16h et l'heure d'administration n'est donc pas un facteur essentiel à considérer dans ce contexte puisque la production de mélatonine ne débute généralement pas avant 18h<sup>61, 362</sup>.

### **3. Patron saisonnier et impact de la luminothérapie sur l'ERG effectué auprès de patients atteints de TAS**

La troisième étude visait l'avancement des connaissances au niveau de l'origine du TAS. Grâce à l'ERG nous voulions tenter d'établir un patron saisonnier chez les patients TAS tout en tentant de mieux comprendre l'origine neurochimique de ce trouble saisonnier de l'humeur. De plus, nous voulions investiguer l'impact de la luminothérapie sur la fonction rétinienne et voir si ce traitement pouvait corriger les anomalies rétiniennes.

En comparant le groupe de patients et le groupe contrôle, il est apparu qu'à l'automne, lors de la phase dépressive des patients, certaines fonctions rétiniennes étaient abaissées en pré-test chez les patients et qu'il y avait un rétablissement naturel rétinien à l'été, ainsi qu'après 4 semaines de luminothérapie, suggérant que ces variations rétiniennes pouvaient être un marqueur de la maladie. Cette étude est la première preuve d'un effet biologique de la luminothérapie chez les patients atteints de TAS au niveau rétinien et la première évaluation des fonctions rétiniennes (cônes et bâtonnets) chez les patients TAS grâce à l'ERG.

#### Réponse des cônes

À l'automne, l'amplitude du Vmax (onde-b) photopique était diminuée de 13% chez les patients comparativement au groupe contrôle (voir Figure 5 du troisième article). Cependant, après 4 semaines de luminothérapie, nous avons observé une normalisation de cette amplitude, de même qu'à l'été (voir Figure 4 du troisième article). Une

augmentation de la concentration de mélatonine salivaire aurait pu expliquer cette baisse d'amplitude chez les patients en pré-test. En effet, l'administration orale de mélatonine semble avoir une influence négative sur l'ERG des cônes au niveau de l'amplitude, sans toutefois affecter l'ERG des bâtonnets<sup>286, 348</sup>. De même, une baisse de l'amplitude de l'onde b en condition photopique a été corrélée avec la présence de mélatonine centrale<sup>349</sup>. Cependant, nos analyses ne démontrent pas de différence de production de mélatonine chez les groupes de patients et de contrôles à 11h00 lors de la mesure de l'ERG des cônes (voir Figure 3 du troisième article). Ce résultat est en contradiction avec une étude récente rapportant un niveau de mélatonine élevé chez dix patients atteints de TAS lors de différentes mesures le jour et la nuit (12h00, 18h00, 00h00, 8h00) comparativement à cinq participants contrôles<sup>72</sup>. Cependant, une autre étude récente montrent des résultats opposés chez un groupe de sept patients atteints de TAS et un groupe contrôle apparié<sup>71</sup>. En effet, aucun changement circadien dans la production de mélatonine n'a été observé durant deux périodes, soit de 17h00 à minuit et de 17h00 à 2h00) durant l'automne et l'été.

Puisque nos analyses ne montrent pas de différence entre les deux groupes au niveau de la sécrétion de mélatonine, il est peu probable que la mélatonine ait un effet si marqué sur la fonction des cônes. Ainsi, l'autre possibilité est qu'une autre substance puisse avoir un impact négatif sur les cônes. En fait, certaines études démontrent que l'administration de vigabatrin, un médicament anti-épileptique augmentant le niveau de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) dans le SNC provoque une baisse drastique d'amplitude à l'ERG des cônes<sup>363-369</sup>. En effet, après une administration en moyenne de 4.5 ans de vigabatrin, une diminution de l'amplitude entre 29 et 50% de l'onde b des cônes est observée. Ainsi, il est possible que dans la rétine, qui produit son propre GABA, il y ait une surproduction provoquant ainsi la baisse d'amplitude au niveau des cônes. À cet effet, nous avons élaboré un modèle neurochimique pour expliquer l'origine du TAS (voir section subséquente).

Toujours au niveau des cônes, nous avons observé que le  $V_{max}$  était obtenu significativement plus tard chez les patients en pré-test comparativement au groupe contrôle. Cependant, nous estimons que ce paramètre prend 4 semaines avant de se rétablir tout comme les autres paramètres ERG, suggérant un effet « lent » de la luminothérapie au niveau neurochimique. Il est important de noter que nous n'avons pas



effectué de mesure ERG à 3 semaines, il est donc possible que l'effet s'effectue entre la semaine 2 et 4 de traitement.

### Réponse des bâtonnets

Notre étude montre que les patients souffrant de TAS avaient une plus faible sensibilité rétinienne de 0.13 unité log lors de la phase dépressive comparativement au groupe contrôle. Ainsi, 63% des patients étaient au moins un écart-type sous celui du groupe contrôle en pré-test, 40% du groupe de patients avait toujours cette différence, même après le traitement de 4 semaines de luminothérapie, alors que seulement 18% de l'échantillon de patients était toujours un écart-type sous la moyenne du groupe contrôle à l'été (voir Figure 7 du troisième article). Cependant, il est important de noter qu'à l'automne 18% du groupe de contrôles est également un écart-type sous leur propre écart-type et 13% à l'été. D'autre part, il est intéressant de noter qu'après 4 semaines de luminothérapie 7 participants ont augmenté leur sensibilité rétinienne d'au moins un écart-type, alors que le reste de l'échantillon est demeuré stable ou a haussé sa sensibilité rétinienne sans atteindre un écart-type. À l'été, ce sont 8 participants qui montrent une amélioration de leur sensibilité rétinienne comparativement au pré-test et 14 participants qui sont demeurés stables ou ont augmenté de moins d'un écart-type. Pour expliquer ce phénomène nous avons tenté de vérifier différentes variables pouvant avoir un impact sur la sensibilité rétinienne, dont les résultats à différents questionnaires, l'âge, la couleur des yeux, la date de l'enregistrement de l'ERG, etc., mais nous n'avons pu dégager un lien commun entre la stabilité ou l'augmentation de la sensibilité rétinienne de certains participants.

D'autre part, nous avons postulé que la baisse de sensibilité rétinienne au niveau des bâtonnets observée en phase dépressive pourrait être expliquée par un dérèglement dopaminergique comme l'indique certaines études<sup>274, 283</sup>. En effet, chez le chat, les antagonistes dopaminergiques provoquent une augmentation de la sensibilité des bâtonnets<sup>337</sup>. De même, lors de la destruction de neurones dopaminergiques ou le blocage des récepteurs D1 ou D2 par des antagonistes dopaminergiques, il y a une hausse de la sensibilité des bâtonnets<sup>336, 338</sup>, suggérant qu'une baisse de l'activité dopaminergique provoque une augmentation de la sensibilité et l'activation du système des bâtonnets. D'ailleurs, certaines études montrent que chez les patients atteints de TAS, il y a une augmentation du clignement des yeux, une diminution du niveau de prolactine et une

déficience de la température corporelle<sup>164-166, 170</sup>, ces paramètres étant reliés à une augmentation du niveau de dopamine centrale (SNC) et rétinienne. Au niveau rétinien, lorsqu'il y a présence de dopamine, il y a diminution de la fonction des bâtonnets (telle qu'observée dans notre étude) et à l'inverse une baisse de dopamine rétinienne augmente la sensibilité des bâtonnets<sup>370</sup>.

### Histoire familiale

Concernant l'histoire familiale des patients, un questionnaire basé sur celui de Endicott et ses collaborateurs<sup>371</sup> et modifié avec des modules du « Family Int schedule criteria »<sup>372</sup> (voir Annexe 2) a été administré à chacun des participants afin de connaître les maladies psychiatriques de la famille immédiate (1<sup>er</sup> degré) et des proches apparentés au deuxième degré. Comme le questionnaire est basé exclusivement sur la connaissance des participants face aux histoires psychiatriques des membres de leur famille proche et élargie, les résultats n'ont pas été insérés dans le troisième article. En effet, il existe deux principales méthodes pour recueillir ce genre de données, soit la *méthode de l'historique familiale* qui consiste à rencontrer en entrevue le patient et un membre de la famille afin d'avoir de l'information sur les maladies psychiatriques dans la famille. D'autre part, la *méthode de recherche familiale* implique la rencontre de tous les membres d'une même famille afin d'évaluer leur passé psychiatrique en permettant une évaluation détaillée de l'histoire familiale<sup>373</sup>. Bien que la première méthode soit plus simple et moins coûteuse, les maladies psychiatriques dans la famille sont souvent sous-estimées comparativement à la deuxième méthode plus rigoureuse et coûteuse<sup>373</sup>. Cependant, malgré l'utilisation de la méthode sur l'historique familiale avec les informations provenant des participants eux-mêmes (sans la rencontre d'un proche), il est tout de même intéressant d'évaluer les maladies psychiatriques rapportées dans leur famille et de les comparer à celles du groupe contrôle.

Au niveau du TAS, il existe certaines études concernant l'histoire familiale, cependant plusieurs problèmes méthodologiques ont été soulevés notamment en lien avec la nature des questionnaires. Toutefois, une équipe de chercheurs a tenté de pallier à ces limites en utilisant une évaluation rigoureuse des histoires familiales. Les patients atteints de TAS de même que leur famille ont été rencontrés par un conseiller en génétique qui leur a administré un questionnaire sur les histoires psychiatriques familiales. Lorsque des symptômes psychiatriques étaient révélés dans la famille, un questionnaire diagnostique

de l'histoire familiale était alors administré et seules les données pertinentes étaient conservées<sup>374</sup>. C'est principalement avec cette étude et une revue de la littérature (assez maigre) sur les histoires familiales des patients atteints de TAS que nous comparons les résultats observés pour notre échantillon.

La courte entrevue du questionnaire d'histoire familiale nous permet de donner un portrait global des maladies psychiatriques familiales au premier et deuxième degré chez les patients atteints de TAS et le groupe contrôle (voir Figure 12).

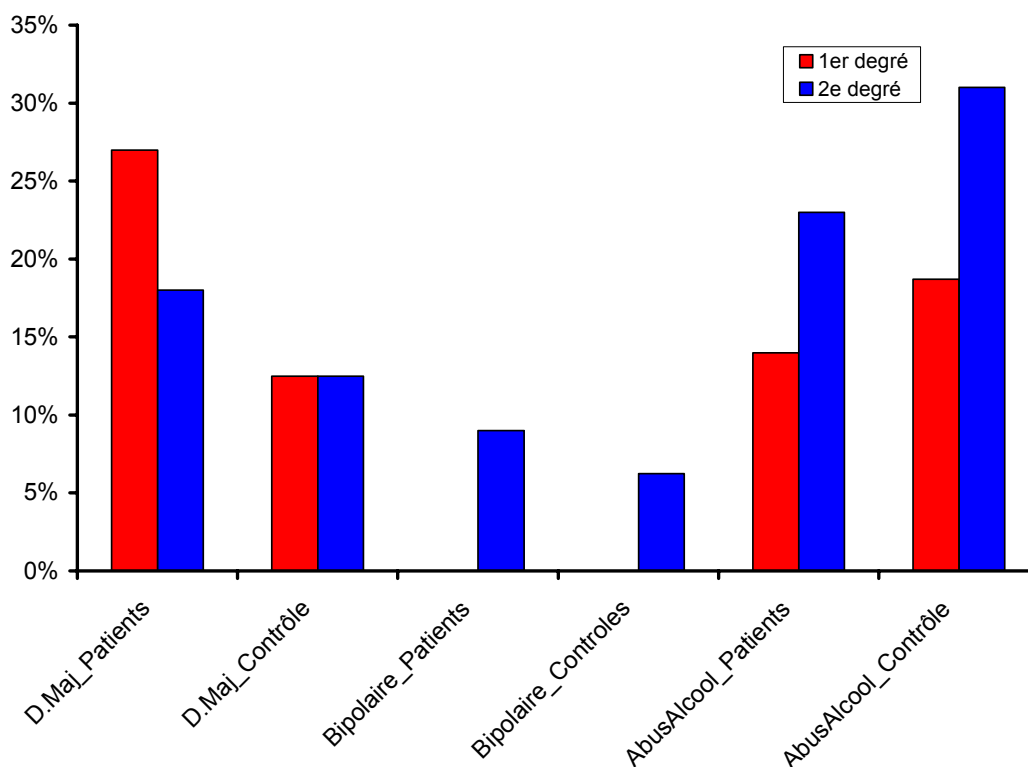


Figure 12. Maladies psychiatriques dans la famille du groupe de patients et de participants contrôles

Au niveau du trouble dépressif majeur, six patients atteints de TAS (27%) ont au moins un membre apparenté au premier degré ayant déjà souffert de dépression nécessitant la prise d'antidépresseur ou l'hospitalisation, comparativement à deux personnes du groupe contrôle (12.5%). C'est principalement au niveau de cette donnée que se situe la plus grande différence entre le groupe de patients et le groupe contrôle. Il n'est cependant pas surprenant d'observer plus de dépression chez les apparentés de patients souffrant de

dépression saisonnière puisqu'il semble exister un aspect génétique à cette maladie. Aussi, quatre patients atteints de TAS (18%) ont révélé avoir au moins un membre de la famille au deuxième degré atteint d'un trouble dépressif majeur contre deux personnes pour le groupe contrôle (12.5%).

Au niveau du trouble bipolaire, nous aurions pu nous attendre à une plus grande prévalence chez le groupe de patients, cependant, aucun des patients atteints de TAS n'a rapporté avoir un membre apparenté au premier degré atteint de ce trouble, alors que deux participants (9%) rapportent avoir un membre de la famille au deuxième degré qui en est atteint. Un seul participant contrôle rapporte un membre au deuxième degré atteint d'un trouble bipolaire (6.25%).

Ainsi, ces résultats concordent avec la littérature<sup>2</sup> qui suggère que 27% des patients atteints de TAS aient un membre proche de la famille atteint d'un trouble de l'humeur (trouble dépressif et trouble bipolaire). Cependant, comparativement à des participants n'ayant pas de TAS, aucune différence significative n'a été révélée dans notre étude<sup>374</sup>. Toutefois, notre échantillon est tout de même restreint.

L'alcoolisme semble être une problématique rencontrée chez la plupart de nos participants avec trois patients atteints de TAS (14%) ayant un membre apparenté au premier degré et cinq patients atteints de TAS (23%) rapportant un membre du deuxième degré. Les participants contrôles ont également une prévalence élevée avec trois participants (18.7%) révélant au moins un apparenté au premier degré et 5 participants contrôles (31%) ayant un membre de leur famille au deuxième degré affecté par l'alcoolisme.

Un relevé de littérature rapporte qu'entre 13 et 17% des proches apparentés au premier degré des patients atteints de TAS seraient également affectés par le TAS<sup>2</sup>. Dans notre échantillon c'est 35% de nos patients atteints de TAS, soit 8 patients, qui ont un membre de leur famille au premier degré touché par le TAS, ce qui est deux fois supérieur aux données de la littérature. Cependant, il est possible que les patients atteints de TAS surestiment la fréquence du trouble dans leur famille ou encore aggravent les symptômes de leurs proches, alors que ceux-ci sont probablement affectés par une forme plus légère du TAS, le TAS-léger. Il aurait été intéressant d'évaluer les proches des patients en leur administrant les mêmes questionnaires que le groupe de patients, soit le BDI-II, le SPAQ et les SIGH-SAD tout comme le groupe contrôle afin de comparer les deux taux.

Cependant, le développement du TAS semble être, en partie, lié à la génétique familiale, selon nos résultats.

Finalement, 36% des patients atteints de TAS ont au moins un membre de leur famille au premier degré affecté par un trouble psychiatrique et 50%, de membre au deuxième degré. L'étude menée par Allen et al.<sup>374</sup> rapporte que 65% des patients atteints de TAS ont un membre de leur famille touché par une maladie psychiatrique et 27% ont un membre de leur famille proche affecté par un trouble de l'humeur, ce qui est similaire à nos résultats. Au niveau des participants contrôles, c'est 31% de notre échantillon qui a un membre au premier degré et 62.5% des participants avec au moins un apparenté au deuxième degré touché par n'importe quel trouble psychiatrique. Dans le même sens, l'équipe du Dr Allen rapporte que 59% de leurs participants n'ayant pas de TAS, auraient un membre de leur famille touché par un trouble psychiatrique.

Donc, cette brève évaluation de l'histoire familiale amène tout de même des données intéressantes sur l'aspect génétique qui pourrait entrer en jeu dans le TAS. Bien que ce ne soit pas une évaluation exhaustive, le questionnaire de l'histoire familiale semble être un moyen efficace pour donner un aperçu global de l'histoire psychiatrique familiale des patients et devrait être utilisé systématiquement pour chaque étude. Ainsi, en ayant un plus grand échantillon, nos données pourraient être plus précises. Il serait intéressant d'évaluer systématiquement le TAS dans la famille au premier et deuxième degré des patients atteints de TAS, lors d'étude sur cette maladie puisque très peu de recherches ont porté sur le sujet.

#### Limites et avantages de cette étude

Considérant que tous les protocoles de recherche puissent avoir certaines failles, celui-ci ne fait pas exception. Voici donc un bref résumé des limites et des avantages du protocole de recherche du troisième chapitre de cette thèse.

D'abord, il aurait été judicieux, mais certainement plus coûteux, d'évaluer aussi l'impact de la luminothérapie à l'ERG chez les participants contrôles. De cette façon, nous aurions pu observer si les mêmes changements rétiens se seraient produits. Cependant, comme l'ERG est une technique objective et fiable à long terme<sup>375</sup> et que les mesures à l'automne comparativement à l'été n'ont pas montré de patron saisonnier chez les contrôles, il est peu probable que la luminothérapie aurait pu avoir un impact. En effet, durant l'été les participants ont été exposés à de grandes quantités de lumière extérieure, comparable à

l'exposition lumineuse du traitement par luminothérapie et leur sensibilité rétinienne n'a pas été modifiée.

Au niveau des patients atteints de TAS, le fait que la luminothérapie se soit effectuée à la maison apporte un certain biais à l'étude. En effet, en moyenne 1.8 omission a été rapportée et il est possible que certaines omissions n'aient tout simplement pas été notées dans l'agenda du sommeil par désirabilité sociale de la part des participants. Il serait donc intéressant d'effectuer les recherches futures sur la luminothérapie en indiquant aux participants un intervalle précis où ils pourraient venir au laboratoire pour avoir leur traitement (ex. entre 8h et 11h). Cette technique amènerait un contrôle certain sur l'heure exacte de l'administration de la luminothérapie et la durée, tout en réduisant les risques d'omission. De même, il pourrait être pertinent de contrôler l'exposition lumineuse de tous les participants grâce à un système pouvant mesurer la quantité d'illumination reçue par jour, tel l'Actiwatch. Ainsi, cette autre variable contrôlée pourrait peut-être expliquer la variance entre les participants patients et contrôles. Cependant, une étude antérieure ne montre pas de patron saisonnier d'illumination chez un groupe de participants normaux<sup>92</sup> et plusieurs études, comparant des patients atteints de TAS ou de TAS-léger à des participants normaux, n'ont trouvé aucune différence entre l'exposition lumineuse selon les saisons<sup>93-96</sup>. Finalement, il aurait été intéressant d'effectuer un ERG à la troisième semaine de traitement afin de voir si les changements rétiniens auraient été observables.

Toutefois, bien que théoriquement ces mesures de contrôle soient souhaitables, ces dernières recommandations ne tiennent pas compte de la difficulté de recrutement pour des études cliniques, surtout si le protocole s'échelonne sur plusieurs semaines et s'alourdit de plusieurs mesures. Ainsi, dans la pratique, certains participants auraient été dans l'incapacité de se déplacer tous les matins pour effectuer leur traitement. De même, les subventions de recherche étant limitées, l'ajout d'une autre mesure et d'instrument technologique tel que l'Actiwatch amènerait des coûts supplémentaires à l'étude. Aussi, comme le temps pour compléter les études est compté, il est parfois difficile de contrôler plusieurs variables et il faut souvent trouver un compromis tout en étant conscient de certains biais dans l'étude. De même, la particularité de ce syndrome saisonnier apportait une autre difficulté, celle d'avoir peu de semaines à l'automne pour tester en pré-test les participants, sans retarder trop longuement le traitement par luminothérapie.

Au niveau de l'ERG, il aurait également été d'intérêt d'effectuer les ERG photopiques avec quelques intensités lumineuses plus fortes afin d'obtenir le *photopic hill* complet pour fin d'examination. De même, l'évaluation des potentiels oscillatoires (OP), soit les ondes rapides se situant entre 75 et 300 hertz qui chevauchent l'onde-b de l'ERG, aurait pu nous donner diverses pistes d'études et nous renseigner sur l'impact de certains neurotransmetteurs puisque de haut niveau de GABA ou de dopamine semblent affecter négativement les OP<sup>376, 377</sup>, ce qui aurait pu ajouter à notre modèle neurochimique du TAS. Toutefois, il est encore possible d'extraire à partir des résultats des ERG les OP chez les participants atteints de TAS et les contrôles. Ces résultats pourraient facilement faire l'objet d'une maîtrise.

Concernant les avantages de ce protocole comparativement aux autres études dans le domaine, il est important de mentionner que cette étude était la première à évaluer la fonction des cônes de façon saisonnière chez des patients TAS et participants contrôles avec la technique d'ERG. Aussi, il s'agit également de la première preuve biologique objective d'un effet thérapeutique de la lumbinothérapie au niveau rétinien. Finalement, cette étude a permis l'élaboration d'un nouveau modèle neurochimique afin d'expliquer l'origine du TAS et l'impact de la lumbinothérapie.

## **4. Contribution scientifique de la thèse**

### Protocoles ERG

Grâce aux deux premières études, les protocoles d'ERG en recherche et en clinique seront améliorés dans le but de faire des évaluations ERG sur plusieurs populations, dont les enfants et les personnes souffrant de différents troubles psychiatriques. En effet, lors de protocole de recherche ne portant pas sur des maladies oculaires, il est maintenant possible d'effectuer les mesures ERG sans dilater les pupilles. Ceci apporte un avantage aux protocoles précédents étant donné les réticences de certains participants face à cette procédure de même que la diminution des coûts de recherche en frais de déplacement pour les participants et en produits permettant la dilatation pupillaire. De plus, il sera possible de produire des études avec des yeux non-dilatés car nous serons en mesure de prédire ce que ce protocole engendre alors qu'avant nous ne connaissions pas les impacts de la pupille normale (naturelle) sur nos protocoles de recherche.

Aussi, la première étude a permis l'ajustement des paramètres utilisés à l'ERG tels que l'intensité du fond lumineux (background) et l'intensité des stimuli lumineux. En effet, lors d'un protocole où les participants n'auraient pas les yeux dilatés, il est important d'augmenter le fond lumineux comparativement aux standards généralement utilisés par la ISCEV afin de bien saturer les photorécepteurs bâtonnets. Aussi, lors de protocoles de clinique ou de recherche, nous avons constaté que l'utilisation de la courbe intensité-réponse avec dix intensités est primordiale pour avoir un profil complet des patients et atteindre le plein potentiel rétinien. Nous espérons ainsi que ces nouvelles données puissent engendrer de nouvelles recherches qui, dans le futur, pourraient amener des modifications aux standards actuels.

Finalement, la deuxième étude portant sur l'impact de la mélatonine naturelle sur les rythmes circadiens observés à l'ERG a permis de mettre en lumière certaines variations rétiniennes le soir comparativement au jour. Ainsi, bien que les changements soient minimes, il est important d'en tenir compte lors de l'élaboration d'un protocole de recherche. Au niveau de la clinique, il est peu probable que l'évaluation de patients ait lieu après 17h, ce qui ne pose pas de problème pour observer des variations à l'ERG, puisque la mélatonine débute habituellement après 18h00<sup>61, 362</sup>. De la même façon, cette étude nous a permis de confirmer que les patrons saisonniers observés à l'ERG chez les patients TAS de notre troisième étude, n'étaient pas similaires à ceux observés lorsqu'il y a présence de mélatonine.

### Mécanisme biologique de la luminothérapie

#### *La mélatonine, ancienne théorie?*

Jusqu'à maintenant, le mécanisme d'action de la luminothérapie était peu connu. Les principales théories proposaient une surproduction de mélatonine chez les patients atteints de TAS et une réduction de cette sécrétion avec l'utilisation de la luminothérapie<sup>76</sup>. Bien que certaines études montrent effectivement un changement au niveau de la durée ou de l'amplitude de la sécrétion de mélatonine<sup>68, 87, 378</sup>, des études plus récentes ne montrent pas de changement<sup>70, 71, 379, 380</sup>. Notre troisième étude n'a pas confirmé cette hypothèse de surproduction de mélatonine puisque les taux de sécrétion en pré-test et en post-test chez les patients n'étaient pas significativement différents des participants contrôles. De même, nous n'avons pu observer la baisse, telle que présentée au deuxième chapitre, au niveau du Vmax en condition scotopique et une augmentation du logk



(sensibilité rétinienne) lors de la présence de mélatonine le soir. Cependant, une seule mesure a été effectuée à 11h00, ce qui diffère des études examinant précisément la surproduction de mélatonine. Toutefois, en comparant le niveau moyen de mélatonine de nos participants à celui des études mesurant le niveau de mélatonine vers 11h00, nous observons que les taux de mélatonine sont nettement inférieurs à celui des participants des autres études. Cette observation laisse supposer une très faible production de mélatonine chez nos participants TAS et contrôles.

En accord avec la théorie de surproduction de mélatonine, certains ont proposé plutôt un décalage dans certains rythmes circadiens chez les patients atteints de TAS (dont la mélatonine) avec une normalisation de ceux-ci grâce au traitement par lumbinothérapie. Entre autres, Lewy et ses collaborateurs<sup>44</sup> ont proposé leur hypothèse de décalage de phase et ont montré que la mélatonine était supprimée grâce à une lumière intense. Bien que cette hypothèse soit encore valide, le troisième article de cette thèse n'a pu prouver l'existence d'une différence de concentration de mélatonine entre le pré-test et le post-test chez les patients atteints de TAS. Le niveau de concentration de mélatonine est demeuré sensiblement le même avant et suite au traitement. La lumbinothérapie ne semble pas avoir d'effet d'avance de phase chez nos participants. Dans un tel cas, nous aurions pu observer les baisses d'ERG présenté au deuxième chapitre le matin chez nos patients, ce qui ne fut pas le cas. Cependant, encore une fois, pour mieux investiguer cette hypothèse une mesure horaire aurait été souhaitable. Bien que cette expérimentation ne puisse réfuter l'hypothèse de décalage de phase, elle pose un doute sur son existence et surtout sur sa participation primordiale à la pathogénèse du TAS.

#### *Mécanisme biologique de la lumbinothérapie*

Pour notre part, le troisième article vient démontrer la première preuve biologique de la lumbinothérapie, telle que mesurée objectivement à l'aide de l'ERG. Ainsi, en phase dépressive, les patients atteints de TAS ont des fonctions rétinienne réduites comparativement aux participants contrôles et celles-ci se normalisent après un traitement de 4 semaines de lumbinothérapie à 5 000 lux durant 30 minutes d'exposition le matin. Cependant, après 2 semaines ce changement n'est pas perceptible au niveau de l'ERG chez les patients atteints de TAS, laissant croire à une modification neurochimique lente.

#### Rémission et réponse à la lumbinothérapie

Bien que nous ne voulions pas évaluer l'efficacité du traitement par l'uminothérapie (étant donné le nombre considérable d'articles sur ce domaine), nous avons tout de même pu observer que 18 des 22 patients (81%) étaient en rémission (scores de  $\leq 8$  au SIGH-SAD) après 4 semaines de l'uminothérapie (5 000 lux, 30 minutes), alors que tous les participants ont répondu (baisse des résultats d'au moins 50% au SIGH-SAD comparativement au pré-traitement) au traitement et ce, après 3 semaines de traitement seulement (voir Figure 2a et 2b du troisième article). Ces résultats sont légèrement plus élevés que dans la littérature, situant entre 50 et 80% la rémission après 30 minutes d'exposition à 10 000 lux<sup>138, 146, 148, 183, 184, 197-200, 381</sup>. Il est possible que cet effet soit relié au fait que nous avons sélectionné des patients atteints de TAS avec des symptômes atypiques sévères, ce qui augmente les chances d'avoir une réponse positive à la l'uminothérapie<sup>57, 128, 249, 251-253</sup>. Cependant, il est apparu que selon les mesures aux échelles de dépression, même si la plupart des patients atteints de TAS étaient remis, la rémission naturelle à l'été semble plus claire qu'après 4 semaines de l'uminothérapie. Ce résultat, basé sur les scores au SIGH-SAD et au BDI-II, concorde avec l'étude de Postolache et al.<sup>382</sup> qui démontre également que l'amélioration aux scores SIGH-SAD était supérieure lors de la rémission spontanée à l'été qu'après un traitement de 2 semaines de l'uminothérapie à 10 000 lux. Il est possible que ce phénomène soit causé par la température estivale ou l'avènement d'activités sociales plus fréquentes, facteurs saisonniers qui affecteraient davantage les gens atteints de TAS.

D'autre part, l'utilisation d'une intensité de 5 000 lux durant 30 minutes le matin semble suffisante pour atteindre la rémission des symptômes. En utilisant 5 000 lux plutôt que 10 000 lux, nous évitons également d'avoir trop d'effets secondaires tels que les maux de tête ou la sécheresse oculaire, ce qui est un avantage pour les utilisateurs. Cependant, avant de diffuser cette nouvelle utilisation, il serait important d'investiguer davantage si la rémission survient seulement chez des patients atteints de TAS avec de forts symptômes atypiques.

#### Modèle neurochimique explicatif de l'origine du TAS

Au niveau de la pathogénèse du TAS, plusieurs études montrent un lien entre les symptômes atypiques du trouble et un dérèglement de sérotonine<sup>128-130</sup>. De plus, la sérotonine semble être fortement impliquée dans la pathogénèse du TAS (Revue de littérature<sup>119</sup>). De la même façon, certains chercheurs ont suggéré une possible élévation

du système dopaminergique central par des mesures périphériques comme les niveaux de prolactine, la fréquence de clignement des yeux ou la température corporelle<sup>165, 166, 168, 170, 173</sup>. Cependant, ces données sont moins convaincantes, surtout qu'elles pourraient être le reflet d'une activité altérée de la sérotonine, puisque cette dernière inhibe la dopamine.

En se basant sur ces études et sur les connaissances actuelles de l'impact sélectif des neurotransmetteurs au niveau des photorécepteurs, nous avons élaboré un modèle explicatif du TAS en mettant en relation la sérotonine, la dopamine et le GABA, produit dans la rétine (voir Figure 8a dans le troisième article).

Au niveau central, la sérotonine est reconnue comme ayant une interaction négative avec le GABA sous forme d'une boucle de rétroaction négative<sup>383</sup>. Ainsi, ces deux neurotransmetteurs inhibiteurs s'inhibent mutuellement afin de maintenir un équilibre. Le même processus a été observé dans la rétine<sup>384</sup>. Lors de la diminution de la photopériode, la baisse de sérotonine au niveau central, telle qu'observée dans certaines études<sup>128-130</sup>, pourrait modifier l'équilibre avec le GABA en augmentant celui-ci étant donné le peu d'inhibition reçue par la faible concentration de sérotonine. Puisque la sérotonine de la rétine provient du cerveau et qu'elle n'est pas produite dans la rétine même, il est fort probable que la sérotonine soit diminuée également dans la rétine amenant la même hausse au niveau du GABA étant donné la boucle de rétroaction négative existante dans la rétine également<sup>384</sup>. Dans la rétine, la sérotonine, précurseur de la mélatonine, est inhibée par la présence de dopamine<sup>274, 283</sup>. Donc, il est possible que le haut niveau de dopamine observé de façon périphérique chez les patients atteints de TAS<sup>165, 166, 168, 170, 173</sup> soit la conséquence du faible niveau de sérotonine qui n'est cependant pas encore démontré clairement et de façon directe. Cette hausse de dopamine entraînerait une diminution de la sensibilité des bâtonnets comme le démontre les études animales (Revue<sup>370</sup>). D'un autre côté, la hausse de GABA rétinien produirait une diminution de la fonction des cônes, comme nous l'avons observée chez nos patients atteints de TAS lors de leur phase dépressive. Les études sur le vigabatrin concordent également avec cette baisse drastique de l'amplitude ( $V_{max}$ ) des cônes<sup>363-369</sup>.

Concernant la normalisation de la fonction des cônes et des bâtonnets, il serait possible que la production de sérotonine centrale soit reliée à la durée ou à l'intensité de l'exposition lumineuse, avec de haut niveau lors de journées plus ensoleillées<sup>120</sup>. Ainsi, considérant que la luminothérapie pourrait également produire cette hausse de sérotonine,

elle viendrait normaliser son niveau en régularisant également le GABA central. Cette normalisation se produirait également dans la rétine entraînant également la dopamine vers une production plus normale. Il découlerait de ce processus une normalisation de l'ERG des cônes et des bâtonnets entre la deuxième et la quatrième semaine de traitement par luminothérapie, le temps que ces processus se mettent en branle.

## 5. Conclusions générales et voies futures

### L'ERG, un outil diagnostique?

L'ERG est un outil clinique objectif qui permet d'aller scruter indirectement le cerveau. En effet, comme la rétine est perçue comme le miroir du cerveau<sup>385</sup>, soit une portion du système nerveux central accessible. Grâce aux ERG photopique et scotopique, il a été possible d'évaluer les variations neurochimiques et circadiennes chez des gens atteints de TAS. Il serait également intéressant de pouvoir utiliser cet outil pour le pré-diagnostic de certaines maladies avec des déficiences neurochimiques, dont le trouble bipolaire, la schizophrénie ou la maladie de Parkinson. Il serait d'autant plus possible de le faire si la dilatation pupillaire n'est pas obligatoire lors des protocoles de recherche. De la même façon, l'évaluation des proches atteints de ces troubles pourrait aider à former des groupes homogènes où d'autres évaluations pourraient être menées, dont certaines études génétiques afin d'isoler les polymorphismes typiques d'une maladie particulière.

En plus de pouvoir évaluer ou même diagnostiquer certaines troubles neurochimiques, l'ERG pourrait servir pour investiguer l'efficacité de certains traitements en observant les modifications rétinienne obtenues. Ainsi, il pourrait être hautement intéressant d'évaluer l'efficacité de différents types d'antidépresseurs modifiant différents neurotransmetteurs et leur effet biologique mesurable grâce à l'ERG. Ce constat est également vrai pour évaluer l'efficacité de différentes longueurs d'ondes lumineuses dans le traitement par luminothérapie. De même, l'évaluation à l'ERG entre la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> semaine d'exposition lumineuse pourrait également nous éclairer sur l'apparition plus précise des changements rétinien afin de les corrélés avec d'autres données comme la rémission dans les scores du SIGH-SAD. Actuellement, la lumière bleue est de plus en plus utilisée même si certaines études chez les animaux suggèrent un risque accru d'apoptose à long terme des cellules rétinienne. Il serait souhaitable d'évaluer les effets biologiques d'une telle lumière à l'ERG et d'évaluer son risque de danger pour les utilisateurs. Finalement, l'ERG pourrait également être utile pour évaluer l'efficacité biologique de la luminothérapie dans les autres troubles qui bénéficient déjà d'amélioration suite à ce traitement par la lumière comme la boulimie, le syndrome pré-menstruel, la dépression majeure et même le TDA-H. Cependant, il faudrait avant tout démontrer que ces troubles engendrent des anomalies rétinienne mesurables par l'ERG.

### Évaluation neurochimique du TAS

Au niveau de l'évaluation neurochimique du TAS, il semble qu'il soit possible de discriminer un groupe de patients d'un groupe contrôle. Cependant, en examinant les données brutes de chacun des patients, l'écart avec le groupe contrôle n'est pas toujours net. Ainsi, il serait sûrement utile d'ajouter un court test de sensibilité aux contrastes visuels (SCV) afin d'obtenir des informations supplémentaires sur le système dopaminergique. En effet, les agonistes dopaminergiques semblent augmenter les réponses au SCV<sup>386</sup>, alors que les maladies montrant une déficience en dopamine diminuent les réponses au SCV<sup>387, 388</sup>. D'ailleurs, certaines équipes de recherche ont ajouté ce test à leur protocole<sup>389-392</sup> afin d'évaluer la composante dopaminergique chez les schizophrènes principalement. Au niveau du TAS, une seule étude a utilisé le test de contrastes visuels conjointement à la lumbinothérapie et les résultats montrent une augmentation de la sensibilité visuelle après un traitement de lumbinothérapie de 4 semaines<sup>393</sup>, suggérant l'implication du système dopaminergique dans l'effet thérapeutique du traitement.

Dans la dépression majeure, les modèles animaux abondent (Revue<sup>394, 395</sup>). Cependant, bien que l'avènement d'un stress chronique ou imprévisible et incontrôlable puisse amener de l'anhédonie (insensibilité au plaisir) et une perte d'appétit<sup>396</sup>, il est très difficile d'observer tous les symptômes cliniques et de prédire la réponse aux antidépresseurs<sup>397</sup>, même lors du développement d'un modèle impliquant l'interaction entre ces stress et la vulnérabilité génétique<sup>396</sup>. En s'inspirant de ces modèles animaux, il serait intéressant d'évaluer l'interaction neurochimique entre le GABA, la dopamine et la sérotonine, en créant le déséquilibre neurochimique des patients atteints de TAS et d'enregistrer les réponses ERG tout en observant les symptômes dépressifs et atypiques du TAS dont l'augmentation de consommation de féculent et de sucre, l'hypersomnie et la fatigue. De cette façon, il serait plus facile de confirmer et de manipuler les modifications neurochimiques chez l'animal tout en vérifiant les changements obtenus à l'ERG. Bien qu'il n'existe pas de modèle animal se rapportant au TAS, les recherches animales ont toujours été très utiles pour développer de nouvelles hypothèses étiologiques du TAS (Revue<sup>398</sup>). Certains psychiatres ont tenté d'évaluer un modèle animal de la dépression saisonnière en observant les comportements hibernateurs de certains rongeurs<sup>399</sup>. En effet, en diminuant la photopériode, une régression des gonades des hamsters survenait tout comme une augmentation de poids. Lorsque la photopériode était rétablie, les

comportements se normalisaient. Cependant, chez ce modèle animal, seule la mélatonine a été mesurée (plus longue production lors de photopériode longue) alors qu'aucune mesure de la sérotonine, de la dopamine ou du GABA n'a été prise. C'est pourquoi il serait intéressant de simuler les symptômes et de prédire les chances de traitement par luminothérapie chez des animaux ayant reçus des modifications neurochimiques. Ainsi, la recherche doit se poursuivre afin de préciser le modèle animal du TAS. Les études portant sur la neurochimie du cerveau pourront aider à évaluer le rôle de chacun des neurotransmetteurs dans l'origine du TAS et ainsi de créer un modèle animal satisfaisant.

D'un autre côté, il serait hautement intéressant d'évaluer l'effet de la luminothérapie à l'ERG sur d'autres pathologies dont la dépression post-partum, la dépression majeure ou les troubles alimentaires puisque ces maladies sont également gouvernées par des modifications neurochimiques. Ainsi, l'ERG pourrait devenir un outil pouvant confirmer ou infirmer l'efficacité du traitement.

### Diagnostic de TAS

Concernant les critères diagnostiques du TAS, ils seraient souhaitables qu'ils soient précisés davantage dans la prochaine édition du DSM. En effet, il serait intéressant d'inclure une catégorie spécifique à ce trouble étant donné la restriction des critères actuels (nombre d'épisodes dépressifs) et l'hétérogénéité des symptômes (inclusion du trouble dépressif majeur et trouble bipolaire). Heureusement, l'utilisation du questionnaire SIGH-SAD<sup>400</sup> est un bon instrument diagnostique qui permet un premier dépistage. Cependant, il est essentiel d'inclure une entrevue clinique structurée ou semi-structurée telle le SCID<sup>401</sup> ou le MINI<sup>402</sup>, afin d'apposer le bon diagnostic.

Aussi, bien que le syndrome de TAS soit de plus en plus connu, certains intervenants de la santé, particulièrement les médecins généralistes, ne connaissent pas les principales manifestations du trouble. Ainsi, puisque le TAS et le TAS-léger touche un grand nombre de personnes, un effort doit également être fait de la part des spécialistes du TAS afin de sensibiliser la population et les professionnels de la santé sur la description du trouble. En plus d'atténuer les souffrances des gens affectés, il serait possible de réduire des coûts importants à la société étant donné la réduction du nombre de congé de maladie engendré par les symptômes et la possible hausse de production des employés suite à des interventions efficaces. Dans ce sens, il serait également profitable que les compagnies

d'assurances puissent rembourser l'achat de lampe spécialisée pour traiter le TAS, facilitant l'achat chez des personnes plus démunies. De même, il serait logique qu'un appareil médical, aussi efficace que la luminothérapie, soit remboursé au même titre que les antidépresseurs étant donné les effets bénéfiques, tant psychologiques, physiologiques et sociaux de ce traitement.

### Psychothérapie et TAS

Il a récemment été suggéré que la thérapie cognitive-comportementale (TCC) pouvait entraîner des résultats positifs chez les gens atteints de TAS<sup>247, 403, 404</sup>, notamment par l'utilisation de techniques modifiant les pensées automatiques, les attitudes dysfonctionnelles, la rumination, la léthargie et l'anhédonie. De plus, conjointement à la luminothérapie, il apparaît que la TCC augmente les chances de réussite et diminue les risques de rechute<sup>247</sup>. En effet, l'équipe du Maine du Dr Rohan, a constaté que la TCC seule ou en combinaison avec un traitement de luminothérapie était significativement efficace pour diminuer les scores au BDI-II et au SIGH-SAD et que cet effet se maintenait après un an, alors que le groupe ayant utilisé la luminothérapie seule avait significativement plus de rechutes après cette période. Bien que le traitement par luminothérapie utilisé était de 45 minutes deux fois par jour (matin et soir) à 10 000 lux d'intensité, la TCC semble être un traitement efficace qui pourrait s'utiliser seul dans le cas où la luminothérapie ne fonctionne pas chez les gens atteints de TAS ou encore conjointement à la luminothérapie afin d'éviter les rechutes.

### Utilisation de la luminothérapie dans la communauté

Au niveau de l'utilisation de la luminothérapie, il est évident que la population et les intervenants en santé doivent être sensibilisés davantage à ce traitement scientifiquement reconnu et efficace. De la même façon, l'utilisation de ce traitement chez les enfants montre également des résultats prometteurs<sup>405</sup>. En effet, une récente étude menée chez des enfants entre 7 et 17 ans montre qu'une heure d'utilisation avec le simulateur d'aube, une lampe s'allumant graduellement lors du réveil, était supérieure au placebo pour traiter leur TAS<sup>406</sup>. De la même façon, la supériorité de la luminothérapie sur un placebo chez des enfants et des adolescents souffrant de TAS a également été observé dans une autre étude<sup>407</sup>. De plus, des 19 jeunes participant à l'étude, 5 avaient un trouble de déficit d'attention avec hyperactivité (TDA-H), souvent présent chez les gens souffrant de TAS



avec une prévalence entre 10 et 27%<sup>408, 409</sup>. En fait le TDA-H constitue le trouble psychiatrique le plus courant chez les enfants avec une prévalence de 9% chez les garçons et 3% chez les filles<sup>410</sup>. Étant de moins en moins enclin à médicamenter leurs enfants, les parents se tournent souvent vers des méthodes plus naturelles afin de diminuer les symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'agitation. Comme l'équipe de recherche du Dr Levitan à Toronto<sup>409</sup> l'a mentionné, il serait intéressant au niveau théorique et pratique de vérifier l'efficacité de la luminothérapie sur cette population. En effet, la médication pour traiter le TDA-H stimule le système dopaminergique et bien que le mécanisme d'action de la luminothérapie ne soit pas complètement compris, il est connu qu'elle amène un effet énergisant. Les enfants atteints de TDA-H pourraient peut-être bénéficier de la luminothérapie.

Ainsi, ce traitement par la lumière pourrait être utilisé comme nouvel outil pour traiter diverses maladies psychiatriques, dont le TDA-H, mais également comme complément pour les psychologues et autres psychothérapeutes avec leurs clients.

## Bibliographie

1. Magnusson, A., *Historical excerpts*, in *Seasonal affective disorder, practice and research*, A. Magnusson, Editor. 2001, Oxford University Press: Oxford.
2. Sher, L., D. Goldman, N. Ozaki, and N. Rosenthal, The role of genetic factors in the etiology of seasonal affective disorder and seasonality. *J Affect Disord*, 1999; 53: 203-210.
3. Cameron, I., *Antarctica : The last continent*. 1974. Boston: Little Brown.
4. Pinel, P., *A treatise on Insanity*. 1806. London: Cadell & Davies.
5. Kraepelin, E., *Manic-depressive insanity and paranoia*. G.M. Robertson ed. 1921. Edinburgh: E. & S. Livingstone.
6. Rosenthal, N., D. Sack, J. Gillin, A. Lewy, F. Goodwin, Y. Davenport, P. Mueller, D. Newsome, and T. Wehr, *Seasonal affective disorder : a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41: 72-80.
7. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R*. 3e éds. ed. 1987. Washington DC: American Psychiatric Press.
8. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*. 4e éds. ed. 1994. Washington DC: American Psychiatric Press.
9. Eagles, J., G. Mercer, A. Boshier, and F. Jamieson, *Seasonal affective disorder among psychiatric nurses in Aberdeen*. *J Affect Disord*, 1996; 37: 129-135.
10. Levitt, A., M.H. Boyle, and R. Joffe, *Epidemiology of seasonal affective disorder [Abstract]*. Canadian Psychiatric Association, 1995.
11. Levitt, A. and M. Boyle, *Latitude and the variation in seasonal depression and seasonality of depressive symptoms [Abstract]*. *Can J Psychiatry*, 1997; 47: 361-367.

12. Levitt, A. and M. Boyle, The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression. *Can J Psychiatry*, 2002; 47: 361-367.
13. Kasper, S., S. Rogers, A. Yancey, P. Schulz, R. Skwerer, and N. Rosenthal, Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 837-844.
14. Kasper, S., T. Wehr, J. Bartko, P. Gaist, and N. Rosenthal, Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 823-833.
15. Potkin, S., M. Zetin, V. Stamenkovic, D. Kripke, and W. Bunney, Seasonal affective disorder : prevalence varies with latitude and climate. *Clin Neuropharmacol*, 1986; 9: 181-183.
16. Rosen, L., S. Targum, M. Terman, M. Bryant, H. Hoffman, S. Kasper, J. Hamovic, J. Docherty, B. Welch, and N. Rosenthal, Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res*, 1990; 31: 131-144.
17. Booker, J. and C. Hellekson, Prevalence of seasonal affective disorder in Alaska. *Am J Psychiatry.*, 1992; 149: 1176-1182.
18. Magnusson, A. and J. Stefansson, Prevalence of seasonal affective disorder in Iceland. *Arch Gen Psychiatry*, 1993; 50: 941-946.
19. Partonen, T., M. Partinen, and J. Lönnqvist, Frequencies of seasonal major depressive symptoms at ambient light in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.*, 1993; 243: 189-192.
20. Sakamoto, K., T. Kamo, S. Nakadaira, A. Tamura, and K. Takahashi, A nationwide survey of seasonal affective disorder at 53 outpatient university clinics in Japan. *Acta Psychiatr Scand*, 1993; 87: 258-265.

21. Mersch, P., H. Middendorp, A. Bouhuys, D. Beersma, and R. van den Hoofdakker, Seasonal affective disorder and latitude : a review of the literature. *J Affect Disord*, 1999; 53: 35-48.
22. Magnusson, A. and J. Axelsson, The prevalence of seasonal affective disorder is low among descendants of Icelandic emigrants in Canada. *Arch Gen Psychiatry*, 1993; 50: 947-951.
23. Axelsson, J., J. Stefansson, A. Magnusson, H. Sigvaldason, and M. Karlsson, Seasonal affective disorders : relevance of icelandic and icelandic-canadian evidence to etiologic hypotheses. *Can J Psychiatry*, 2002; 47(2): 153-157.
24. Saarijarvi, S., H. Lauerma, H. Helenius, and S. Saarilehto, Seasonal affective disorders among rural Finns and Lapps. *Acta Psychiatr Scand*, 1999; 99: 95-101.
25. Ozaki, N., Y. Ono, A. Ito, and N. Rosenthal, Prevalence of seasonal difficulties in mood and behaviour among Japanese civil servants. *Am J Psychiatry*., 1995; 152: 1225-1227.
26. Partonen, T. and J. Lönqvist, Seasonal affective disorder. *Lancet*, 1998; 352: 1369-1374.
27. Madden, P., A. Heath, N. Rosenthal, and N. Martin, Seasonal changes in mood and behaviors: the role of genetic factors. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53: 47-55.
28. Jang, K., R. Lam, W. Livesley, and P. Vernon, Gender differences in the heritability of seasonal mood change. *Psychiatr Res*, 1997; 70: 145-154.
29. Collier, D., M. Arranz, T. Li, D. Mupita, N. Brown, and J. Treasure, Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet*, 1997; 350: 412.

30. Enoch, M., D. Goldman, E. Barnett, L. Sher, C. Mazzanti, and N. Rosenthal, Association between seasonal affective disorder and the 5-HT<sub>2A</sub> promoter polymorphism-1438G/A. *Mol Psychiatry*, 1999; 4: 89-92.
31. Levitan, R., M. Masellis, V. Basile, R. Lam, A. Kaplan, C. Davis, P. Muglia, B. Mackenzie, S. Tharmalingam, S. Kennedy, G. Macciardi, and J. Kennedy, The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder : an evolutionary perspective. *Biol. Psychiatry*, 2004; 56: 665-669.
32. Sher, L., Possible genetic link between eating disorders and seasonal changes in mood and behavior. *Med Hypotheses*, 2001; 57: 606-608.
33. Levitan, R., M. Masellis, J. Kennedy, S. Kennedy, A. Kaplan, P. Vaccarino, and B. Woodside, Polymorphism in serotonin system genes in seasonal affective disorder and bulimia nervosa [Abstract]. *Society for Light Treatment and Biological Rhythms Abstracts*, 1998.
34. Rosenthal, N., C. Mazzanti, R. Barnett, T. Hardin, E. Turner, G. Lam, N. Ozaki, and D. Goldman, Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry*, 1998; 3: 175-177.
35. Praschak-Rieder, N., M. Willeit, P. Zill, D. Winkler, N. Thierry, A. Konstantinidis, M. Masellis, V. Basile, B. Bondy, M. Ackenheil, A. Neumeister, A. Kaplan, J. Kennedy, S. Kasper, and R. Levitan, A Cys 23-Ser 23 substitution in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene influences body weight regulation in females with seasonal affective disorder: an Austrian-Canadian collaborative study. *J Psychiatr Res*, 2005; 39: 561-567.
36. Ozaki, N., N. Rosenthal, U. Pesonen, J. Lappalainen, S. Feldman-Naim, P. Schwartz, E. Turner, and D. Goldman, Two naturally occurring amino acid

- substitutions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor : similar prevalence in patients with seasonal affective disorder and controls. *Biol Psychiatry*, 1996; 40: 1267-1272.
37. Lezinger, E., A. Neumeister, N. Praschak-Rieder, K. Fuchs, E. Gerhard, and M. Willeit, Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene? *Psychiatry Res*, 1999; 85: 241-246.
  38. Gwinner, E., *Circannual rhythms*. 1986. Berlin: Springer-Verlag.
  39. Wever, R., *The circadian system of man*. 1979. New York: Springer-Verlag.
  40. Meijer, J. and W. Rietveld, Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol Rev*, 1989; 69: 671-707.
  41. Aschoff, J., *Annual Rhythms in man*, in *Dans J. Aschoff (Éds.) Biological rhythms*. 1981, Plenum: New York.
  42. Lewy, A., H. Kern, N. Rosenthal, and T. Wehr, Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry*., 1982; 41: 72-80.
  43. Lewy, A., R. Sack, and C. Singer, Treating phase-typed chronobiological sleep and mood disorders using appropriately timed bright artificial light. *Psychopharmacol Bull*, 1985; 21: 368-372.
  44. Lewy, A., R. Sack, L. Miller, and T. Hoban, Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*, 1987; 235: 352-354.
  45. Lewy, A., R. Sack, C. Singer, and D. White, The phase shift hypothesis for bright light's therapeutic mechanism of action : Theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol Bull*, 1987; 23: 349-353.

46. Lewy, A., R. Sack, C. Singer, D. White, and T. Hoban, Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: History, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms*, 1988; 3: 121-134.
47. Lewy, A., V. Bauer, N. Cutler, R. Sack, S. Ahmed, K. Thomas, M. Blood, and J. Jackson, Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 890-896.
48. Terman, M., J. Terman, and D. Ross, A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 875-882.
49. Avery, D., A turning point for seasonal affective disorder and light therapy research ? *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 863-864.
50. Eastman, C., M. Young, L. Fogg, L. Liu, and P. Meaden, Bright light treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 883-889.
51. Wali, N. and L. Leguire, Fundus pigmentation and the dark-adapted electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 1992; 80: 1-11.
52. Wirz-Justice, A., P. Graw, K. Krauchi, B. Gisin, A. Jochum, J. Arendt, H.-U. Fish, C. Buddeberg, and W. Pödlinger, Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry*, 1993; 50: 929-937.
53. James, S., T. Wehr, D. Sack, B. Parry, and N. Rosenthal, Treatment of seasonal affective disorder with light in the evening. *Br J Psychiatry*, 1985; 147: 424-428.
54. Meesters, Y., J. Jansen, P. Lambers, A. Bouhuys, D. Beersma, and R. van den hoofdakker, Morning and evening light treatment of seasonal affective disorder : Response, relapse and predictions. *J Affect Disord*, 1993; 28: 165-177.

55. Meesters, Y., J. Jansen, D. Beersma, A. Boubuys, and R. Van den Hoofdakker, Light therapy for seasonal affective disorder. The effects of timing. *Br J Psychiatry*, 1995; 166: 607-612.
56. Meesters, Y., The timing of light therapy and response assessments in winter depression : A pilot study. *Psychiatry Res*, 1995; 77: 57-61.
57. Lafer, B., G. Sachs, L. Labbate, A. Thibault, and J. Rosenbaum, Phototherapy for seasonal affective disorder : A blind comparison of three different schedules. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 1081-1083.
58. Putilov, A. and K. Danilenko, Antidepressant effects of light therapy and "natural" treatments for winter depression. *Biol Rhythm Res*, 2005; 36: 423-437.
59. Reiter, R., Pineal melatonin : cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*, 1991; 12: 151-180.
60. Bartness, T. and B. Goldman, Mammalian pineal melatonin : a clock for all seasons. *Experientia*, 1989; 45: 939-945.
61. Wehr, T., The duration of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 73: 1276-1280.
62. Lewy, A., T. Wehr, F. Goodwin, D. Newsome, and S. Markey, Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 1980; 210(4475): 1267-1269.
63. McIntyre, I., T. Norman, G. Burrows, and S. Armstrong, Melatonin, cortisol and prolactin response to acute nocturnal light exposure in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 1992; 17: 243-248.
64. Laakso, M., T. Hatonen, D. Stenberg, A. Alila, and S. Smith, One-hour exposure to moderate illuminance (500 lux) shifts the human melatonin rhythm. *J Pineal Res*, 1993; 15: 27-34.



65. Lam, R., A. Berkowitz, S. Berga, C. Clark, D. Kripke, and J. Gillin, Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res*, 1990; 33: 129-134.
66. Murphy, D., D. Murphy, M. Abbas, E. Plazidou, C. Binnie, J. Arendt, D. Campos Costa, and S. Checkley, Seasonal affective disorder : Response to light as measured by electroencephalogram, melatonin suppression, and cerebral blood flow. *Br J Psychiatry*, 1993; 163: 327-331.
67. Wehr, T., F. Jacobsen, D. Sack, J. Arendt, L. Tamarkin, and N. Rosenthal, Phototherapy of seasonal affective disorder : time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. *Arch Gen Psychiatry*, 1986; 43: 870-875.
68. Wehr, T., W. Duncan, L. Sher, D. Aeschbach, P. Schwartz, E. Turner, T. Postolache, and N. Rosenthal, A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58: 1108-1114.
69. Danilenko, K., A. Putilov, G. Russkikh, L. Duffy, and O. Ebbesson, Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. *Artic Med Res*, 1994; 53: 137-145.
70. Checkley, S., D. Murphy, M. Abbas, M. Marks, F. Winton, E. Palazidou, D. Murphy, C. Franey, and J. Arendt, Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry*, 1993; 163: 332-337.
71. Koorengel, K., D. Beersma, J. den Boer, and R. van den Hoofdakker, A forced desynchrony study of circadian pacemaker characteristics in seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms*, 2002; 17: 463-475.

72. Karadottir, R. and J. Axelsson, Melatonin secretion in sad patients and healthy subjects matched with respect to age and sex. *Int J Circumpolar Health*, 2001; 60: 548-551.
73. Lewy, A., V. Bauer, N. Cutler, and R. Sack, Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. *Psychiatry Res*, 1998; 77: 57-61.
74. Eastman, C., L. Gallo, H. Lahmeyer, and L. Fogg, The Circadian Rhythm of temperature during Light Treatment in Winter Depression. *Biol Psychiatry*, 1993; 34: 210-220.
75. Schwartz, P., N. Rosenthal, and T. Wehr, Serotonin 1A Receptors, Melatonin, and the Proportional Control Thermostat in Patients with Winter Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 897-902.
76. Rosenthal, N., D. Sack, F. Facobsen, S. James, B. Parry, J. Arendt, L. Tamarkin, and T. Wehr, Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J Neural Trans (Suppl.)*, 1986; 21: 257-267.
77. Zhdanova, I., R. Wurtman, C. Morabito, V. Piotrovskaya, and H. Lynch, Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4h before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep*, 1996; 19: 423-431.
78. Pires, M., A. Benedito-Silva, L. Pinto, L. Souza, L. Vismari, and H. Calil, Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects. *J Pineal Res*, 2001; 31: 326-332.
79. Nave, R., P. Herer, I. Haimov, A. Shlitner, and P. Lavie, Hypnotic and hypothermic effects of melatonin on daytime sleep in humans : lack of antagonism by flumazenil. *Neurosci. Lett.*, 1996; 214: 123-126.
80. Hughes, R. and P. Badia, Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep*, 1997; 20: 124-131.

81. Dollins, A., H. Lynch, R. Wurtman, M. Deng, K. Kischka, R. Gleason, and H. Lieberman, Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance. *Psychopharmacology*, 1993; 112: 490-496.
82. Rosenthal, N., F. Jacobsen, D. Sack, J. Arendt, S. James, B. Parry, and T. Wehr, Atenolol in seasonal affective disorder : A test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry*, 1988; 145: 52-56.
83. Schlager, D., Early-morning administration of short-acting beta blockers for treatment of winter depression. *Am J of Psychiatry*, 1994; 151: 1383-1385.
84. Arendt, J., Melatonin and the mammalian pineal gland. Chapman & Hall Éds. ed. 1995. London.
85. Malpoux, B., A. Daveau, F. Maurice-Mandon, G. Duarte, and P. Chemineau, Evidence that melatonin acts in the premammillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe : presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplant delivery. *Endocrinology*, 1998; 139: 1508-1516.
86. Morgan, P., S. Messenger, C. Webster, P. Barrett, and A. Ross, How does the melatonin receptor decode a photoperiodic signal in the pars tuberalis? *Adv Exp Med Biol*, 1999; 460: 165-174.
87. Wehr, T., D. Moul, H. Giesen, J. Seidal, C. Barker, and C. Bender, Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol*, 1993; 265: R846-R857.
88. Lacoste, V. and L. Wetterberg, *Individual variations of rhythms in morning and evening types with special emphasis on seasonal differences*, in *Light and biological rhythms in man*, L. Wetterberg, Editor. 1993, Pergamon Press: New York. p. 287-304.

89. Vondrasova-Jelinkova, D., I. Hajek, and H. Illnerova, Adjustment of the human melatonin and cortisol rhythms to shortening of the natural summer photoperiod. *Brain Res*, 1999; 816: 249-253.
90. Vondrasova, D., I. Hajek, and H. Illnerova, Exposure to long summers days affects the human melatonin and cortisol rhythms. *Brain Res*, 1997; 759: 166-170.
91. Winton, F., T. Corn, L. Huson, C. Franey, J. Arendt, and S. Checkley, Effects of light treatment upon mood and melatonin in patients with seasonal affective disorder. *Psychol Med.*, 1989; 19: 585-590.
92. Hébert, M., M. Dumont, and J. Paquet, Seasonal and diurnal patterns of human illumination under natural conditions. *Chronobiol Int*, 1998; 15: 59-70.
93. Graw, P., S. Recker, L. Sand, K. Kraüchi, and A. Wirz-Justice, Winter and summer outdoor light exposure in women with and without seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 1999; 56: 163-169.
94. Guillemette, J., M. Hébert, J. Paquet, and M. Dumont, Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol. Psychiatry*, 1998; 44: 622-628.
95. Oren, D., D. Moul, P. Schwartz, C. Brown, E. Yamada, and N. Rosenthal, Exposure to ambient light in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J of Psychiatry*, 1994; 151: 591-593.
96. Eastman, C., Natural summer and winter sunlight exposure patterns in seasonal affective disorder. *Physiol Behav*, 1990; 48: 1195-1205.
97. Penn, J. and T. Williams, Photostasis : regulation of daily photon-catch by rat retinas in response to various cyclic illuminances. *Exp Eye Res.*, 1986; 43: 915-928.

98. Schremser, J.-L. and T. Williams, Rod outer segments (ROS) renewal as a mechanism for adaptation to a new intensity environment I. Rhodopsin levels and ROS length. *Exp Eye Res.*, 1995; 61: 17-24.
99. Schremser, J.-L. and T. Williams, Rod outer segment (ROS) renewal as a mechanism for adaptation to a new intensity environment. II. Rhodopsin synthesis and packing density. *Exp Eye Res.*, 1995; 61: 25-32.
100. Boulos, Z. and M. Terman, *Photostasis : Implications for pineal, circadian, and visual photosensitivity*, in *Photostasis and related phenomena*, A. Thistle, Editor. 1998, Plenum Press: New York. p. 153-170.
101. Lee, T., C. Chan, J. Paterson, H. Janzen, and C. Blashko, Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 1997; 96: 117-121.
102. Lee, T., MC, C. Blashko, H. Janzen, J. Paterson, and C. Chan, Pathophysiological mechanism of seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 1997; 46: 25-38.
103. Wehr, T., R. Skwerer, F. Jacobsen, D. Sack, and N. Rosenthal, Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1987; 144: 753-757.
104. Parker, C. and T. Williams, The effects of day length on photostasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995; 36 (Suppl.): S515.
105. Van Gelder, R., Making (a) sense of non-visual ocular photoreception. *Trends Neurosci*, 2003; 26: 458-461.
106. Beersma, D., Do winter depressives experience summer nights in winter? *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47: 879-880.
107. Remé, C., M. Terman, and A. Wirz-Justice, Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanisms involved in the pathogenesis of winter depression ? *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47: 878-879.

108. Ozaki, N., N. Rosenthal, D. Moul, P. Schwartz, and D. Oren, Effects of phototherapy on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 1993; 49: 99-107.
109. Lam, R., C. Beattie, A. Buchanan, R. Remick, and A. Zis, Low electrooculographic ratios in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1526-1529.
110. Oren, D., D. Moul, P. Schwartz, J. Alexander, E. Yamada, and N. Rosenthal, An investigation of opthalmic function in winter seasonal affective disorder. *Depression*, 1993; 1: 29-37.
111. Stojek, A., B. Kasprzak, and A. Slabikowski, Intraocular pressure and prolactin measures in seasonal affective disorder. *Psychiatr Pol*, 1991; 25: 8-12.
112. Ozaki, N., N. Rosenthal, F. Myers, P. Schwartz, and D. Oren, Effects of season on electro-oculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 1995; 59: 151-155.
113. Tam, E., R. Lam, L. Yatham, and A. Zis, *Psychobiological effects of light therapy in seasonal affective disorder*, in *Seasonal affective disorder and beyond : Light treatment for SAD and non-SAD conditions*, R. Lam, Editor. 1998, American Psychiatric Press: Washington, DC. p. 117-142.
114. Lam, R., C. Beattie, A. Buchanan, and J. Mador, Electroretinography in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 1992; 43(1): 55-63.
115. Hébert, M., C. Beattie, E. Tam, L. Yatham, and R. Lam, Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 2004; 127: 27-34.
116. Hébert, M., M. Dumont, and P. Lachapelle, Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. *J Affect Disord*, 2002; 68: 191-202.

117. Terman, J. and M. Terman, Photopic and scotopic light detection in patients with seasonal affective disorder and control subjects. *Biol Psychiatry*, 1999; 46: 1642-1648.
118. Murphy, D., A. Andrews, C. Wichems, Q. Li, M. Tohda, and B. Greenberg, Brain serotonin neurotransmission: an overview and update with an emphasis on serotonin subsystem heterogeneity, multiple receptors, interactions with other neurotransmitter systems, and consequent implications for understanding the actions of serotonergic drugs. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 (Suppl 15): 4-12.
119. Neumeister, A., A. Konstantinidis, N. Praschak-Rieder, M. Willeit, E. Hilger, J. Stastny, and S. Kasper, Monoaminergic function in the pathogenesis of seasonal affective disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001; 4: 409-420.
120. Lambert, G., C. Reid, D. Kaye, G. Jennings, and M. Esler, Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet*, 2002; 360: 1840-42.
121. Carlson, A., M. Svennerholm, and B. Winblad, Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post-mortem. *Acta Psychiatr Scand*, 1980; 61 (Suppl.280): 75-83.
122. Marazzitti, D., M. Falcone, P. Castrogiovanni, and G. Cassano, Seasonal serotonin uptake changes in healthy subjects. *Mol Chem Neuropathol*, 1990; 13: 145-154.
123. Neumeister, A., W. Pirker, M. Willeit, N. Praschak-Rieder, S. Asenbaum, T. Brucke, and S. Kasper, Seasonal variation of availability of serotonin transporter binding sites in healthy female subjects as measured by [<sup>123</sup>I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*, 2000; 47: 158-160.

124. Brewerton, T., W. Berrettini, J. Nurnberger, and M. Linnoila, Analysis of seasonal fluctuations of CSF monoamine metabolites and neuropeptides in normal controls: Findings with 5H1AA and HVA. *Psychiatry Res*, 1988; 23: 257-265.
125. Maes, M., S. Scharpé, R. Verkerk, P. D'Hondt, D. Peeters, P. Cosyns, P. Thompson, F. De Meyer, A. Wauters, and H. Neels, Seasonal variation in plasma L-tryptophan availability in healthy volunteers. Relationships to violent suicide occurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 1995; 52: 937-946.
126. Rosenthal, N., M. Genhart, B. Cabellero, F. Jacobsen, R. Skwerer, R. Coursey, S.L.B. Rogers, and B. Spring, Psychobiological effects of carbohydrate- and protein-rich meals in patients with seasonal affective disorder and normal controls. *Biol Psychiatry*, 1989; 25: 1029-1040.
127. Christensen, L., The effect of carbohydrates on affect. *Current concepts in clinical nutrition*, 1997; 13: 503-514.
128. Kräuchi, K., A. Wirz-Justice, and P. Graw, High intake of sweets late in the day predicts a rapid and persistent response to light therapy in winter depression. *Psychiatry Res*, 1993; 46: 107-117.
129. Wurtman, R., F. Hefti, and E. Melamed, Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacological Review*, 1981; 315-335.
130. Wallin, M. and A. Rissanen, Food and mood : relationship between food, serotonin and affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 1994; 377: 36-40.
131. Fernstrom, J. and R. Wurtman, Brain serotonin content : increase following ingestion of carbonhydrate diet. *Science*, 1972; 173: 1023-1025.
132. Fernstrom, J., Effects of the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism*, 1977; 26: 207-223.



133. Fernstrom, J., Tryptophan, serotonin and carbohydrate appetite : will the real carbohydrate craver please stand up! *J Nutri*, 1988; 118: 1417-1419.
134. O'Rourke, D., J. Wurtman, R. Wurtman, R. Chebli, and R. Gleason, Treatment of seasonal depression with d-fenfluramine. *J. Clin. Psychiatry*, 1989; 50: 343-347.
135. O'Rourke, D., J. Judith, J. Wurtman, A. Brzezinski, T. Nader, and B. Chew, Serotonin implicated in etiology of seasonal affective disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1987; 23: 358-359.
136. Lam, R., C. Gorman, M. Michalon, M. Steiner, A. Levitt, M. Corral, G. Watson, R. Morehouse, W. Tam, and R. Joffe, Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 1765-1770.
137. Moscovitch, A., C. Blashko, J. Eagles, G. Darcourt, C. Thompson, S. Kasper, and R. Lane, A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology*, 2004; 171: 390-397.
138. Ghadirian, A.-M., B. Murphy, and M.-J. Gendron, Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 1998; 50: 23-27.
139. Lam, R., A. Levitt, R. Levitan, M. Enns, and R. Morehouse, *The can-SAD study : a Canadian multicentre study of light versus fluoxetine treatment in patients with seasonal affective disorder*. 2004: Présenté à l'Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms, Toronto.
140. McGrath, R., B. Buckwald, and E. Resnick, The effect of L-tryptophan on seasonal affective disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1990; 51: 162-163.
141. Ruhrman, S., S. Kasper, B. Hawellek, B. Martinez, G. Hoflich, T. Nickelsen, and H. Möller, Fluoxetine as a treatment alternative to light therapy in seasonal affective disorder (SAD). *Pharmacopsychiatry*, 1993; 26: 193.

142. Lam, R., R. Levitan, E. Tam, L.N. Yatham, S. Lamoureux, and A. Zia, L-tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder. *Can J Psychiatry*, 1997; 42: 303-306.
143. Delgado, P., D. Charney, L. Price, G. Aghajanian, H. Landis, and G. Heninger, Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47: 411-418.
144. Nishizawa, S., C. Benkelfat, S. Young, M. Leyton, S. Mzengeza, C. de Montigny, P. Blier, and M. Diksic, Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Medical Sciences*, 1997; 94: 5308-5313.
145. Young, S., S. Smith, R. Pihl, and P. Finn, Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*, 1989; 87: 173-177.
146. Neumeister, A., N. Praschak-Rieder, B. Hebelmann, M.-L. Rao, J. Glück, and S. Kasper, Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 133-138.
147. Neumeister, A., E. Turner, J. Matthews, T. Postolache, R. Barnett, M. Rauh, R. Vetticad, S. Kasper, and N. Rosenthal, Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 524-530.
148. Lam, R., A. Zis, A. Grewal, P. Delgado, D. Charney, and J. Krystal, Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53: 41-44.

149. Lam, R., T. Bowering, E. Tam, A. Grewal, L. Yatham, I. Shiah, and A. Zis, Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in natural summer remission. *Psychol Med.*, 2000; 30: 79-87.
150. Benkelfat, C., M. Ellenbogen, R. Dean, R. Palmour, and S. Young, Mood-lowering effect of tryptophan depletion : enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 51: 687-697.
151. Leyton, M., A. Ghadirian, S. Young, R. Palmour, P. Blier, K. Helmers, and C. Benkelfat, Depressive relapse following acute tryptophan depletion in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2000; 14: 284-287.
152. Yatham, L., R. Lam, and A. Zis, Growth hormone response to sumatriptan (5-HT<sub>1D</sub> agonist) challenge in seasonal affective disorder: effects of light therapy. *Biol Psychiatry*, 1997; 42: 24-29.
153. Millan, M., Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapies*, 2005; 60: 441-460.
154. Jacobsen, F., E. Mueller, N. Rosenthal, S. Rogers, J. Hill, and D. Murphy, Behavioral responses to intravenous meta-chlorophenylpiperazine in patients with seasonal affective disorder and control subjects before and after phototherapy. *Psy Res*, 1994; 52: 181-197.
155. Joseph-Vanderpool, J., F. Jacobsen, D. Murphy, J. Hill, and N. Rosenthal, Seasonal variation in behavioral responses to m-CPP in patients with seasonal affective disorder and controls. *Biol Psychiatry*, 1993; 33: 496-504.
156. Garcia-Borreguero, D., F. Jacobsen, D. Murphy, J. Joseph-Vanderpool, A. Chiara, and N. Rosenthal, Hormonal responses to the administration of m-

- chlorophenylpiperazine in patients with seasonal affective disorder and controls. *Biol Psychiatry*, 1995; 37: 740-749.
157. Schwartz, P., D. Murphy, T. Wehr, D. Garcia-Borreguero, D. Oren, D. Moul, N. Ozaki, A. Snelbaker, and N. Rosenthal, Effects of meta-chlorophenylpiperazine infusions in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects. Diurnal responses and nocturnal regulatory mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 375-385.
158. Levitan, R., A. Kaplan, G. Brown, F. Vaccarino, S. Kennedy, A. Levitt, and R. Joffe, Hormonal and subjective responses to intravenous m-chlorophenylpiperazine in women with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 244-249.
159. Bernheimer, H., W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, K. Jellinger, and F. Seitelberger, Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.*, 1973; 20: 415-455.
160. Carlsson, A. and M. Lindqvist, Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 1963; 20: 140-144.
161. Missale, C., S. Nash, S. Robinson, M. Jaber, and M. Caron, Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 1998; 78: 189-225.
162. Ben-Jonathan, N., Dopamine : a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev*, 1985; 6: 564-589.
163. Gudelsky, G., Tuberinfundibular dopamine neurons and the regulation of prolactin secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 1981; 6: 3-16.
164. Depue, R., P. Arbisi, M. Spont, S. Krauss, A. Leon, and B. Ainsworth, Seasonal and mood independence of low basal prolactin secretion in premenopausal women with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 989-995.

165. Depue, R., P. Arbisi, S. Krauss, W. Iacono, A. Leon, R. Muir, and J. Allen, Seasonal independence of low prolactin concentration and high spontaneous eye blink rates in unipolar and bipolar II seasonal disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47(4): 356-364.
166. Oren, D., A. Levendosky, S. Kasper, C. Duncan, and N. Rosenthal, Circadian profiles of cortisol, prolactin and thyrotropin in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1996; 151: 591-593.
167. Young, R., B. Lawford, M. Barnes, S. Burton, T. Ritchie, W. Ward, and E. Noble, Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying DRD2\*A1 allele. *Br J Psychiatry*, 2004; 185: 147-151.
168. Arbisi, P., R. Depue, M. Spoont, A. Leon, and B. Ainsworth, Thermoregulatory response to thermal challenge in seasonal affective disorder : a preliminary report. *Psychiatry Res*, 1989; 28(3): 323-334.
169. Taylor, J., J. Elsworth, M. Lawrence, J. Sladek, R. Roth, and D. Redmond, Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Exp Neurol*, 1999; 158: 214-220.
170. Karson, C., Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain*, 1983; 106: 643-653.
171. Lee, T., F. Mora, and R. Myers, Dopamine and thermoregulation : an evaluation with special reference to dopaminergic pathways. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985; 9: 589-598.
172. Barbato, G., D. Moul, P. Schwartz, N. Rosenthal, and D. Oren, Spontaneous eye blink rate in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 1993; 47: 79-85.

173. Depue, R., W. Iacono, R. Muir, and P. Arbisi, Effect of phototherapy on spontaneous eye blink rate in subjects with seasonal affective disorder. *Am J of Psychiatry*, 1988; 145: 1457-1459.
174. Partonen, T., Dopamine and circadian rhythms in seasonal affective disorder. *Med Hypotheses*, 1996; 47: 191-192.
175. Lipton, J. and W. Clark, Neurotransmitters in temperature control. *Annu Rev Physiol.*, 1986; 48: 613-623.
176. Cheung, C. and R. Winer, In vitro supersensitivity of the anterior pituitary to dopamine-inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology*, 1978; 102: 1614-1622.
177. Jimerson, D. and R. Post, *Psychomotor stimulants and dopamine agonists in depression*, in *Neurobiology of mood disorder*, B. Post R.M., J.C., Editor. 1984, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 619-628.
178. Lam, R., E. Tam, A. Grewal, and L. Yatham, Effects of alpha-methyl-para-tyrosine-induced catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in summer remission. *Neuropsychopharmacology*, 2001; 25: 597-601.
179. Brambilla, P., J. Perez, F. Barale, G. Schettini, and J. Soares, GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry*, 2003; 8: 721-737.
180. Kendell, S., J. Krystal, and G. Sanacora, GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets*, 2005; 9: 153-168.
181. Rosenthal, N., *Light Therapy*, in *Treatment of psychiatric disorders, Volume 1*, Gabbard GO, Editor. 1995, American Psychiatric Press: Washington DC. p. 1263-1273.

182. Agency for health care and policy and research, *Depression guideline panel : Depression in primary care : treatment of major depression*, in (AHCPH Publication No. 93-0551). 1993: Washington, DC : U.S. Government Printing Office.
183. Magnusson, A. and H. Kritisbjarnarson, Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light : a phototherapy study with an Icelandic group of patients. *J Affect Disord*, 1991; 21: 141-147.
184. Terman, M., J. Terman, and B. Rafferty, Experimental design and measures of success in the treatment of winter depression by bright light. *Psychopharm. Bull.*, 1990; 26: 505-510.
185. Isaac, G., D. Stainer, T. Sensky, S. Moor, and C. Thompson, Phototherapy for seasonal affective disorder in Alaska. *Am J of Psychiatry*, 1988; 143: 1035-1037.
186. Rosenthal, N., D. Sack, C. Carpenter, B. Parry, W. Mendelson, and T. Wehr, Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1985; 142: 163-170.
187. Wirz-Justice, A., C. Bucheli, P. Graw, P. Kielholz, H.-U. Fisch, and B. Woggon, Light treatment of seasonal affective disorder in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand*, 1986; 16: 733-737.
188. Yerevanian, B., J. Anderson, L. Grotas, and M. Bray, Effects of bright incandescent light on seasonal and non seasonal major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 1986; 18: 355-364.
189. Burgess, H., L. Fogg, M. Young, and C. Eastman, Bright Light therapy for winter depression - is phase advancing beneficial ? *Chronobiol Int*, 2004; 21: 759-775.
190. Society for Light Treatment and Biological Rhythms, Consensus statement on the efficacy of light treatment for SAD. *Light Treat Biol Rhythms*, 1990; 3: 5-9.

191. Terman, M., J. Terman, F. Quitkin, P. McGarth, J. Stewart, and B. Rafferty, Light therapy for seasonal affective disorder : a review of efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 1989; 2: 1-22.
192. Loving, R., D. Kripke, J. Elliott, N. Knickerbocker, and M. Grandner, Bright light treatment of depression for older adults. *BMC Psychiatry*, 2005; 5: 1-14.
193. Golden, R., B. Gaynes, R. Ekstrom, R. Hamer, F. Jacobsen, T. Suppes, K. Wisner, and C. Nemeroff, The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders : A review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry.*, 2005; 162: 656-662.
194. Golden, R., B. Gaynes, and R. Ekstrom, Review : light therapy is an effective treatment for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.*, 2006; 162: 656-662.
195. Tam, E., R. Lam, and A. Levitt, Treatment of seasonal affective disorder : A review. *Can J Psychiatry*, 1995; 40: 457-466.
196. Thompson, C., *Evidence-based treatment*, in *Seasonal affective disorder : Practice and research*, A. Magnusson, Editor. 2001, Oxford Press: New York. p. 151-158.
197. Lam, R., A. Buchanan, C. Clark, and R. Remick, Ultraviolet versus non-ultraviolet light therapy for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 1991; 52: 213-216.
198. Levitt, A., R. Lam, and R. Levitan, A comparison of open treatment of seasonal major and minor depression with light therapy. *J Affect Disord*, 2002; 71: 243-248.
199. Lam, R., E. Tam, I. Shiah, L. Yatham, and A. Zis, Effects of light therapy on suicidal ideation in patients with winter depression. *J Clin Psychiatry.*, 2000; 61: 30-32.
200. Lam, R., M. Terman, and A. Wirz-Justice, Light therapy for depressive disorders: indications and efficacy. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 1997; 25: 215-234.
201. Partonen, T. and J. Lönnqvist, Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 1996; 41: 93-99.



202. Lam, R., A. Levitt, R. Levitan, M. Enns, R. Morehouse, E. Michalak, and E. Tam, 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*, 2006; 163: 805-812.
203. Michalak, E., C. Wilkinson, C. Dowrick, and G. Wilkinson, Seasonal affective disorder : prevalence, detection and current treatment in North Wales. *Br J Psychiatry*, 2001; 179: 31-34.
204. Oren, D., K. Wisner, M. Spinelli, C. Epperson, K. Peindl, J. Terman, and M. Terman, An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 666-669.
205. Epperson, C., M. Terman, J. Terman, B. Hanusa, D. Oren, K. Peindl, and K. Wisner, Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression : preliminary findings. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65: 421-425.
206. Corral, M., A. Kuan, and D. Kostaras, Bright light therapy's effect on postpartum depression. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 303-304.
207. Lam, R., D. Carter, S. Misri, A. Kuan, L. Yatham, and A. Zia, A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res*, 1999; 86: 185-192.
208. Parry, B., S. Berga, N. Mostofi, P. Sependa, D. Kripke, and J. Gillin, Morning versus evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 1215-1217.
209. Sumaya, I., B. Rienzi, J. Deegan, and D. Moss, Bright light treatment decreases depression in institutionalized older adults : a placebo-controlled crossover study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001; 56: M356-M360.

210. Tsai, Y.-F., T. Wong, Y.-Y. Juang, and H.-H. Tsai, The effect of light therapy on depressed elders. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004; 19: 545-548.
211. Martiny, K., Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2004; 110((Suppl. 425)): 7-28.
212. Martiny, K., M. Lunde, M. Undén, H. Dam, and P. Bech, Adjunctive bright light in non-seasonal major depression : results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr Scand*, 2005; 112: 117-125.
213. Kripke, D., Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord*, 1998; 49: 109-117.
214. Tuunainen, A., D. Kripke, and T. Endo, Light therapy for non-seasonal depression. *The Cochrane Database of Systematic Review*, 2004(2): 1-86.
215. Braun, D., S. Sunday, V. Fornari, and K. Halmi, Bright light therapy decreases winter binge frequency in women with bulimia nervosa : a double-blind, placebo-controlled study. *Compr Psychiatry*, 1999; 40: 442-448.
216. Lam, R., E. Goldner, L. Soloyom, and R. Remick, A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 744-750.
217. Chesson, A.J., M. Littner, D. Davila, W. Anderson, M. Grigg-Damberger, K. Hartse, S. Jonhson, and M. Wise, Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of sleep disorders. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*, 1999; 22: 641-660.
218. Campbell, S., M. Terman, A. Lewy, D.-J. Dijk, C. Eastman, and Z. Boulos, Light treatment for sleep disorders : Consensus Report. V. Age-related disturbances. *J Biol Rhythms*, 1995; 10: 151-154.
219. Eastman, C. and S. Martin, How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work. *Ann Med*, 1999; 31: 87-98.

220. Czeisler, C. and J. Allan, Acute circadian phase reversal in man via bright light exposure : application to jet-lag. *Sleep Res*, 1987; 16: 605.
221. Cole, R., J. Smith, Y. Alcala, J. Elliott, and D. Kripke, Bright-light mask treatment of delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms*, 2002; 17: 89-101.
222. Boulos, Z., S. Campbell, A. Lewy, M. Terman, D.-J. Dijk, and C. Eastman, Light treatment for sleep disorders : Consensus Report. VII. Jet Lag. *J Biol Rhythms*, 1995; 10: 167-176.
223. Terman, M. and J. Terman, Bright light therapy : side effects and benefits accross the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 799-808.
224. Labbate, L., B. Lafer, A. Thibault, and G. Sachs, Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 1994; 55: 189-191.
225. Kogan, A. and P. Guilford, Side effects of short-term 10,000-lux light therapy. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 293-294.
226. Brainard, G., D. Sherry, R. Skwerer, M. Wazler, K. Kelly, and N. Rosenthal, Effects of different wavelengths in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 1990; 20: 209-216.
227. Stewart, K., J. Gaddy, G. Byrne, S. Miller, and G. Brainard, Effects of green or white light for treatment of seasonal depression. *Psychiatry Res*, 1991; 38: 261-270.
228. Bielski, R., J. Mayor, and J. Rice, Phototherapy with broad spectrum white fluorescent light : A comparative study. *Psychiatry Res*, 1992; 43: 167-175.
229. Lam, R., A. Buchanan, J. Mador, M. Corral, and R. Remick, The effects of ultraviolet-A wavelengths in light therapy for seasonal depression. *J Affect Disord*, 1992; 24: 237-244.

230. Gallin, P., T. M, C. Remé, B. Rafferty, J. Terman, and R. Burde, Ophthalmologic examination of patients with seasonal affective disorder, before and after bright light therapy. *Am J Ophthalmol*, 1995; 119: 202-210.
231. Gorman, C., P. Wyse, and S. Demjen, Ophthalmological profile of 71 SAD patients: a significant correlation between myopia and SAD (Abstract). 1993; 5:8.
232. Remé, C., K. Grothmann, H. Kaase, and M. Terman, Bright light therapy in focus : lamp emission spectra and ocular safety. *Technology and Health Care*, 1996; 4: 403-413.
233. Oren, D., F. Rosenthal, N. Rosenthal, M. Waxler, and T. Wehr, Exposure to ultraviolet B radiation during phototherapy. *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 675-676.
234. Remé, C., F. Hafezi, K. Munz, and J. Reinboth, *Light damage to retina and pigment epithelium*, in *The retinal pigment epithelium : Current aspects of function and disease*, M. Marmor, Editor. 1996, Oxford University Press: New York.
235. Bynoe, L., L. Del Priore, and R. Hornbeck, Photosensitization of retinal pigment epithelium by protoporphyrin IX. *Arch Clin Exp Ophtalmol*, 1998; 236: 230-233.
236. Remé, C., A. Wenzel, and C. Grimm, Mechanisms of blue-light induced retinal degeneration and the potential relevance for age-related macular degeneation and inherited retinal diseases (Abstract). *Chronobiol Int*, 2003; 20: 1186-1187.
237. Terman, M., C. Remé, B. Rafferty, P. Gallin, and J. Terman, Bright light therapy for winter depression: potential ocular effects and theoretical implications. *Photochem Photobiol*, 1990; 51: 781-792.
238. Lam, R., E. Tam, C. Gorman, C.A. Blashko, R. Bowen, R. Morehouse, and G. Hasey, *Light treatment*, in *Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder*, R. Lam, Editor. 1999, Clinical & Academic Publishing.

239. Seggie, J., Lithium and the retina. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1988; 12: 241-253.
240. Terman, M. and J. Terman, Light therapy for seasonal and nonseasonal depression : Efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums*, 2005; 10: 647-663.
241. Rosenthal, N., *Winter blues-Revised edition*. 2006. New York: The Guilford Press.
242. Sack, R., A. Lewy, D. White, C. Singer, M. Fireman, and R. Vandiver, Morning vs evening light : treatment for winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47: 343-351.
243. Avery, D., A. Khan, S. Dager, S. Cohen, G. Cox, and D. Dunner, Morning or evening bright light treatment of winter depression? The significance of hypersomnia. *Biol Psychiatry*, 1991; 29: 117-126.
244. Terman, J., M. Terman, E. Lo, and T. Cooper, Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58: 69-75.
245. Terman, M., J. Terman, F. Quitkin, P. McGrath, J. Stewart, and B. Rafferty, Light therapy for seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, 1989; 2: 1-22.
246. Avery, D., A. Khan, S. Dager, S. Cohen, G. Cox, and D. Dunner, Is morning light exposure superior to evening light in treating seasonal affective disorder? *Psychopharm. Bull.*, 1990; 26: 521-524.
247. Rohan, K.J., K. Lindsey, K. Roecklein, and T. Lacy, Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 2004; 80: 273-283.

248. Putilov, A., B. Pinchasov, and E. Poljakova, Antidepressant effects of mono- and combined non-drug treatments for seasonal and non-seasonal depression. *Biol Rhythm Res*, 2005; 36: 405-421.
249. Terman, M., L. Amira, J. Terman, and D. Ross, Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry*, 1996; 153: 1423-1429.
250. Lam, R., Morning light therapy in winter depression : Predictors of response. *Acta Psychiatr Scand*, 1994; 89: 97-101.
251. Oren, D., F. Jacobsen, T. Wehr, C. Cameron, and N. Rosenthal, Predictors of response to phototherapy in seasonal affective disorder. *Compr Psychiatry*, 1992; 33: 111-114.
252. Stinson, D. and C. Thompson, Clinical experience with phototherapy. *J Affect Disord*, 1990; 18: 129-135.
253. Nagayama, H., M. Sasaki, S. Ichii, K. Hanada, M. Okawa, T. Ohta, Y. Asano, Y. Sugita, J. Yamazaki, and M. Kohsaka, Atypical depressive symptoms possibly predict responsiveness to phototherapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 1991; 23: 185-189.
254. Wehr, T. and N. Rosenthal, Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 829-839.
255. Sadun, A., J. Schaechter, and L. Smith, A retinohypothalamic pathway in man : Light mediation of circadian rhythms. *Brain Res*, 1984; 302: 371-377.
256. Ralph, M. and M. Lehman, Transplantation : a new tool in the analysis of the mammalian hypothesis circadian pacemaker. *Trends Neurosci*, 1991; 14: 362-366.
257. Moore, R. and N. Lenn, A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol*, 1972; 146: 1-14.

258. Klein, D. and R. Moore, Pineal N-Acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase : control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*, 1979; 174: 245-262.
259. Johnson, R., R. Moore, and L. Morin, Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions in the hamster retinohypothalamic tract. *Brain Res*, 1988; 460: 297-313.
260. Groos, G. and J. Meijer, Effects of illumination on suprachiasmatic nucleus electrical discharge. *Ann NY Acad Sci*, 1985; 453: 134-146.
261. Eglén, S., M. Raven, E. Tamrazian, and B. Reese, Dopaminergic amacrine cells in the inner nuclear layer and ganglion cell layer comprise a single functional retinal mosaic. *J Comp Neurol*, 2003; 466: 343-355.
262. Litzinger, T. and K. Del Rio-Tsonis, *Eye Anatomy*, in *Encyclopedia of life sciences*. 2002, Nature publishing group: London.
263. Risse, J.-F., *Exploration de la fonction visuelle : Applications au domaine sensoriel de l'oeil normal et en pathologie*. 1999. Paris: Masson.
264. Purves, D., G. Augustine, D. Fitzpatrick, L. Katz, A.-S. LaMantia, J. McNamara, and S. Williams, *La vision : l'oeil*, in *Neurosciences, 2e Éditions*, D. Boeck, Editor. 2003, Sinauer Associations: Paris.
265. Raviola, E. and N. Gilula, Gap junctions between photoreceptor cells in the vertebrate retina. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1973; 70: 1677-1681.
266. ERPI, C., *Être humain: Origines, anatomie, psychologie et culture*. Édition du Renouveau pédagogique ed. 2005. Canada.
267. Weiler, R., M. Pottek, S. He, and D. Vaney, Modulation of coupling between retinal horizontal cells by retinoic acid and endogenous dopamine. *Brain Research Reviews*, 2000; 32: 121-129.

268. Xin, D. and S. Bloomfield, Dark and light-induced changes in coupling between horizontal cells in mammalian retina. *J Comp Neurol*, 1999; 405: 75-87.
269. He, S., R. Weiler, and D. Vaney, Endogenous dopaminergic regulation of horizontal cell coupling in the mammalian retina. *J Comp Neurol*, 2000; 418: 33-40.
270. Djamgoz, M. and H.-J. Wagner, Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina. *Neurochem. Int.*, 1992; 20(2): 139-191.
271. Hecht, S., Rods, cones and the chemical basis of vision. *Physiol Rev*, 1937; 17: 239-290.
272. Moore, R., Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res*, 1996; 73: 125-130.
273. Iuvone, P., G. Avendano, B. Butler, and R. Adler, Cyclic AMP-dependent induction of serotonin N-acetyltransferase activity in photoreceptor-enriched cultures : characterization and inhibition by dopamine. *J Neurochem*, 1990; 55: 673-682.
274. Dubocovich, M., R. Lucas, and J. Takahashi, Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retinal. *Brain Res*, 1985; 335: 321-325.
275. Scher, J., E. Wankiewicz, G. Brown, and H. Fujieda, MT1 melatonin receptor in the human retina : Expression and localization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43: 889-897.
276. Wiechmann, A., X. Yang, S. Wu, and J. Hollyfield, Melatonin enhances horizontal cell sensitivity in salamander retina. *Brain Res*, 1988; 453: 377-380.
277. Peters, J. and V. Cassone, Melatonin regulates circadian electroretinogram rhythms in a dose- and time-dependent fashion. *J Pineal Res*, 2005; 38: 209-215.
278. Miranda-Anaya, M., P. Bartell, and M. Menaker, Circadian rhythm of iguana electroretinogram : The role of dopamine and melatonin. *J Biol Rhythms*, 2002; 17: 526-538.



279. Ribelayga, C., Y. Wang, and S. Mangel, Dopamine mediates circadian clock regulation of rod and cone input to fish retinal horizontal cells. *J Physiol*, 2002; 544: 801-816.
280. Abilio, V., F. Freitas, M. Dolnikoff, A. Castrucci, and R. Frussa-Filho, Effects of continuous exposure to light on behavioral dopaminergic supersensitivity. *Biol Psychiatry*, 1999; 45: 1622-1629.
281. Nir, I., R. Haque, and M. Iuvone, Diurnal metabolism of dopamine in the mouse retina. *Brain Res*, 2000; 870: 118-125.
282. Dong, C.-J. and J. McReynolds, Comparison of the effects of flickering and steady light on dopamine release and horizontal cell coupling in the mudpuppy retina. *J Neurophysiol*, 1992; 67(2): 364-372.
283. Zawilska, J., The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Acta Neurobiol Exp*, 1994; 54 (Suppl.): 47-56.
284. Wiechmann, A., D. Bok, and J. Horwitz, Localization of hydroxyindole-O-methyltransferase in the mammalian pineal gland and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985; 26: 253-265.
285. Tosini, G. and J. Dirden, Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett*, 2000; 286: 119-122.
286. Emser, W., R. Dechoux, M. Weiland, and A. Wirz-Justice, Melatonin decreases the amplitude of the b-wave of the human electroretinogram. *Experientia*, 1993; 49: 686-687.
287. Rufiange, M., M. Dumont, and P. Lachapelle, Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43: 2491-2499.

288. Gustincich, S., A. Feigenspan, D. Wu, L. Koopman, and R. Raviola, Control of dopamine release in the retina : a transgenic approach to neural networks. *Neuron*, 1997; 18: 723-736.
289. Witkovsky, P. and M. Shütte, The organization of dopaminergic neurons in vertebrate retinas. *Vis Neurosci*, 1991; 7: 113-124.
290. Dearry, A. and B. Burnside, Dopaminergic regulation of cone retinomotor movement in isolated teleost retinas : I. Induction of cone contraction is mediated by D2 receptors. *J Neurochem*, 1986; 46: 1006-1021.
291. Hillman, D., D. Lin, and B. Burnside, Evidence for D4 receptor regulation of retinomotor movement in isolated teleost cone inner - outer segments. *J Neurochem*, 1995; 64: 1326-1335.
292. Knapp, A. and J. Dowling, Dopamine enhances excitatory amino acid-gated conductances in cultured retinal horizontal cells. *Nature*, 1987; 325: 437-439.
293. Denis, P., J. Nordmann, P. Elena, and P. Lapalus, Autoradiographic localization of retinal dopaminergic receptors in man. *Neurosci. Lett.*, 1990; 116: 81-86.
294. McMahon, D. and M. Mattson, Horizontal cell electrical coupling in the giant danio : synaptic modulation by dopamine and synaptic maintenance by calcium. *Brain Res*, 1996; 718: 89-96.
295. Ribelayga, C., Y. Wang, and S. Manger, Dopamine mediates circadian clock regulation of rod and cone input to fish retinal horizontal cells. *J Physiol*, 2000; 544: 801-816.
296. Freedman, M., R. Lucas, B. Soni, M. von Schantz, M. Munoz, Z. David-Gray, and R. Foster, Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 1999; 284: 502-504.

297. Lucas, R., M. Freedman, M. Munoz, J. Garcia-Fernandez, and R. Foster, Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 1999; 284: 505-507.
298. Foster, R., I. Provencio, D. Hudson, S. Fiske, W. De Grip, and M. Menaker, Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol*, 1991; 169: 39-50.
299. Klerman, E., T. Shanahan, D. Brotman, D. Rimmer, J. Emens, J.r. Rizzo, and C. Czeisler, Photic resetting of the human circadian pacemaker in the absence of conscious vision. *J Biol Rhythms*, 2002; 17: 548-555.
300. Hannibal, J. and J. Fahrenkrug, Melanopsin: a novel photopigment involved in the photoentrainment of the brain's biological clock? *Ann Med*, 2002; 34: 401-407.
301. Van Gelder, R., Tales from the crypt(ochromes). *J Biol Rhythms*, 2002; 17: 110-120.
302. Berson, D., F. Dunn, and M. Takao, Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002; 295: 1070-1073.
303. Sekaran, S., R. Foster, R. Lucas, and M. Hankins, Calcium imaging reveals a network of intrinsically light-sensitive inner-retinal neurons. *Curr. Biol.*, 2003; 13: 1290-1298.
304. Moore, R., J. Speh, and J. Card, The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells. *J Comp Neurol*, 1995; 352: 351-366.
305. Roenneberg, T. and R. Foster, Twilight times: light and the circadian system. *Photochem Photobiol*, 1997; 66: 549-561.
306. von Schantz, M., I. Provencio, and R. Foster, Recent developments in circadian photoreception: more than meets the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: 1605-1607.

307. Hannibal, J., P. Hindersson, S. Knudsen, B. Georg, and J. Fahrenkrug, The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. *J Neurosci*, 2002; 22: RC191.
308. Gooley, J., J. Lu, T. Chou, T. Scammell, and C. Saper, Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat Neurosci*, 2001; 4: 1165.
309. Thapan, K., J. Arendt, and D. Skene, An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol*, 2001; 535: 261-267.
310. Brainard, G., J. Hanifin, J. Greeson, B. Byrne, G. Glickman, E. Gerner, and M. Rollag, Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 2001; 21: 6405-6412.
311. Provencio, I., I. Rodriguez, G. Jiang, W. Hayes, E. Moreira, and M. Rollag, A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*, 2000; 20: 600-605.
312. Provencio, I., M. Rollag, and A. Castrucci, Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature*, 2002; 415: 493.
313. Hattar, S., H.-W. Liao, M. Takao, D. Berson, and K.-W. Yau, Melanopsin-containing retinal ganglion cells : Architecture projections, and intrinsic. *Science*, 2002; 295: 1065-1071.
314. Panda, S., I. Provencio, D. Tu, S. Pires, M. Rollag, A. Castrucci, M. Pletcher, T. Sato, T. Wiltshire, M. Andahazy, S. Kay, R. Van Gelder, and J. Hogenesch, Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science*, 2003; 301: 525-527.

315. Hattar, S., R. Lucas, N. Mrosovsky, S. Thompson, R. Douglas, M. Hankins, J. Lem, M. Biel, F. Hofmann, R. Foster, and K. Yau, Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 2003; 424: 76-81.
316. Belenky, M., C. Smeraski, I. Provencio, P. Sollars, and G. Pickard, Melanopsin retinal ganglion cells receive bipolar and amacrine cell synapses. *J Comp Neurol*, 2003; 460: 380-393.
317. Hébert, M. and P. Lachapelle, Assessing retinal function with the electroretinogram. 2003?
318. Warner, R., J. Laugharne, M. Peet, L. Brown, and N. Rogers, Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia : a pilot study. *Biol. Psychiatry*, 1999; 45: 1138-1142.
319. Gerbaldo, H., G. Thaker, P. Tittel, J. Layne-Gedge, M. Moran, and L. Demisch, Abnormal electroretinography in schizophrenic patients with a history of sun gazing. *Neuropsychobiology*, 1992; 25(2): 99-101.
320. Cook, E., Autism : Review pf neurochemical investigation. *Synapse*, 1990; 6(3): 292-308.
321. Gottlob, I., E. Schneider, W. Heider, and W. Skrandies, Alteration of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987; 66: 349.
322. Katz, B., S. Rimmer, V. Iragui, and R. Katzman, The pattern electroretinogram in Alzheimer's disease. *J Clin Neurophysiol*, 1988; 5: 345.
323. Katz, B., S. Rimmer, V. Iragui, and R. Katzman, Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: Evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann Neurol*, 1989; 26: 221-225.

324. Trick, G., M. Barris, and M. Bickler-Bluth, Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*, 1989; 26: 226-231.
325. Fosser, N., A. Brusco, and H. Rios, Darkness induced neuroplastic changes in the serotonergic system of the chick retina. *Brain Res Dev Brain Res*, 2005; 160: 211-218.
326. Brown, K., The electroretinogram : Its components and their origins. *Vision Res*, 1968; 8: 633-677.
327. Naka, K. and W. Rushton, S-potentials from colour units in the retina of fish (cyprinidae). *J. Physiol.*, 1966; 185: 536-555.
328. Peachey, N., K. Alexander, G. Fishman, and D. Derlacki, Properties of the human cone system electroretinogram during light adaptation. *Appl. Optics*, 1989; 28: 1145-1150.
329. Hébert, M., P. Lachapelle, and M. Dumont, Reproducibility of electroretinograms recorded with DTL electrodes. *Doc Ophthalmol*, 1996; 91: 333-342.
330. Evans, L., N. Peachey, and A. Marcheses, Comparison of three methods of estimating the parameters of the Naka-Rushton equation. *Doc Ophthalmol*, 1993; 84: 19-30.
331. Fulton, A. and R. Hansen, The relationship of retinal sensitivity and rhodopsin in human infants. *Vision Res*, 1987; 27: 697-704.
332. Peachey, N., K. Alexander, D. Derlacki, and G. Fishman, Light adaptation, rods, and the human cone flicker ERG. *Vis Neurosci*, 1992; 8: 145-150.
333. Wali, N. and L. Leguire, The photopic hill : A new phenomenon of the light adapted electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 1992; 80: 335-342.

334. Filip, V. and B. J, Possible indications of dopaminergic blockade in man by electroretinography. *Int Pharmacopsychiatry*, 1978; 13: 151-154.
335. Fornaro, P., P. Castrogiovanni, M. Perossini, G. Placidi, and G. Cavallaci, Electroretinography (ERG) as a tool of investigation in human psychopharmacology : electroretinographic changes induced by a combination of carbi-dopa and levo-dopa. *Acta Neurol (Napoli)*, 1980; 35: 293-299.
336. Skrandies, W. and H. Wässle, Dopamine and serotonin in cat retina : electroretinography and histology. *Exp Brain Res*, 1988; 71: 231-240.
337. Schneider, E. and R. Zrenner, The effect of fluphenazine on rod-mediated retinal responses. *Doc Ophthalmol*, 1987; 65: 287-296.
338. Schneider, T. and R. Zrenner, Effects of D-1 and D-2 dopamine antagonists on ERG and optic nerve response of the cat. *Exp Eye Res.*, 1991; 52: 425-430.
339. Holopigian, K., L. Clewner, W. Seiple, and M. Kupersmith, The effects of dopamine blockade on the human flash electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 1994; 86: 1-10.
340. Jaffe, M., P. Levinson, R. Simmlichman, J. Coen, C. Karson, and F. deMonasterio, The effect of metoclopramide on the ganzfeld electroretinogram. *Vision Res*, 1987; 27: 1693-1700.
341. Kuponova, P. and S. Belcheva, Effects of haloperidol, methylergometrine and phentolamine on the frog ERG. *Experientia*, 1981; 37: 852-854.
342. Bartel, P., M. Blom, E. Robinson, C. van der Meyden, D. Sommers, and P. Becker, The effects of levodopa and haloperidol on flash and pattern ERGs and VEPs in normal humans. *Doc Ophthalmol*, 1990; 76: 55-64.
343. Gottlob, I., H. Weghaupt, and C. Vass, Effect of levodopa on the human luminance electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990; 31: 1252-1258.

344. Nozaki, S., M. Wakakura, and S. Ishikawa, Circadian rhythm of human electroretinogram. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 1983; 27: 346-352.
345. Porciatti, V., R. Alesci, P. Bagnoli, G. Signorini, and A. Raffaelli, Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 1989; 72: 93-100.
346. Pootanakit, K. and W. Brunner, Identification of 5-HT<sub>3A</sub> and 5-HT<sub>3B</sub> receptor subunits in mammalian retinae: potential pre-synaptic modulators of photoreceptors. *Brain Res*, 2001; 896: 77-85.
347. Castrogiovanni, P., A. Di Muro, I. Maremmani, M. Perossini, and D. Marazziti, Interaction between the serotonin and dopamine systems in humans : preliminary findings. *Brain Res*, 1989; 504: 123-131.
348. Hébert, M., S. Rosolen, C. Chalié, J. Saucet, F. Rigaudière, J.-. La Gargasson, P. Lachapelle, and K. Danilenko, Comparing the effect of an oral administration of melatonin on the electroretinogram (ERG) of humans and dogs. Meeting Abstract, 2004; Society for Research and Biological Rhythms: Whisler, BC.
349. Rufiange, M., S. Rousseau, O. Dembinska, and P. Lachapelle, Cone-dominated ERG luminance-response function: the Photopic Hill revisited. *Doc Ophthalmol*, 2002; 104: 231-248.
350. Sieving, P., K. Murayama, and F. Naarendorp, Push-pull model of the primate photopic electroretinogram : A role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci*, 1994; 11: 519-532.
351. Wright, M., J. Duffy, C. Guertin, C. Alves, M. Szatkowski, and R. Visconti, Developmental and diel changes in plasma thyroxine and plasma and ocular melatonin in the larval and juvenile bullfrog, *Rana catesbeiana*. *Gen Comp Endocrinol*, 2003; 130: 120-128.



352. Voultsios, A., D. Kennaway, and D. Dawson, Salivary melatonin as a circadian phase marker : Validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms*, 1997; 12: 457-466.
353. Tosini, G., Melatonin circadian rhythm in the retina of mammals. *Chronobiol Int*, 2000; 17: 599-612.
354. Niki, T., T. Hamada, M. Ohtmi, K. Sakamoto, S. Suzuki, K. Kako, Y. Hosoya, K. Horikawa, and N. Ishida, The localization of the site of arylalkylamine N-acetyltransferase circadian expression in the photoreceptor cells of mammalian retina. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 248: 115-120.
355. Tosini, G. and M. Menaker, The clock in the mouse retina : melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. *Brain Res*, 1998; 789: 221-228.
356. Tosini, G. and C. Fukuhara, Photic and circadian regulation of retinal melatonin in mammals. *J Neuroendocrinol*, 2003; 15: 364-369.
357. Savaskan, E., A. Wirz-Justice, G. Olivieri, M. Pache, K. Krauchi, L. Brydon, R. Jockers, F. Muller-Spahn, and P. Meyer, Distribution of melatonin MT1 receptor immunoreactivity in human retina. *J Histochem Cytochem*, 2002; 50: 519-526.
358. Scher, J., E. Wankiewicz, G. Brown, and H. Fujieda, All amacrine cells express the MT1 melatonin receptor in human and macaque retina. *Exp Eye Res.*, 2003; 77: 375-382.
359. Meyer, P., M. Pache, K. Loeffler, L. Brydon, R. Jockers, J. Flammers, A. Wirz-Justice, and E. Savaskan, Melatonin MT-1 receptor immunoreactivity in the human eye. *Br J Ophtalmol*, 2002; 86: 1053-1057.
360. Manglapus, M., H. Uchiyama, B. NF, and R. Barlow, Circadian rhythms of rod-cone dominance in the Japanese quail retina. *J Neurosci*, 1998; 18: 4775-4784.

361. Ribelayga, C., Y. Wang, and S. Mangel, A circadian clock in the fish retina regulates dopamine release via activation of melatonin receptors. *J. Physiol.*, 2003; 554: 467-482.
362. Macchi, M. and J. Bruce, Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*, 2004; 25: 177-195.
363. Comaish, I., C.P. Gorman, G. Brimlow, C. Barber, G. Orr, and N. Galloway, The effects of vigabatrin on electrophysiology and visual fields in epileptics : a controlled study with a discussion of possible mechanisms. *Doc Ophthalmol*, 2002; 104: 195-212.
364. Harding, G., K. Robertson, A. Edson, P. Barnes, and J. Wild, Visual electrophysiological effect of a GABA transaminase blocker. *Doc Ophthalmol*, 1999; 97: 179-188.
365. Hardus, P., W. Verduin, T. Berendschot, M. Kamermans, G. Postma, J. Stijlma, and C. van Veelen, The value of electrophysiology results in patients with epilepsy and vigabatrin associated visual field loss. *Acta Ophthalmol*, 2001; 79: 169-174.
366. Daneshvar, H., L. Racette, S. Coupland, P. Kertes, A. Guberman, and D. Zackon, Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1792-1798.
367. Krauss, G., M. Hohanson, and N. Miller, Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction : electroretinogram and ophthalmologic findings. *Am Acad Neurol*, 1998; 50: 614-618.
368. Miller, N., M. Johnson, S. Paul, C. Girkin, J. Perry, M. Endres, and G. Krauss, Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin. *Neurology*, 1999; 53: 2082-2087.

369. Van der torren, K., H. Graniewski-wijnands, and B. Polak, Visual field and electrophysiological abnormalities due to vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 2002; 104(181-188).
370. Pourcho, R., Neurotransmitters in the retina. *Curr. Eye Res.*, 1996; 15: 797-803.
371. Endicott, J., N. Andreasen, and R. Spitzer, *Family History-Research Diagnostic Criteria*, in *Biometrics Research, New York Psychiatric Institute*. 1975: New York.
372. Mannuzza, S., A. Fyer, J. Endicott, and D. Klein, *Family Informant Schedule and Criteria*, in *Anxiety Family Study Unit, New York State Psychiatric Institute*. 1985: New York.
373. Andreasen, N., J. Rice, J. Endicott, T. Reich, and W. Coryell, The family history approach to diagnosis : How useful is it? *Arch Gen Psychiatry*, 1986; 43: 421-429.
374. Allen, J., R. Lam, R. Remick, and A. Sadovnick, Depressive symptoms and family history in seasonal and nonseasonal mood disorders. *Am J Psychiatry*, 1993; 150: 443-448.
375. Hébert, M., Vaegan, and P. Lachapelle, Reproducibility of ERG responses obtained with the DTL electrode. *Vision Res*, 1999; 39: 1069-1070.
376. Speros, P. and J. Price, Oscillatory potentials. History, techniques and potential use in the evaluation of disturbances of retinal circulation. *Surv Ophthalmol*, 1981; 25: 237-252.
377. Wachtmeister, L., Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. 17, 1998: 485-521.
378. Dahl, K., D. Avery, A. Lewy, M. Savage, G. Brengelmann, L. Larsen, M. Vitiello, and P. Prinz, Dim light melatonin onset and circadian temperature during a constant routine in hypersomnic winter depression. *Acta Psychiatr Scand*, 1993; 88: 60-66.

379. Partonen, T., O. Vakkuri, C. Lamberg-Allardt, and J. Lönnqvist, Effects of bright light on sleepiness melatonin, and 25-hydroxyvitamin D3 in winter seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 1996; 39: 865-872.
380. Partonen, T., O. Vakkuri, and J. Lonqvist, Suppression of melatonin secretion by bright light in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 1997; 42: 509-513.
381. Winton, F., T. Corn, L. Huson, C. Franey, J. Arendt, and S. Checkley, Effects of light treatment upon mood and melatonin in patients with seasonal affective disorder. *Psychol Med.*, 1989; 19: 589-590.
382. Postolach, T., T. Hardin, F. Myers, E. Turner, L. Yi, R. Barnett, J. Matthews, and N. Rosenthal, Greater improvement in summer than with light treatment in winter in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 1614-1616.
383. Liu, R., T. Jolas, and G. Aghajanian, Serotonin 5-HT(2) receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Brain Res*, 2000; 873: 34-45.
384. Sandell, J., R. Masland, E. Raviola, and R. Dacheux, Connections of indoleamine-accumulating cells in the rabbit retina. *J Comp Neurol*, 1989; 283: 303-313.
385. Dowling, J., *Electroretinogram and glial responses*, in *The retina : an approachable part of the brain*. 1987, Cambridge, Mass. : Belknap Press of Harvard University Press. p. 165-186.
386. Masson, G., D. Mestre, and O. Blin, Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol*, 1993; 7(8): 449-463.
387. Bodis-Wollner, I., M. Marx, S. Mitra, P. Bobak, L. Mylin, and M. Yahr, Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain*, 1987; 110: 1675-1698.

388. Keri, S., Z. Janka, and G. Benedek, Early-stage vision and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 678-679.
389. Kéri, S., I. Kiss, O. Kelemen, G. Benedek, and Z. Janka, Anomalous visual experiences, negative symptoms, perceptual organization and the magnocellular pathway in schizophrenia: a shared construct? *Psychol Med.*, 2005; 35: 1-11.
390. Sheremata, S. and Y. Chen, Co-administration of atypical antipsychotics, and antidepressants disturbs contrast detection in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2004; 70: 81-89.
391. Chen, Y., D. Levey, S. Sheremata, and P. Holzman, Compromised late-stage motion processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2004; 55: 834-841.
392. Chen, Y., D. Levy, S. Sheremata, K. Nakayama, S. Matthyse, and P. Holzman, Effects of typical, atypical and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *Am J Psychiatry.*, 2003; 160: 1795-1801.
393. Szabo, Z., A. Antal, Z. Tokaji, J. Kalman, S. Keri, G. Benedek, and Z. Janka, Light therapy increases visual contrast sensitivity in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 2004; 126: 15-21.
394. Matthews, K., D. Christmas, J. Swan, and E. Sorrell, Animal models of depression : Navigating through the clinical fog. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005; 29: 503-513.
395. Pryce, C., D. Rüedi-Bettschen, A. Dettling, A. Weston, H. Russig, B. Gerger, and J. Feldon, Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates : Potential animal models in depression research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005; 29: 649-674.
396. Henn, F. and B. Vollmayr, Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains. *Neuroscienc and Biobehavioral Reviews*, 2005; 29: 799-804.

397. Frazer, A. and D. Morilak, What should animal models of depression model? *Neuroscienc and Biobehavioral Reviews*, 2005; 29: 515-523.
398. Zucker, I., Seasonal affective disorders : Animal Models. *J Biol Rhythms*, 1988; 3: 209-223.
399. Hallonquist, J. and N. Mrosovsky, Ironies of animal modelling. *Nature*, 1987; 329: 18-19.
400. Williams, J., M. Link, N. Rosenthal, L. Amira, and M. Terman, *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression rating scale-seasonal affective disorder version (SIGH-SAD) (revised edn)*. 1994. Psychiatric Institute, New York: New York State.
401. First, M., R. Spitzer, M. Gibbon, and J. Williams, *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID - Clinician Version)*, in *New York State Psychiatric Institute Biometrics Research Department*. 1995: New York.
402. Lecrubier, Y., E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L. Bonora, and J. Lépine, *Mini International Neurosychiatric Interview (MINI)*, in *French Version 5.0.0, DSM-IV*. 1998: Paris, France.
403. Rohan, K., S. Sigmon, and D. Dorhofer, Cognitive-behavioral factors in seasonal affective disorder. *J Consult Clin Psychol*, 2003; 71(1): 22-30.
404. Rohan, K., S. Sigmon, D. Dorhofer, and N. Boulard, Cognitive and psychophysiological correlates of subsyndromal seasonal affective disorder. *Cognit Ther Res*, 2004; 28(1): 39-56.
405. Rosenthal, N., Syndrome triad in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 1402.
406. Swedo, S., A. Allen, C. Glod, C. Clark, M. Teicher, D. Richter, C. Hoffman, S. Hamburger, S. Dow, C. Brown, and N. Rosenthal, A controlled trial of light therapy

- for the treatment of pediatric seasonal affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 816-821.
407. Sonis, W., A. Yellin, B. Garfinkel, and H. Hoberman, The antidepressant effect of light in seasonal affective disorder of childhood and adolescence. *Psychopharmacol Bull*, 1987; 23: 360-363.
408. Amons, P., J. Kooij, P. Haffmans, T. Hoffman, and E. Hoencamp, Seasonality of mood disorders in adults with lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Affect Disord*, 2006; 91: 251-255.
409. Levitan, R., U. Jain, and M. Katzman, Seasonal affective symptoms in adults with residual attention-deficit hyperactivity disorder. *Compr Psychiatry*, 1999; 40: 261-267.
410. Szatmari, P., D. Offrod, and M. Boyle, Ontario child health study : prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry*, 1989; 30: 219-230.

## **Annexes 1**

Questionnaires diagnostiques utilisés pour le troisième article



**GUIDE D'ENTREVUE STRUCTURÉE POUR  
ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE LA DÉPRESSION  
D'HAMILTON (HDRS)  
(Version SIGH-SAD 2002)**

**Question initiale: J'aimerais vous poser quelques questions au sujet de la semaine dernière. Comment vous êtes-vous senti depuis (jour de la semaine ) passé ?**

**Question 1  
(H1)**

**Comment était votre humeur au cours de la semaine dernière (comparativement à lorsque vous vous sentez bien) ?**

Vous êtes-vous senti abattu ou déprimé?

Triste ? Désespéré ? Sans recours? Peu estimé?

Au cours de la dernière semaine, combien de fois vous êtes-vous senti \_\_\_\_\_ (humeur) ?  
Chaque jour ? Pendant toute la journée ?

Vous est-il arrivé de pleurer ?

Depuis combien de temps vous sentez vous comme ça ?

**Question 2  
(H2)**

**Avez-vous travaillé cette semaine (à la maison ou à l'extérieur)?**

Si non : pourquoi?

Si travail : Avez-vous été capable d'en faire autant (travail) qu'à l'habitude (lorsque vous vous sentez bien)?

Comment avez-vous passé votre temps

la semaine dernière (lorsque non au

travail) ?

Vous êtes-vous intéressé aux choses que vous faisiez ou aviez-vous l'impression de devoir vous forcer pour faire ces choses ?

Avez-vous arrêté de faire quelque chose que vous aviez l'habitude de faire ?

Si oui : pourquoi?

Y a-t-il quelque chose que vous attendez avec impatience (hâte)?

**Troubles de l'humeur**

- 0 = Aucun.
- 1 = États d'âme ne ressortent qu'à l'interrogatoire.
- 2 = États d'âme exprimés spontanément verbalement.
- 3 = États d'âme communiqués non verbalement, i.e. par expression faciale et corporelle, par la voix et une tendance à pleurer.
- 4 = Patient ne signale pratiquement que ses états d'âme dans sa communication spontanée et non verbale.

**Travail et activité**

- 0 = Pas de difficulté.
- 1 = Pensées et sentiments d'incapacité, de fatigue ou de faiblesse quant aux activités, travail ou passe-temps.
- 2 = Perte d'intérêt pour les activités; passe-temps ou travail soit signalée directement par le patient ou indirectement par ses impatiences, son indécision et ses hésitations (sent qu'il doit se pousser au travail ou à faire des activités).
- 3 = Diminution du temps réel passé à des activités ou diminution de la productivité. À l'hôpital, donner un 3 si le patient ne passe pas au moins trois heures par jour à une activité (travail ou passe-temps) autre que les corvées du département.
- 4 = A arrêté de travailler en raison de sa maladie. À l'hôpital, donner un 4 si le patient n'accomplit rien d'autre que les corvées du département, ou si le patient est incapable de s'acquitter des corvées du département sans aide.

**Question 3  
(A1)**

**Durant la semaine dernière, avez-vous passé moins de temps avec des personnes, ou à parler avec des gens que lorsque vous vous sentez bien ?**

Si oui : Vous êtes-vous simplement senti moins intéressé à socialiser ou avez-vous vraiment passé moins de temps à socialiser ? Avez-vous été moins sociable avec votre famille ? vos collègues de travail ? Ce changement est-il significatif pour vous ?

Si non : Vous êtes-vous senti moins intéressé à socialiser avec les autres même si vous pensez que vous continuez à le faire ?

**Question 4  
(H3)**

**À quel niveau était votre intérêt pour la sexualité cette semaine par rapport à ce qui est normal pour vous ? (Je ne parle pas de votre activité sexuelle, mais de votre intérêt pour la sexualité, comment vous y pensez)**

Cet intérêt a-t-il subi une modification (par rapport à avant la dépression) ?

Est-ce quelque chose à laquelle vous pensez beaucoup ?

Si non : est-ce habituel pour vous comparativement à d'habitude (un peu moins ou beaucoup moins)

**Question 5  
(H4)**

**Comment était votre appétit cette semaine (comparativement à votre appétit habituel) ?**

Est-ce que vous vous êtes forcé à manger ?

Est-ce que les autres ont dû vous encourager fortement à manger ? (Avez-vous sauté des repas ?)

Avez-vous des troubles gastriques ou intestinaux ? (Avez-vous pris des médicaments pour traiter ces troubles ?)

**Question 6  
(H5)**

**Avez-vous perdu du poids depuis que vous vous sentez déprimé ?**

Si oui : Avez-vous perdu du poids cette semaine ? (Est-ce parce que vous vous sentez déprimé ?) Combien de livres avez-vous perdu ?

**En cas de doute** : Avez-vous l'impression que vous flottez plus qu'avant dans vos vêtements ?

**Isolement social**

- 0 = Interagit avec d'autres personnes comme d'habitude.
- 1 = Moins d'intérêt à socialiser avec d'autres, mais continue à le faire.
- 2 = Interagit moins avec les autres personnes dans des situations (optionnelles) sociales.
- 3 = Interagit moins avec les autres personnes dans des situations familiales ou au travail (i.e. où c'est nécessaire).
- 4 = Isolation marquée des autres dans des situations familiales ou au travail.

**Symptômes génitiaux**

- 0 = Aucun
- 1 = Léger
- 2 = Sévère

**Symptômes Somatiques – Gastro-Intestinaux**

- 0 = Aucun.
- 1 = Perte d'appétit mais s'alimente sans encouragement du personnel ou de la famille.
- 2 = Difficulté à s'alimenter sans être poussé par le personnel. Demande ou requiert des laxatifs ou des médicaments pour l'intestin ou des médicaments pour ses symptômes gastro-intestinaux.

**Perte de poids**

- 0 = Pas de perte de poids.
- 1 = Perte de poids probable, attribuable à la dépression actuelle
- 2 = Perte de poids certaine (selon le patient) et attribuable à la dépression

**Si poids évalué**

- x = Moins qu'une livre dans la semaine
- x = Plus qu'une livre dans la semaine
- x = Plus que 2 livres dans la semaine

**Question 7  
(A2)****Avez-vous pris du poids cette semaine?**

Si oui : Est-ce parce que vous vous sentiez déprimé ?  
Combien de livres avez-vous pris ?

**Gain de poids**

- 0 = Pas de gain de poids.  
1 = Gain de poids probable, attribuable à la dépression actuelle  
2 = Gain de poids certain (selon le patient) et attribuable à la dépression

**Question 8  
(A3)****Cette semaine, est-ce que votre appétit était plus grand que lorsque vous vous sentez bien ?**

Si oui : Voulez-vous manger un peu plus, sensiblement plus ou beaucoup plus que d'habitude ?

**Augmentation de l'appétit**

- 0 = Aucune augmentation de l'appétit.  
1 = Veut manger un peu plus que d'habitude.  
2 = Veut manger sensiblement plus que d'habitude.  
3 = Veut manger beaucoup plus que d'habitude.

**Question 9  
(A4)****Cette semaine, avez-vous vraiment mangé plus que lorsque vous vous sentez bien ?**

Si oui : un peu plus, sensiblement plus ou beaucoup plus que lorsque vous vous sentez bien ?

**Augmentation de la quantité de nourriture**

- 0 = Ne mange pas plus que d'habitude.  
1 = Mange un peu plus que d'habitude.  
2 = Mange sensiblement plus que d'habitude  
3 = Mange beaucoup plus que d'habitude.

**Cette semaine, avez-vous eu envie ou avez-vous mangé plus de féculents ou de sucreries ?**

Si oui : Est-ce surtout des féculents ou des sucreries ?

Qu'est-ce que vous aviez spécifiquement le goût de manger ?

Encercler un  
ou les deux : Surtout Féculents Surtout Sucre

Encercler un  
ou les deux : Envie Consommation

Avez-vous consommé plus de féculents ou de sucreries ou avez-vous eu seulement le goût d'en manger ?

Moment de consommation ou d'envie

x = Vient et part à différents moments

x = Habituellement le matin

x = Habituellement en après-midi ou soirée

x = Presque tout le temps

Ne pas calculer dans score total

Cette envie ou cette consommation arrive-t-elle habituellement à un moment précis dans la journée ? \_\_\_\_h

**Question 10  
(A5)**

Avez-vous mangé ou envie de manger plus de féculents ou de sucreries que lorsque vous vous sentez bien ? vraiment plus ou était-ce une envie irrésistible ?

**Envie d'hydrates de carbones**

- 0 = Aucun changement dans les préférences de nourriture ou dans la consommation.  
1 = Envies ou consommation de plus d'hydrates de carbones (amidon ou sucre) qu'avant.  
2 = Envies ou consommation de beaucoup plus de d'hydrates de carbones qu'avant.  
3 = Envies ou consommation irrésistible de sucreries ou d'amidons.

- Question 11 (H6)**
- Je vais maintenant vous poser des questions concernant votre sommeil au cours de la semaine passée.**
- Avez-vous eu de la difficulté à vous endormir après vous être couché ?**  
Aussitôt au lit, combien de temps vous a-t-il fallu avant de vous endormir ?
- Au cours de la semaine dernière, combien de soirs avez-vous eu du mal à vous endormir ?
- Question 12 (H7)**
- Toujours la semaine dernière, vous est-il arrivé de vous réveiller en pleine nuit ?**  
Si oui : vous êtes-vous levé ?  
Qu'avez-vous fait ? (simplement aller aux toilettes)
- Quand vous retournez au lit, étiez-vous capable de vous rendormir immédiatement ?  
Avez-vous eu la sensation que votre sommeil était agité ou perturbé au cours de certaines nuits ?
- Question 13 (H8)**
- Durant la semaine dernière, à quelle heure vous êtes-vous réveillé le matin (sans vous rendormir ensuite)? \_\_\_\_\_h**
- Si très tôt : est-ce à cause d'un réveil-matin ou vous réveillez-vous spontanément ?  
À quelle heure vous réveillez-vous habituellement (c'est-à-dire quand vous n'êtes pas déprimé) ?
- Question 14 (A6)**
- La semaine passée, avez-vous dormi davantage que d'habitude ?**  
À quelle heure vous êtes-vous endormi ? \_\_\_\_\_h  
**Avez-vous fait des siestes durant la journée? Combien ? \_\_\_\_\_**
- Avez-vous dormi à des heures différentes durant la fin de semaine ? Ce qui signifie que durant la dernière semaine, vous avez dormi environ \_\_\_\_\_ hres par jour tout inclus ? (confirmation)**
- Combien d'heures dormez-vous habituellement lorsque vous vous sentez bien ?
- Insomnie initiale**  
0 = Pas de difficulté à s'endormir.  
1 = Se plaint de difficulté occasionnelle à s'endormir, i.e. plus de ½ heure  
2 = Se plaint de difficulté à s'endormir tous les soirs.
- Insomnie moyenne**  
0 = Pas de difficulté.  
1 = Patient se plaint d'être agité et perturbé au cours de la nuit.  
2 = Se réveille au cours de la nuit – tout lever du lit se mérite 2 points (sauf pour aller aux toilettes).
- Insomnie tardive**  
0 = Pas de difficulté.  
1 = Se réveille aux petites heures du matin mais se rendort.  
2 = Incapable de se rendormir s'il sort du lit.
- Hypersomnie**  
0 = Pas d'augmentation de la longueur du sommeil.  
1 = Augmentation d'au moins 1 heure de sommeil.  
2 = Augmentation 2+ heures.  
3 = Augmentation 3+ heures.  
4 = Augmentation 4+ heures.
- \_\_\_\_\_hres (si incapable de déterminer mettre 8 heures)

**Question 15****Durant la semaine dernière, avez-vous eu de la difficulté à vous réveiller ?**

Aviez-vous à dépendre d'un réveil-matin ?  
Combien de temps cela vous prenait-il pour vous sentir complètement réveillé ?

Vous sentiez-vous reposé ou endormi une fois que vous étiez debout ?

Était-ce difficile de vous sortir du lit ?

Ignoriez-vous le réveil-matin et retourniez à votre sommeil ?

Et les fins de semaine ?

**Difficulté à se réveiller (incluant fds)**

- x = Pas de difficulté
- x = A besoin d'une alarme pour se réveiller. Se sent très éveillé dans les 30 min.
- x = Se sent endormi au moins 30 min. après l'alarme
- x = Requiert un effort majeur pour se lever du lit, se sent endormi au moins 3hres après l'alarme
- x = Retombe souvent endormi après l'alarme, se sent endormi au moins 5hres après l'alarme.

Heure de l'alarme : \_\_\_\_\_ AM/PM

Ne pas compter ce score dans l'échelle totale.

**Question 16 (H9)****Avez-vous eu suffisamment d'énergie au cours de la dernière semaine écoulée ?**

Si baisse d'énergie : Vous êtes-vous senti fatigué ? Comment c'était ?

Avez-vous ressenti des lourdeurs dans les membres, le dos ou la tête ?

**Symptômes somatiques généraux**

- 0 = Aucun
- 1 = Lourdeur dans les membres, le dos, la tête. Lombalgie, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 = Tout symptôme évident se mérite un 2.

**Question 17 (A7)**

Si en accord avec les items précédents :  
**Combien de temps vous sentez-vous fatigué ?**

Chaque jour ?

Toute la journée ou une partie ?

Très fatigué, ou juste un peu ?

**Fatiguabilité**

- 0 = Ne se sent pas plus fatigué que d'habitude.
- 1 = Se sent plus fatigué que d'habitude, mais les fonctions ne sont pas significativement atteintes, moins fréquent qu'en (2).
- 2 = Plus fatigué que d'habitude; au moins une heure par jour, au moins trois jours par semaine.
- 3 = Fatigué la plupart du temps presque tous les jours.
- 4 = Fatigué presque tout le temps.

**Question 18 (H10)****Vous êtes-vous senti particulièrement critique vis-à-vis de vous-même au cours de la semaine, en ayant l'impression de faire tout de travers ou de laisser tomber les autres ?**

Si oui : Quelles ont été vos pensées ?

Vous êtes-vous senti coupable d'avoir fait ou de ne pas avoir fait quelque chose ?  
Même pour des événements lointains ?

Avez-vous pensé que vous étiez en quelque sorte la cause de votre propre dépression ?

**Sentiment de culpabilité**

- 0 = Aucun.
- 1 = S'auto-réprimande, pense qu'il a laissé tomber les gens.
- 2 = Idées de culpabilité ou ruminations sur les erreurs passées ou les actions condamnables.
- 3 = Maladie actuelle est une punition. Sentiment de culpabilité.
- 4 = Entend des voix accusatrices ou dénonciatrices et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

Avez-vous le sentiment que votre maladie est une punition ?

**Question 19  
(H11)**

**Au cours de la semaine écoulée, vous est-il arrivé de penser que la vie ne valait pas la peine d'être vécue?**

Si oui : Avez-vous déjà pensé que vous préféreriez être mort ? Avez-vous pensé vous faire du mal ou vous donner la mort?

Si oui : à quoi avez-vous pensé exactement? Avez-vous fait quelque chose pour vous faire du mal ?

**Question 20  
(H12)**

**Vous êtes-vous senti particulièrement tendu ou irritable au cours de cette dernière semaine?**

Si oui : Est-ce plus accentué que lorsque vous ne vous sentez pas déprimé ?

Vous êtes-vous senti obstineux ou plus impatient qu'à l'habitude ?

Vous êtes-vous inquiété d'une multitude de petits détails qui ne vous auraient pas inquiété en temps normal ?

Si oui : Comme quoi par exemple ?

**Question 21  
(H13)**

**Au cours de la dernière semaine, avez-vous ressenti l'un des symptômes physiques suivants associés à l'anxiété?**

Je vais vous lire une liste lentement et arrêtez-moi seulement si vous avez ressenti ces symptômes.

Bouche sèche, indigestion, gaz, diarrhée, crampes d'estomac, vomissement, palpitations cardiaques, maux de tête, difficulté à respirer, soupir excessif, uriner plus souvent qu'à l'habitude, transpirer ?

Avez-vous ressenti ces symptômes seulement lorsque vous vous sentiez déprimé ou triste ?

Si oui : À quel point ces symptômes vous ont-ils gêné au cours de la dernière semaine ? Ont-ils été très intenses ? Les avez-vous ressentis souvent ? À quelle fréquence ?

Avez-vous une maladie physique ou prenez-vous une médication qui aurait pu causer ces symptômes ?

**Suicide**

- 0 = Absent.
- 1 = Sent que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 = Souhaiterait mourir de n'importe quelle façon.
- 3 = Idées ou gestes suicidaires.
- 4 = Tentative de suicide (toute tentative sérieuse se mérite 4 points).

**Anxiété psychique**

- 0 = Aucune difficulté.
- 1 = Tension et irritabilité subjective.
- 2 = Se préoccupe de petits problèmes anodins.
- 3 = Attitude craintive apparente dans le visage et l'élocution.
- 4 = Peurs exprimés sans interrogation.

**Anxiété somatique**

Gastro-intestinaux : Bouche sèche, indigestion, gaz, diarrhée, crampes d'estomac, vomissement

Cardio : palpitations cardiaques, maux de tête, difficulté à respirer, soupir excessif, uriner plus souvent qu'à l'habitude, transpirer

- 0 = Absent.
- 1 = Légère.
- 2 = Modérée.
- 3 = Grave.
- 4 = Invalidante.

**Question 22  
(H14)**

**Au cours de la semaine écoulée, vos pensées se sont elles souvent centrées sur votre santé physique ou sur la façon dont votre corps fonctionne (par rapport à votre état d'esprit habituel) ?**

Vous êtes-vous inquiété beaucoup sur la possibilité de devenir physiquement malade? En avez-vous été vraiment préoccupé ?

Vous plaignez-vous souvent de votre état physique ?

Vous est-il arrivé de demander de l'aide pour des choses que vous auriez pu faire vous-même ?

Si oui : quoi par exemple ? Combien de fois est-ce arrivé?

**Hypochondrie**

- 0 = Absente
- 1 = Préoccupation de son corps.
- 2 = Préoccupation de son état de santé.
- 3 = Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
- 4 = Hypochondrie délirante.

**Question 23  
(H15)**

Aucune question nécessaire, l'évaluation sera fondée sur l'observation au cours de l'entretien

**Compréhension**

- 0 = Reconnaît être déprimé et malade.
- 1 = Reconnaît être malade, mais en attribue la cause à une mauvaise alimentation, au climat, à la charge de travail, aux virus, au besoin de repos, etc.
- 2 = Ne reconnaît pas du tout être malade.

**Question 24  
(H16)**

Aucune question nécessaire, l'évaluation sera fondée sur l'observation au cours de l'entretien

**Ralentissement**

- 0 = Élocution et pensées normales.
- 1 = Léger ralentissement à l'entrevue.
- 2 = Ralentissement évident à l'entrevue.
- 3 = Entrevue difficile.
- 4 = Stupeur complète.

**Question 25  
(H17)**

Aucune question nécessaire, l'évaluation sera fondée sur l'observation au cours de l'entretien

**Agitation**

- 0 = Aucune.
- 1 = Bouge constamment.
- 2 = « Joue » avec ses mains, cheveux, etc.
- 3 = Se déplace, ne peut demeurer assis.
- 4 = Se tord les mains, se ronge les ongles, se tire les cheveux, se mord les lèvres.

**Total des 17 items HDRS :  
(H1 à H17)**

\_\_\_\_\_

**Question 26  
(H18)**

**Durant la dernière semaine, dans les premières heures après vous être réveillé, vous sentez-vous mieux, pire ou de la même manière qu'avant vous être couché?**

Si variation : De quelle manière vous sentez-vous pire que (le matin ou le soir) ?  
Si pas certain : un peu ou beaucoup ?

**Variation diurne Type A**

Symptômes pire après le réveil ou avant de se coucher

x = Pas de variation ou pas déprimé présentement

x = Pire après le réveil

x = Pire avant d'aller se coucher

Ne pas inclure dans l'échelle totale

**Sévérité de la variation :**

0 = Aucune

1 = Légère

2 = Sévère

**Question 27  
(A8)**

**Cette semaine, avez-vous régulièrement ressenti un creux dans votre énergie ou votre humeur en après-midi ou le soir?** (Par creux, je veux dire qu'après celui-ci, vous avez eu un regain d'énergie et que c'était temporaire.)

Si oui : Est-ce surtout une baisse d'énergie ou d'humeur?

Est-ce que arrivé à chaque jour ? À quelle heure cette baisse arrive habituellement ?  
\_\_\_\_\_ heure

À quel moment cela prend fin ?

De quelle intensité est-ce cette baisse, diriez-vous légère, modérée ou sévère ?

**Diurne inverse** (effondrement en pm)

0 = Absent.

1 = Oui, d'intensité légère.

2 = Oui, d'intensité moyenne.

3 = Oui, d'intensité grave.

**Baisse énergie Baisse humeur**

**Question 28  
(H19)**

**Dans la dernière semaine, avez-vous eu soudainement la sensation que tout était irréel, ou que vous étiez comme dans un rêve, ou que vous étiez coupé étrangement des autres gens ?**

Si oui : Racontez-moi. Combien de fois cette semaine, vous êtes-il arrivé de ressentir ce phénomène ?

**Dépersonnalisation et perte de contact avec la réalité?**

0 = Absent.

1 = Léger.

2 = Modéré.

3 = Grave.

4 = Invalidant.

**Question 29  
(H20)**

**La semaine passée, avez-vous pensé que quelqu'un essayait de vous faire du mal ou de vous faire la vie dure ?**

Avez-vous eu l'impression que les gens parlaient dans votre dos ?

Si oui : Racontez-moi.

**Symptômes paranoïdes**

0 = Aucun.

1 = Soupçonneux.

2 = Idées de référence.

3 = Délire de référence et de persécution.

**Question 30  
(H21)**

**La semaine passée, est-ce que vous avez fait des choses à maintes reprises comme vérifier si la porte était barrée plusieurs fois, ou laver vos mains?**

Si oui : Pouvez-vous me donner un exemple?

Avez-vous des pensées qui ne faisaient aucun sens pour vous, mais qui revenaient sans cesse dans votre esprit ?

Si oui : Pouvez-vous me donner un exemple ?

**Symptômes obsessionnels et compulsifs**

0 = Aucun.

1 = Légers.

2 = Graves.



**Total des 21 items HDRS :** \_\_\_\_\_  
**(H1 à H21)**

**Total des 8 items atypiques :** \_\_\_\_\_  
**(A1 à A8)**

**Total des 29 items SIGH-SAD :** \_\_\_\_\_

**Score balance atypique :**  
**(8 items atypiques divisé par**  
**29 items SIGH-SAD, multiplié par 100) \_\_\_\_\_**

## QUESTIONNAIRE DE SAISONNALITÉ

[TRADUCTION FRANÇAISE DU « SEASONAL ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (SPAQ) ]

NOM: \_\_\_\_\_

Date : a\_ \_ \_ \_ / m\_ \_ / j\_ \_

NI: \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Date de naissance : a\_ \_ \_ \_ / m\_ \_ / j\_ \_ Sexe : \_\_\_\_ Poids : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_

Occupation : \_\_\_\_\_

Lieu de naissance : Ville : \_\_\_\_\_ Pays : \_\_\_\_\_

Depuis combien d'années vivez-vous dans la présente région climatique : \_\_\_\_\_

Pratiquez-vous des activités extérieures durant l'été et/ou l'hiver? Lesquelles, et combien d'heures par semaine ou de fois par saison? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

.....  
L'objectif de ce questionnaire est de voir comment votre humeur et votre comportement changent avec le temps. Veuillez répondre à toutes les questions en faisant une croix dans l'espace approprié. Nous sommes intéressés par  votre propre expérience  et non par celle d'autres personnes que vous auriez pu observer.

### 1. Jusqu'à quel point les aspects suivants changent-ils avec les saisons :

	Aucun changement	Changement léger	Changement modéré	Changement marqué	Changement extrêmement marqué
A. Durée du sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Activités sociales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Humeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Poids	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Niveau d'énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Pour les questions suivantes cochez tous les mois appropriés. La réponse peut impliquer un seul ou plusieurs mois, consécutifs ou non.

**À quel moment de l'année...**

Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre	Il n'y a pas de mois particulier sur une base régulière
---------	---------	------	-------	-----	------	---------	------	-----------	---------	----------	----------	---

- A. Vous vous sentez le mieux
- B. Vous gagnez le plus de poids
- C. Vous socialisez le plus
- D. Vous dormez le moins
- E. Vous mangez le plus
- F. Vous perdez le plus de poids
- G. Vous socialisez le moins
- H. Vous vous sentez le moins bien
- I. Vous mangez le moins
- J. Vous dormez le plus

**3. En utilisant l'échelle ci-dessous indiquez comment ces différents changements de température vous font sentir (un crochet seulement pour chacune des questions)**

- 3 = Détérioré de façon marquée votre humeur ou vous vous sentez très au ralenti
- 2 = Détérioré modérément votre humeur ou vous vous sentez modérément au ralenti
- 1 = Détérioré un peu votre humeur ou vous vous sentez un peu au ralenti
- 0 = Aucun effet
- +1 = Améliore un peu votre humeur ou votre niveau d'énergie
- +2 = Améliore modérément votre humeur ou votre niveau d'énergie
- +3 = Améliore de façon marquée votre humeur ou votre niveau d'énergie

-3      -2      -1      0      +1      +2      +3      Je ne  
sais pas

- A. Température froide
- B. Température chaude
- C. Température humide
- D. Journées ensoleillées
- E. Température sèche

- F. Journées nuageuses
- G. Journées de longue clarté
- H. Journées avec un niveau élevé de pollen
- I. Journées brumeuses
- J. Journées de courte clarté

4. Votre poids varie de combien durant l'année?

- 0 à 3 livres
- 4 à 7 livres
- 8 à 11 livres
- 12 à 15 livres
- 16 à 19 livres
- plus de 20 livres

5. De façon approximative combien d'heures par 24 heures(en incluant les siestes) dormez-vous durant chacune des saisons?

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	>15
Hiver (21 déc.-20 mars)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Printemps (21 mars- 20 juin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Été (21 juin- 20 sept.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Automne (21 sept.- 20 déc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Avez-vous remarqué un changement dans vos préférences alimentaires avec les différentes saisons?

Non  Oui; si oui spécifier s.v.p. : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

7. Votre occupation varie-t-elle selon la période de l'année?

Non  Oui; si oui spécifier s.v.p. : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**8. Si votre occupation varie au cours de l'année, est-ce que ces changements vous amènent à modifier vos habitudes de sommeil, alimentaires, activités sociales?**

Non  Oui; si oui spécifier s.v.p. : \_\_\_\_\_

---

---

**9. Si vous ressentez des changements dans votre humeur ou votre comportement avec les saisons, avez-vous l'impression que ces changements vous causent un problème?**

Non  Oui

Si oui ce problème est-il :

Léger

Modéré

Marqué

Sévère

M'empêche de fonctionner

**MERCI DE VOTRE COLLABORATION!**



Date: \_\_\_\_\_

année / mois / jour

Nom \_\_\_\_\_ Situation de famille  marié(e)  vivant maritalement  
 divorcé(e)  veuf(ve)  
 séparé(e)  célibataire

Âge \_\_\_\_\_ Sexe  M  F Profession \_\_\_\_\_ Niveau d'études \_\_\_\_\_

**Consigne:** Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe n° 16 (modifications dans les habitudes de sommeil) et le groupe n° 18 (modifications de l'appétit).

<p><b>1 Tristesse</b></p> <p>0 Je ne me sens pas triste.            1 Je me sens très souvent triste.            2 Je suis tout le temps triste.            3 Je suis si triste ou si malheureux(se), que ce n'est pas supportable.</p> <p><b>2 Pessimisme</b></p> <p>0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.            1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.            2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.            3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.</p> <p><b>3 Échecs dans le passé</b></p> <p>0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).            1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.            2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.            3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.</p> <p><b>4 Perte de plaisir</b></p> <p>0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.            1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.            2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.            3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.</p>	<p><b>5 Sentiments de culpabilité</b></p> <p>0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.            1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.            2 Je me sens coupable la plupart du temps.            3 Je me sens tout le temps coupable.</p> <p><b>6 Sentiment d'être puni(e)</b></p> <p>0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).            1 Je sens que je pourrais être puni(e).            2 Je m'attends à être puni(e).            3 J'ai le sentiment d'être puni(e).</p> <p><b>7 Sentiments négatifs envers soi-même</b></p> <p>0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.            1 J'ai perdu confiance en moi.            2 Je suis déçu(e) par moi-même.            3 Je ne m'aime pas du tout.</p> <p><b>8 Attitude critique envers soi</b></p> <p>0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.            1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.            2 Je me reproche tous mes défauts.            3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.</p> <p><b>9 Pensées ou désirs de suicide</b></p> <p>0 Je ne pense pas du tout à me suicider.            1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.            2 J'aimerais me suicider.            3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.</p>
---	--

Sous-total, page 1

Verso

**10 Pleurs**

- 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
- 1 Je pleure plus qu'avant.
- 2 Je pleure pour la moindre petite chose.
- 3 Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.

**11 Agitation**

- 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
- 3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

**12 Perte d'intérêt**

- 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
- 1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
- 2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
- 3 J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.

**13 Indécision**

- 0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
- 2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
- 3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

**14 Dévalorisation**

- 0 Je pense être quelqu'un de valable.
- 1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
- 2 Je me sens moins valable que les autres.
- 3 Je sens que je ne vauds absolument rien.

**15 Perte d'énergie**

- 0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
- 1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
- 2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
- 3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

**16 Modifications dans les habitudes de sommeil**

- 0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
- 1a Je dors un peu plus que d'habitude.
- 1b Je dors un peu moins que d'habitude.
- 2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.
- 3a Je dors presque toute la journée.
- 3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

**17 Irritabilité**

- 0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
- 1 Je suis plus irritable que d'habitude.
- 2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
- 3 Je suis constamment irritable.

**18 Modifications de l'appétit**

- 0 Mon appétit n'a pas changé.
- 1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
- 1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
- 2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
- 2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
- 3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
- 3b J'ai constamment envie de manger.

**19 Difficulté à se concentrer**

- 0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
- 2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
- 3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

**20 Fatigue**

- 0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
- 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

**21 Perte d'intérêt pour le sexe**

- 0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
- 1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
- 2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

Note: Ce formulaire est imprimé en noir et bleu.  
Si ces deux couleurs n'apparaissent pas sur  
le présent exemplaire, c'est qu'il a été photocopié  
en violation des lois ayant trait aux droits d'auteur.

\_\_\_\_\_ Sous-total, page 2

\_\_\_\_\_ Sous-total, page 1

\_\_\_\_\_ Score total

## **Annexes 2**

Questionnaire d'histoire familiale



Le Centre de recherche  
Université Laval Robert-Giffard

TRADUIT DE  
Jean Endicott, Ph.D.,  
Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.,  
Robert L. Spitzer, M.D.

MODIFIÉ AVEC DES MODULES DU FISC  
(Family Int Schedule Criteria)

TRADUIT DE  
Salvatore Mannuzza, Abby Flyer,  
Jean Endicott, Donald F. Klein.

# HISTOIRE FAMILIALE

Date: \_\_\_\_\_

Évaluateur: \_\_\_\_\_

Sujet: \_\_\_\_\_

30-08-2000  
VPO:/HISTOIRE FAMILIALE.DOC  
VPO:/HISTOIRE FAMILIALE TR. PERSONNALITÉ.DOC

DATE: _____	ÉVALUATEUR: _____
Personne interrogée: _____	Date de naissance: _____
Personne décrite: _____	Décédée: oui <input type="checkbox"/>
	non <input type="checkbox"/>
Lien: _____	

## QUALITÉ DE LA RELATION:

- Fréquence des contacts:
- |   |  |
|---|--|
| 1. Contact quotidien (tous les jours)                             | 4. Contact hebdomadaire (1 fois par semaine)                                       |
| 2. Contact mensuel (1 - 2 fois / mois)                            | 5. Contact annuel (env. 3 - 4 fois / année; congés, fêtes, rencontres familiales). |
| 3. A déjà eu des contacts, mais actuellement n'a plus de contact. | 6. N'a jamais eu de contact.   |

- Qualités des contacts:
- |   |   |
|---|---|
| 1. Relation de confiance extrêmement étroite;                   | 4. Relation de confiance assez étroite, saurait si le sujet avait des problèmes;              |
| 2. Relation pas très étroite, mais source d'information fiable; | 5. Relation pas très étroite mais a reçu des informations par d'autres membres de la famille; |
| 3. Pas proche, connaît le sujet;                                | 6. Ne connaît pas le sujet.   |

- Fiabilité de la personne interrogée:
- |                |               |
|----------------|---------------|
| 1. Très fiable | 3. Peu fiable |
| 2. Fiable      | 4. Non fiable |

Autre personne proche à interroger : (conjoint, famille, amis, connaissances) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A

### PROFIL DE VIE

- \* Le but est de recueillir les informations pertinentes concernant le développement de l'individu, ses réactions lors de différentes étapes de la vie.
- \*\* Ce questionnaire se veut un guide: votre jugement clinique vous indiquera s'il y a lieu de poser les questions ou non.

1) **NAISSANCE, ENFANCE, VIE FAMILIALE:** (Particularité de la grossesse et de l'accouchement, comportements envers les membres de la famille et réciproquement. Négligence ou abus ?)

---



---



---

2) **AGE SCOLAIRE:** (Réaction lors de l'entrée à l'école, intérêt pour les études, succès et échecs scolaires. Relations avec les compagnons d'école et de loisirs, attitudes particulières. Événements marquants de sa vie infantine)

---



---



---

3) **ADOLESCENCE:** (Climat familial; attitude des parents. Vie de groupe: activités parascolaires, de socialisation, rôle particulier dans les groupes, délinquance ou déviance. Consommation de drogues ou d'alcool. Événements ou maladies de cette époque)

---



---



---

4) **AGE ADULTE:** (Adaptation à la vie professionnelle, échecs et réussites, intérêts et ambitions)

---



---



---

5) **VIE SENTIMENTALE ET CONJUGALE:** (Date de mariage, naissance des enfants, problèmes post-partum ?)

---



---



---

6) **Comment réagit-il au stress inhabituel (maladie, décès, problèmes financiers, etc...)?**

---



---



---

Cependant, même s'il(elle) n'a jamais reçu de traitement, nous sommes intéressés à savoir s'il(elle) a eu un ou quelques-uns des problèmes suivants:

	Oui	Non
Est-ce que vous avez déjà observé que le sujet était triste, déprimé, découragé, qu'il n'avait plus d'intérêt ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le sujet a-t-il(elle) déjà fait une tentative suicidaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà observé que le sujet était irritable ou surexcité, survolté ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà observé que le sujet voyait ou entendait des choses ou des sons que les autres ne voyaient ou n'entendaient pas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà observé que le sujet se sentait persécuté, que quelqu'un contrôlait ses pensées (diffusion de pensée, lecture de pensée, etc...) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà observé que le sujet était retiré, bizarre, négligé ou étrange ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà observé que le sujet avait des problèmes avec l'alcool ou la drogue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà observé que le sujet avait eu une attaque de panique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà observé que le sujet s'inquiétait au sujet des mauvaises choses qui pourraient lui arriver ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dit-elle que le sujet est « spécial » ou « particulier » dans sa façon d'être ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>