



HAL
open science

Marqueurs rétiens des reponses thérapeutiques dans le trouble dépressif majeur : effets des antidépresseurs et des benzodiazépines sur la fonction rétinienne

Marie Moulard

► To cite this version:

Marie Moulard. Marqueurs rétiens des reponses thérapeutiques dans le trouble dépressif majeur : effets des antidépresseurs et des benzodiazépines sur la fonction rétinienne. Médecine humaine et pathologie. 2021. hal-04042632

HAL Id: hal-04042632

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042632>

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE NANCY

Année 2021

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Marie MOULARD

Le 7 octobre 2021 à Nancy

**MARQUEURS RETINIENS DES REPONSES THERAPEUTIQUES DANS LE
TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR :
EFFETS DES ANTIDEPRESSEURS ET DES BENZODIAZEPINES
SUR LA FONCTION RETINIENNE**

Composition du jury :

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN	Président du Jury
Madame le Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ	Juge
Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE	Juge
Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER	Directeur de Thèse
Madame le Docteur Eve COSKER	Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ DE
MÉDECINE / MAÏEUTIQUE /
MÉTIERES DE LA SANTÉ à NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE – Jean-Pierre KAHN- Alain LE FAOU - Thierry MAY - Patrick NETTER - François PLENAT - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Antoine CANTON - Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de psychiatrie

Votre exigence a guidé mes apprentissages.

Je vous suis profondément reconnaissante de l'attention et de la confiance que vous me portez.

Recevez ici le témoignage de ma profonde estime et de ma reconnaissance.

A MON MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier d'ophtalmologie

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous exprime ici le témoignage de mon admiration et de ma gratitude.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de psychiatrie

Depuis le premier jour de mon internat de Psychiatrie, j'ai pu bénéficier de votre enseignement tant théorique que clinique.

Par ce travail, recevez ici un signe de ma profonde estime et de ma reconnaissance.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier de psychiatrie

Vous m’avez fait l’honneur de diriger ce travail.

Par votre enseignement, vous m’avez permis d’acquérir des connaissances indispensables et précieuses.

Recevez ici le témoignage du profond respect et de l’estime que je vous porte.

A MON MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Eve COSKER

Praticien Hospitalier de psychiatrie

Votre enthousiasme toujours renouvelé, votre disponibilité et bienveillance à mon égard ont grandement soutenu ma motivation dans la réalisation de ce travail.

Je vous exprime ici mon admiration et mon profond respect.

A mes parents, qui m'ont inconditionnellement soutenue. Votre amour m'a porté.

A ma sœur, pour sa confiance et sa présence.

A ma grand-mère et à ma grande-tante pour leur intérêt et leur fierté.

A mes grands-parents et à leur souvenir qui m'a toujours accompagnée.

A P. pour tout.

A mes amis pour leur bienveillance.

A Maroussia, Hégline et Achille.

Et pour leur apprentissage,

A Madame le Docteur Nardin, Monsieur le Docteur Le Vaou et Monsieur le Docteur Louviot.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
TABLE DES TABLES	18
TABLE DES FIGURES	19
I. INTRODUCTION	20
II. ARTICLE	23
1. ABSTRACT	25
2. Introduction	26
3. Material and methods.....	28
3.1. Population and ethics statement	28
3.2. Inclusion and exclusion criteria.....	28
3.3. Assessment for participants with MDD	29
3.4. Experimental protocol for functional retinal assessment.....	30
3.4.1. Pattern ERG (PERG) measurements	30
3.4.2. flash ERG (fERG) measurements	31
3.4.3. multifocal (mfERG) measurements.....	32
3.5. Statistical analysis.....	33
4. Results	34
4.1. Sociodemographic data	34
4.1.1. Distribution of treatments in the study population according to the records:	34
4.1.2. Socio-demographic analyses according to treatment groups:.....	35
4.2. Electroretinographic data	37
4.3. Generalized Linear Model.....	42
4.3.1. SSRIs	42
4.3.2. SNRIs.....	43
4.3.3. TCADs	44
4.3.4. Benzodiazepines or hypnotics	45
5. Discussion	46
6. Bibliographie	51
7. Supplementary material	55
III. DISCUSSION	59
IV. BIBLIOGRAPHIE	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BZD :	Benzodiazépines
DSM IV :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DTL :	Dawson-Trick-Litzkow
ERG :	Electroretinogram
fERG :	flash electroretinogram
GABA :	acide gaba amino-butirique
HAM-A :	Hamilton Anxiety Scale
ISCEV :	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
mfERG :	multifocal Electroretinogram
MADRS :	Montgomery-Åsber Depression Rating Scale
MDD :	Major Depressive Disorder
MINI :	Mini Neuropsychiatric International Interview
PA :	Paquets Années
PERG :	Pattern Electroretinogram
PSQI :	Pittsburgh Sleep Quality Index
Self-MADRS :	self-assessed Montgomery-Åsber Depression Rating Scale
SNC :	Système Nerveux Central
SNRI :	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI :	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCAD :	Tricyclic Antidepressant
TDM :	Trouble Dépressif Majeur

TABLE DES TABLES

Table 1 : Socio-demographic characteristics of participants according to their treatment group, (percentage, means, standard deviations)	36
Table 2 : Comparison of ERG parameters according to treatment group, means and standard deviations	38
Table 3 : Comparison of ERG parameters according to treatment group for SSRI and SNRI groups, means and standard deviations	55
Table 4 : Comparison of ERG parameters according to treatment group for TCAD and BZD groups, means and standard deviations	57
Table 5 : résumé des hypothèses résultantes de l'étude des effets des traitements antidépresseurs sur l'électrorétinogramme (ERG), pour les Inhibiteurs Sélectifs de la recapture de la Sérotonine (ISRS), les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) et les antidépresseurs tricycliques (AD3C).....	59
Table 6 : Localisation des récepteurs de la Dopamine et de la Sérotonine dans la rétine	60

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the SSRI+ and SSRI- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval.	42
Figure 2 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the SNRI+ and SNRI- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval.	43
Figure 3 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the TCAD+ and TCAD- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval.	44
Figure 4 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the BZD+ and BZD- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval. Amplitudes (μ V) between groups.	45
Figure 5 : summary of clinically relevant results.	47
Figure 6 : Localisation simplifiée des récepteurs de la Dopamine et de la Sérotonine dans la rétine	60

I. INTRODUCTION

Le cerveau est très difficile d'accès, ce qui en fait aujourd'hui encore l'un des organes les plus mystérieux du corps humain. Son étude fait donc l'objet de nombreuses recherches et est à l'origine de l'essor de nouvelles techniques d'imageries anatomiques ou fonctionnelles (1). Ces outils sont essentiels pour le développement des neurosciences mais ne trouvent pas toujours leur place en pratique clinique (2). En effet, leur coût important et l'organisation complexe qu'ils nécessitent ne permettent souvent pas leur utilisation en pratique clinique de routine (3). Des examens peu invasifs, reproductibles et simples d'utilisation, doivent donc être identifiés afin de permettre une utilisation plus large.

Un candidat est l'électrorétinogramme, outil qui enregistre la réponse de la rétine à des stimuli lumineux (4). En effet, la rétine fait partie du système nerveux central (SNC). Elle est constituée d'un réseau neuronal complexe, organisé en étages, dont les axones de la dernière couche, celle des cellules ganglionnaires, forment le nerf optique (5). Les neurones de la rétine présentent des propriétés anatomiques et fonctionnelles similaires aux neurones du cerveau (5). La rétine et le cerveau sont notamment tous deux dotés d'un système de neurotransmission proche (6). L'analyse du fonctionnement de la rétine rend donc accessible la compréhension d'un réseau neuronal complexe appartenant au SNC (7). Les photorécepteurs (bâtonnets et cônes) convertissent la lumière en signal électrique, ce qui module la libération de neurotransmetteurs (8). Les photorécepteurs transmettent ensuite le signal aux cellules horizontales qui modulent la transmission synaptique avec les cellules bipolaires (9). Les cellules amacrines modulent ensuite l'excitation des cellules ganglionnaires, dont les axones forment le nerf optique (9). En réponse à une stimulation lumineuse, les cellules ganglionnaires photosensibles vont exprimer un potentiel d'action qui

sera transféré au cortex visuel (5). Plusieurs étapes de ce fonctionnement rétinien peuvent être mesurées par l'électrorétinogramme (ERG) (5). Les protocoles standards pour l'ERG sont définis par l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (10) (11) (12). Différentes séquences d'ERG permettent d'analyser le fonctionnement des différentes couches de la rétine. Le Pattern ERG (PERG) évalue la fonction maculaire et les réponses des cellules ganglionnaires (13). La stimulation se fait par un damier noir et blanc inversé (14). La trace PERG typique se compose d'une onde positive P50, suivie d'une onde négative N95. Le flash ERG (fERG) enregistre les photorécepteurs (bâtonnets et cônes) et les cellules bipolaires, soit les premiers stades du traitement rétinien (10). La stimulation est une série de flash lumineux de fréquences et d'intensités variables. La trace fERG typique se compose d'une première onde négative, l'onde a, suivie d'une onde positive, l'onde b (11). Enfin, l'ERG multifocal (mfERG) enregistre l'hyperpolarisation et la dépolarisation des cellules bipolaires. Une trace mfERG typique se compose d'une onde électronegative N1, suivie d'une onde électropositive P1, puis d'une 2^e onde électronegative N2 (15). N1 provient principalement de l'hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF et P1 en grande partie de la dépolarisation des cellules bipolaires ON (16). La stimulation se fait par une cible rouge centrale autour de laquelle un ensemble de 61 hexagones est modulé entre le blanc et le noir pseudo-aléatoirement (17). Pour chaque séquence ERG et pour chaque onde d'intérêt, l'amplitude et la latence, c'est-à-dire le temps pour atteindre l'amplitude maximale de l'onde, sont mesurées (5).

Le fonctionnement des cellules rétiniennes, notamment leur adaptation à la lumière et à l'obscurité et la transmission du signal visuel (9), est médié par plusieurs neurotransmetteurs (6). La dopamine (18) et la sérotonine (19) sont les catécholamines principales détectées dans la rétine des mammifères. Les neurotransmetteurs excitateur

glutamate, et inhibiteur acide gaba amino-butirique GABA sont également présents dans les cellules rétiniennes (20), notamment les cellules ganglionnaires (21). Or la physiopathologie des troubles mentaux implique souvent des dysfonctionnements de ces voies de signalisation (22). C'est pourquoi la fonction rétinienne dans les maladies psychiatriques commence à être étudiée et donne des résultats prometteurs (5). Par exemple, plusieurs études ont montré des résultats significatifs dans le trouble affectif saisonnier (23) (24) (25), dans la schizophrénie (26), dans les addictions (27) ou encore dans le trouble bipolaire (28). Des modifications de la fonction rétinienne, visibles à l'ERG, ont aussi été observées dans le Trouble Dépressif Majeur (TDM). Par exemple une étude cas-témoins a montré une différence de gain de contraste en PERG entre le groupe de patients atteints de TDM et les témoins, sans différences entre les patients traités et non traités (29). La corrélation entre la gravité de la maladie et le gain de contraste était significative (29). Une seconde analyse, a réévalué les PERG de 14 des patients de la première étude et des 40 témoins et a montré une normalisation du gain de contraste uniquement chez les patients en rémission (30). Ces anomalies électrophysiologiques observées dans le TDM ont été peu étudiées mais ont comme probable substrat moléculaire, un déficit en dopamine et/ou sérotonine (22). En effet, le développement des traitements antidépresseurs est basé sur l'hypothèse d'une carence de la neurotransmission en monoamines (31), et la dopamine et la sérotonine sont normalement présentes dans la rétine et impliquées dans son fonctionnement (6). Toutefois, jusqu'ici, aucune étude n'a évalué l'effet des médicaments, et notamment des antidépresseurs, sur la fonction rétinienne.

II. ARTICLE

Retinal markers of therapeutic responses in major depressive disorder: effects of antidepressants and benzodiazepines on retinal function

Marie Moulard ^a, Eve Cosker ^a, Karine Angioi-Duprez ^c Vincent Lapr vot ^b, Raymund Schwan ^b, Thomas Schwitzer ^{d*}

^a P le Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France ;

^b P le Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France; Faculté de Médecine, Université de Lorraine, F-54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France; INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France.

^c Faculté de Médecine, Université de Lorraine, F-54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France; Service d'Ophthalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

^d P le Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France; Faculté de Médecine, Université de Lorraine, F-54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France; INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier R gional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France.

Electronic address: thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr

***Corresponding author :**

Thomas Schwitzer

Centre psychothérapique de Nancy

1, rue du Docteur Archambault

Laxou F- 54 521, France

Tel +33383928440

Fax +33383925252

Mail : thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr

Article type: research article

Table: 2

Figure: 5

Text word count: 5853

Abstract word count: 243

1. ABSTRACT

Background: One goal of research into major depressive disorder (MDD) is to develop markers to predict and monitor the response to psychotropic treatments. The retina is endowed with a complex neurotransmission system, composed of the main neurotransmitters involved in the pathophysiology of MDD. The retina is therefore a relevant site of investigation for the identification of reliable and robust markers. However, the effects of antidepressants on the human retina are poorly studied. Here, we seek to study the potential specific effects of various antidepressants on retinal function in MDD patients.

Methods: We assessed retinal function using flash (fERG), pattern (PERG) and multifocal (mfERG) electroretinogram in 24 MDD patients treated using antidepressants at baseline and at weeks 4, 8 and 12.

Results: We observed reduced b-wave amplitude of photopic fERG 3.0 in patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) in comparison with patients treated with Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI) or Tricyclic Antidepressant (TCAD). We also showed that SNRIs were associated both with a decrease in PERG P50 implicit time and an increase in fERG 3.0 b-wave amplitude. TCADs were associated with an increase in fERG flicker 3.0 a- and b-wave amplitude.

Conclusions: This is the first study in real-life conditions to show a specific effect of various antidepressants on retinal function evaluated by electroretinogram. Further investigations should be led to specify the effects of antidepressants on ERG in order to isolate reliable and reproducible markers for predicting and monitoring the response to antidepressants.

Key-words: Major Depressive Disorder; Electroretinography; Retina; Synaptic transmission, antidepressants, biomarkers.

2. INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) has a prevalence of 4.7% in the general population (1), and is ranked as the leading cause of disability worldwide (2). The individual and public health consequences are major, since the disorder is associated with an alteration in the quality of life and greater morbidity and mortality (3). Current antidepressants are insufficient. It has been shown that up to 50%-60% of patients do not obtain an adequate response to antidepressant treatment (4): 12% obtain only a partial response, whereas 19%-34% do not respond at all (5). In addition, the clinical effects of these different therapies are only observed after several weeks of treatment (6). Moreover, clinicians cannot predict the therapeutic response a patient will obtain to a molecule, which results in more therapeutic trials until clinical efficacy is achieved. Clinicians are therefore faced with a challenge of therapeutic choice. Obtaining faster efficacy may limit the risk of chronicization, the impact of MDD on quality of life, and the development of secondary comorbidities (7). To meet these challenges in the future, precision psychiatry must allow for the individualized and personalized follow-up of each patient, drawing on early identification of both prediction of response and therapeutic resistance.

To this end, we need to identify predictive markers of the response to psychotropic treatment and to monitor the effectiveness of the treatment. To date, no biological marker has occupied such a place in current clinical practice (8). The retina is a promising site to investigate in the search for routine clinical use markers since it is an integral part of the central nervous system. It is made up of a complex neural network, arranged in stages, whose neurons exhibit anatomical and functional properties similar to brain neurons (9). The retina is endowed with a complex neurotransmission system composed of neurotransmitters involved in the pathophysiology of MDD (10). These are monoamine neurotransmitters such as

dopamine, norepinephrine and serotonin (11), which are targeted by the main antidepressants used currently (12).

Functional analysis of the retina could therefore enable the indirect study of the effects of antidepressants on the neurotransmission pathways of the brain. Indeed, the retina is already used for the study of functional abnormalities of the central nervous system in MDD (13). The functioning of the various cells constituting the retina is evaluated using the electroretinogram (ERG). ERG is a non-invasive and reproducible electrophysiological technique that studies retinal function by recording the electrical response to light stimuli of various retinal neurons (14). It offers several test sequences, making it possible to analyse the specific functioning of different cells and therefore to study the different individual neurotransmitters involved in their functioning. The benefit of ERG in the study of antidepressant treatments in MDD has already been suggested. For example, one study has shown that patients responding to treatment with duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), have specific changes in flash ERG (fERG) compared to non-responders (15). In this study, before treatment, the amplitude of the b-wave of the rod system was increased in patients responding to duloxetine compared to non-responsive patients (15). Unfortunately, there is a lack of clinical data obtained in real-life conditions on the effect of antidepressants classes on retinal function (16). To identify retinal predictive markers of the response to psychotropic treatment and to monitor the effectiveness of the treatment, the next stage will seek to specify the retinal effects of various antidepressant pharmacological classes. Our work therefore aims to study specific retinal functional effects according to the different classes of antidepressants in MDD. We hypothesize that given the different neurotransmitters detected in the various retinal neuronal layers, there is a specific effect of the different classes of antidepressants on the retinal function as assessed by ERG.

3. MATERIAL AND METHODS

3.1. Population and ethics statement

This was an ancillary study conducted with data collected during the single-center, prospective double-blinded randomized LUMIDEP study (NCT03685942) at the Nancy Psychotherapeutic Center (NPC), France to assess the efficacy of light therapy in non-seasonal MDD. Participants with MDD were recruited from in- and outpatients of the NPC and from outpatients of physicians in private practice. Participants included in the present study were recruited from January 2019 to July 2020. Prior to inclusion, all participants were asked for details of their medical history and treatments and underwent a psychiatric interview. All participants signed consent. Participants agreeing to take part in the ancillary study signed consent forms specific to that study. All participants received compensation in the form of €15 in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ile de France X Ethics Committee (no. 34-2018). Full protocol of this study is described in Cosker et al. (17).

3.2. Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria for the LUMIDEP study were: an actual diagnosis of unipolar MDD according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM-IV), assessed by means of the *Mini Neuropsychiatric International Interview* (MINI) (18) and age between 18 and 60 years. The exclusion criteria were: a diagnosis of a progressive psychiatric disorder (other than MDD and anxiety disorder) according to Axis I of the DSM-IV, assessed by means of the MINI; seasonal affective disorder; a high suicide risk; an absence of routine care for MDD; previous or current light therapy treatment; an ongoing neurological disease and a retinal pathology. All participants underwent an ophthalmic evaluation including visual

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

In the present analysis, we consider ERG of participants treated with antidepressants and without antipsychotics or mood stabilizers or vortioxetine.

3.3. Assessment for participants with MDD

On inclusion an interrogation was carried out. The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and self-assessed MADRS (self-MADRS) were quantified to measure depressive disorder's intensity (19). The Hamilton anxiety scale (HAM-A) was performed to measure the level of anxiety. These three scales were repeated in the 4th, 8th and 12th weeks. Likewise, sleep quality was assessed at baseline and after 4, 8 and 12 weeks by two scores: the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (20). Alcohol consumptions in number of glasses per week and tobacco in packets years (PA) were collected on inclusion.

From inclusion to week 8 participants benefited from active or placebo light therapy according to their randomization group. They also continued to receive their usual care from their responsible physician. The LUMIDEP study did not regulate pharmacotherapy. The responsible doctor decided and prescribed pharmacotherapy. Drug therapy received by patients was documented in terms of type and dosage at each visit throughout the study. In order to take into account the possible effects of the doses of the different antidepressants, their dosages were converted into Fluoxetine equivalents in milligrams according to the recommendations of Hayasaka et al (21).

3.4. Experimental protocol for functional retinal assessment

Retinal data included in this report for the LUMIDEP study were recorded at baseline, and at week 4, 8 and 12 (17). Pattern ERG (PERG), flash ERG (fERG) and multifocal ERG (mfERG) were performed according to the standards of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (22) (23) (24) (25) (26). The MonPackOne system was used for the stimulation, the recording and the analysis. Both eyes were recorded simultaneously except for the mfERG, where each eye was recorded separately. Dawson-Trick-Litzkow (DTL) electrodes (Metrovision, Péréchies, France) were placed at the bottom of the conjunctival sac, and ground and reference electrodes were attached to the forehead and external canthi (27). Data were analyzed with Ophthalmic Monitor (Metrovision, France). Averaged retinal responses were first obtained from each eye and then parameter, implicit time and amplitude values were averaged over both eyes for analysis.

3.4.1. Pattern ERG (PERG) measurements

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

There are two principal segments in a typical PERG trace: P50, an electropositive wave, followed by N95, which is electronegative. The P50 wave reflects the macular function and N95 the function of the retinal ganglion cells (23) (28). Two main parameters are derived from P50 and N95 waves: the amplitude measured in μV and the implicit time measured in ms. P50 amplitude is measured from the trough of the inconstant N35 or from the baseline to

the peak of the P50 wave. N95 amplitude is measured from the peak of the P50 to the trough of the N95 wave. Implicit time is the time taken to reach the maximum P50 and N95 amplitudes.

3.4.2. *flash ERG (fERG) measurements*

Pupils were dilated with tropicamide 0.05%. Participants were positioned 30 centimeters from the screen. After 20 minutes of dark adaptation, dark-adapted 0.01 fERG and dark-adapted 3.0 fERG were performed. The stimulus in each case was a flash with a strength of 0.01 and 3.0 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$, respectively. At least eight responses were recorded for each participant. Then, after 10 minutes of light adaptation with a light background set at 30 cd/m^2 managed by the MonPackOne system, light-adapted 3.0 fERG and light-adapted 3.0 flicker fERG were recorded. The stimulus was a flash with a strength of 3.0 $\text{candela.m}^2.\text{s}^{-1}$. At least 16 responses were recorded for each participant.

There are two main components on a fERG trace: an electronegative component, the a-wave, followed by an electropositive component, the b-wave; in the case of the dark-adapted 0.01, however, the a-wave is masked by the b-wave. The a-wave reflects photoreceptors activity. Depending on the lighting environment and the flash intensity, the cones or the rods are preferentially recorded. The b-wave reflects the activity of bipolar cells (25) (22). Two parameters are derived from the a- and b-waves: the amplitude measured in μV and the implicit time measured in ms. The a-wave amplitude is measured from the baseline to the trough of the a-wave. The b-wave amplitude is measured from the trough of the a-wave to the peak of the b-wave. The implicit time is the time taken to reach the maximum a- and b-wave amplitudes.

3.4.3. multifocal (mfERG) measurements

Pupils were dilated with tropicamide 0.05%. Pupil size was systematically noted before and after recordings and remained constant throughout the testing period. Participants were positioned 30 centimeters from the screen, were fully corrected optically for the viewing distance and asked to fixate on the central red target. Stimulation was a set of 61 scaled hexagons, corresponding to the central 20°, modulated between white and black in a pseudo-random sequence. The luminance of the stimulation was 100 cd/m². The screen was surrounded by a uniformly illuminated background cover with a luminance set of 30 cd/m², managed by the MonPackOne system, in order to eliminate rod response. The stimulus frequency was set at 75 Hz. Any segments associated with blinks or eye movements were rejected. At least 5000 responses were recorded for each eye of each participant, with a level of noise maintained below 5 kilohm (k Ω) to achieve the best signal-to-noise ratio. The computer provides a control video that can be used track participants' visual fixation during the online recordings by giving the position of the eyes. Responses were rejected in the case of abnormal fixations.

mfERG signals were averaged over 5 retinal regions: <2°, 2-5°, 5-10°, 10-15° and > 15°. A typical mfERG trace is composed of an electronegative wave, N1, followed by an electropositive wave, P1, and lastly an electronegative wave, N2 (29). N1 originates mostly from the hyperpolarization of the OFF-bipolar cells and P1 largely from the depolarization of the ON-bipolar cells (30). Two main parameters are derived from these waves: the amplitude measured in microvolts (μ V) and the implicit time measured in milliseconds (ms). N1 amplitude was measured from the baseline to the trough of N1. P1 amplitude was measured from the trough of N1 to the peak of P1. N2 amplitude was measured from the peak of P1 to

the trough of N2. Implicit times are the times taken to reach the maximum amplitudes of N1, P1 and N2.

3.5. Statistical analysis

All parameters were described as percentages % for the categorical variables and by mean and standard deviation for the continuous variables.

Next, the CHI2 test for categorial variables and the Student test for continuous variables were used to compare variables between different treatment groups. A generalized linear model then made it possible to test the group effect on the electroretinographic variables, after adjustment for those socio-demographic variables that were significantly different between the treatment groups and liable to impact the ERG. The model used the socio-demographic variables that previously differed significantly different between the groups in the Student test, and which could influence the ERG, as independent explanatory variables, and used the electroretinographic variables that differed significantly between the groups in the Student test as dependent variables. The results obtained were multivariate and univariate.

The significance threshold was set at 5%. Statistical analysis was performed using Statistica® -v10.

4. RESULTS

4.1. Sociodemographic data

For 24 patients, we analysed 56 ERGs, of which 19 at inclusion, 14 at week 4, 11 at week 8, 12 at week 12.

4.1.1. Distribution of treatments in the study population according to the records:

37 ERGs were recorded in participants treated with a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI). Among these 37 ERGs: 22 were recorded in patients not treated with any other psychotropic drug; 10 were recorded in patients treated with benzodiazepines or hypnotics; 2 were recorded in patients treated with antihistamines; 2 were recorded in patients treated with antihistamine and benzodiazepines or hypnotics; and 1 were recorded in patient treated with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), antihistamine and benzodiazepines or hypnotics.

15 ERGs were recording in participants treated with Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI). Among these 15 ERGs: 2 were recorded in patients not treated with any other psychotropic drug; 3 were recorded in patients treated with benzodiazepines or hypnotics, 4 were recorded in patients treated with antihistamine and benzodiazepines or hypnotics, 1 were recorded in patient treated with SSRI, antihistamine and benzodiazepine or hypnotics, 1 were recorded in patients treated with another antidepressant and benzodiazepines or hypnotics, 4 were recorded in patients treated with tricyclic antidepressants (TCAD) and benzodiazepines or hypnotics.

9 ERGs were recording in participants treated with TCAD. Among these 9 ERGs: 5 were recorded in patients treated with benzodiazepines or hypnotics, 4 were recorded in patients treated with SNRI and benzodiazepines or hypnotics.

The treatment groups were therefore constituted as follows:

- patients treated with SSRIs (SSRI+ group, n = 37) and those not treated with SSRIs (SSRI- group, n = 19).
- patients treated with SNRIs (SNRI+ group, n = 15) and those not treated with SNRIs (SNRI- group, n = 41).
- patients treated with TCADs (TCAD+ group, n = 9) and those not treated with TCADs (TCAD- group, n = 47).
- patients receiving SSRIs and treated with benzodiazepines or hypnotics (BZD+ group, n = 10) and those receiving SSRIs not treated with benzodiazepines or hypnotics (BZD- group, n = 22).

4.1.2. Socio-demographic analyses according to treatment groups:

The socio-demographic data of the participants were analysed and compared according to their treatment group. The socio-demographic data are summarized in Table 1 below:

Table 1 : Socio-demographic characteristics of participants according to their treatment group, (percentage, means, standard deviations).

	SSRI+ group (n = 37)	SSRI- group (n = 19)	p	SNRI+ group (n = 15)	SNRI- group (n = 41)	p
Gender (% male) ^b	18,92	0,00		0,00	17,07	
Age (years) ^a	45,41 (7,65)	38,63 (10,90)	0,01*	35,53 (7,22)	45,88 (8,54)	<0,01*
MADRS score ^a	14,89 (10,19)	21,95 (12,07)	0,03*	25,20 (12,00)	14,39 (9,60)	<0,01*
MADRS-self score ^a	8,96 (5,33)	12,11 (7,40)	0,07	13,70 (7,11)	8,68 (5,36)	0,01*
HAM-A score ^a	8,27 (5,76)	11,53 (6,41)	0,06	13,33 (6,31)	7,93 (5,45)	<0,01*
PSQI score ^a	8,65 (3,55)	10,58 (5,65)	0,12	12,00 (4,57)	8,32 (3,98)	<0,01*
Antidepressant dosage in Fluoxetine equivalent (mg) ^a	35,63 (15,68)	41,43 (28,72)	0,33	45,17 (32,03)	34,83 (14,65)	0,10
Alcohol consumption (glasses per week) ^a	3,1 (4,17)	2,63 (4,99)	0,69	3,33 (5,43)	2,83 (4,07)	0,71
Tobacco consumption (Packets Years) ^a	10,33 (12,41)	4,41 (9,25)	0,08	7,19 (11,05)	8,35 (11,90)	0,75
	TCAD+group (n = 9)	TCAD- group (n = 47)	p	BZD+ group (n = 10)	BZD- group (n = 22)	p
Gender (% male) ^b	0,00	14,89		0,00	27,27	
Age (years) ^a	41,78 (12,86)	43,66 (8,70)	0,65	46,70 (7,24)	44,55 (7,60)	0,46
MADRS score ^a	24,00 (13,05)	16,00 (10,57)	0,05	18,10 (8,28)	11,50 (8,79)	0,05
MADRS-self score ^a	14,33 (8,71)	9,20 (5,38)	0,02*	10,85 (3,32)	7,00 (4,54)	0,02*
HAM-A score ^a	11,00 (6,50)	9,06 (6,08)	0,39	10,20 (5,73)	6,23 (4,22)	0,04*
PSQI score ^a	10,89 (7,13)	9,00 (3,73)	0,24	9,90 (2,60)	7,55 (3,56)	0,07
Antidepressant dosage in Fluoxetine equivalent (mg) ^a	59,40 (31,71)	33,42 (15,44)	<0,01*	26,45 (8,47)	33,98 (12,51)	0,09
Alcohol consumption (glasses per week) ^a	0,00 (0,00)	3,53 (4,63)	0,03*	6,30 (6,78)	2,18 (1,56)	0,01*
Tobacco consumption (Packets Years) ^a	0,62 (0,74)	9,69 (12,19)	0,03*	23,62 (9,70)	2,36 (4,68)	<0,01*

Table 1 : SSRI+ group, n = 37: ERG from patients receiving SSRI treatment; SSRI- group, n = 19: ERG from patients not receiving SSRI treatment; SNRI+ group, n = 15: ERG from patients receiving treatment with SNRI; SNRI- group, n = 41: ERG of patients not benefiting from treatment with SNRI; TCAD+ group, n = 9: ERG from patients receiving treatment with TCAD; TCAD- group, n = 47: ERG from patients not receiving treatment with TCAD; BZD+ group, n = 10: ERG from patients treated with SSRI alone and receiving treatment with benzodiazepine or hypnotic; BZD- group, n = 22: ERG from patients treated with SSRI alone and not receiving treatment with benzodiazepine or hypnotic; ^a Student's test, ^b Chi-square test, * significant differences

The SSRI+ and SSRI- groups differed in gender, age ($p = 0,01$) and MADRS score ($p = 0,03$). The SNRI+ et SNRI- groups differed in gender, age ($p < 0,01$), MADRS score ($p < 0,01$), MADRS-self score ($p = 0,01$), HAM-A score ($p < 0,01$) and PSQI score ($p < 0,01$). The TCAD+ et TCAD- groups differed in gender, in the antidepressant dosage in Fluoxetine equivalent in mg ($p < 0,01$), the alcohol consumption in glasses per week ($p = 0,03$), the tobacco consumption in Pack Years ($p = 0,03$) and the MADRS-self score ($p = 0,02$). The BZD+ and BZD- groups differed in gender, in alcohol consumption in glasses per week ($p = 0,01$), tobacco consumption in Pack Years ($p < 0,01$), MADRS-self score ($p = 0,02$) and HAM-A score ($p = 0,04$); Student's test.

These differences were considered by the generalized linear model in section 3.3.

4.2. Electroretinographic data

The clinically relevant electroretinographic data are shown in Table 2. All results are presented in supplementary materials.

Table 2 : Comparison of ERG parameters according to treatment group, means and standard deviations

	SSRI+ group (n = 37)	SSRI- group (n = 19)	T value	p	SNRI+ group (n = 15)	SNRI- group (n = 41)	T value	p
<u>PERG</u>								
P50 implicit time ^a	53,89 (3,66)	51,15 (3,89)	2,53	0,01*	50,73 (4,40)	53,76 (3,42)	2,65	0,01*
P50 amplitude ^b	2,89 (0,85)	2,11 (0,52)	3,62	<0,01*	2,18 (0,44)	2,78 (0,89)	2,45	0,02*
<u>fERG scotopic 3.0</u>								
a-wave implicit time ^a	18,95 (2,87)	20,16 (2,80)	-1,50	0,14	19,35 (3,20)	19,39 (2,79)	0,04	0,97
a-wave amplitude ^b	-108,90 (35,68)	-131,31 (53,26)	1,84	0,07	-134,95 (56,67)	-109,79 (35,88)	1,95	0,06
b-wave implicit time ^a	41,47 (8,95)	40,92 (2,64)	0,26	0,79	40,87 (2,37)	41,43 (8,54)	0,25	0,81
b-wave amplitude ^b	214,00 (55,15)	244,62 (68,09)	-1,79	0,08	247,33 (59,98)	216,09 (60,15)	-1,71	0,09
<u>fERG photopic 3.0</u>								
a-wave implicit time ^a	14,98 (0,80)	15,24 (0,80)	-1,09	0,28	15,10 (0,86)	15,05 (0,79)	-0,17	0,86
a-wave amplitude ^b	-17,00 (5,11)	-20,62 (7,62)	2,02	0,049*	-20,46 (8,90)	-17,44 (4,94)	1,53	0,13
b-wave implicit time ^a	30,70 (1,16)	30,45 (0,97)	0,77	0,44	30,21 (0,97)	30,76 (1,12)	1,59	0,12
b-wave amplitude ^b	83,54 (19,67)	101,63 (22,38)	-2,96	<0,01*	100,45 (25,11)	85,84 (20,04)	-2,13	0,04*
<u>fERG flicker 3.0</u>								
a-wave implicit time ^a	15,65 (1,87)	15,55 (1,55)	0,20	0,84	15,45 (1,71)	15,68 (1,77)	0,43	0,67
a-wave amplitude ^b	-38,50 (11,06)	-50,14 (16,49)	2,99	<0,01*	-44,93 (13,97)	-42,06 (14,69)	0,64	0,52
b-wave implicit time ^a	28,56 (1,57)	28,62 (1,47)	-0,13	0,90	28,41 (1,55)	28,66 (1,52)	0,54	0,59
b-wave amplitude ^b	68,67 (20,70)	77,90 (17,09)	-1,63	0,11	73,65 (16,17)	71,54 (21,29)	-0,34	0,73

	TCAD+group (n = 9)	TCAD- group (n = 47)	T value	p	BZD+ group (n = 10)	BZD- group (n = 22)	T value	p
<u>PERG</u>								
P50 implicit time ^a	50,21 (2,59)	53,44 (3,97)	2,33	0,02*	53,27 (3,93)	54,51 (3,40)	-0,85	0,40
P50 amplitude ^b	1,90 (0,52)	2,75 (0,81)	3,02	<0,01*	3,09 (0,76)	2,85 (0,90)	0,70	0,49
<u>fERG scotopic 3.0</u>								
a-wave implicit time ^a	21,85 (0,45)	18,88 (2,91)	-3,04	<0,01*	20,17 (2,33)	18,63 (2,95)	1,33	0,20
a-wave amplitude ^b	-118,32 (28,00)	-116,47 (46,33)	0,11	0,91	-141,12 (35,74)	-98,57 (32,26)	-3,11	0,01*
b-wave implicit time ^a	40,56 (2,60)	41,42 (7,97)	0,32	0,75	40,82 (1,15)	41,98 (11,31)	-0,28	0,78
b-wave amplitude ^b	229,97 (67,43)	223,73 (60,63)	-0,28	0,78	249,38 (51,62)	203,17 (55,18)	2,06	0,049*
<u>fERG photopic 3.0</u>								
a-wave implicit time ^a	15,46 (0,49)	14,98 (0,83)	-1,66	0,10	14,97 (0,54)	14,91 (0,90)	0,18	0,86
a-wave amplitude ^b	-18,88 (3,64)	-18,06 (6,68)	0,36	0,72	-21,35 (3,95)	-16,02 (4,80)	-2,80	0,01*
b-wave implicit time ^a	30,55 (1,05)	30,63 (1,12)	0,20	0,84	31,27 (1,02)	30,40 (1,23)	1,78	0,09
b-wave amplitude ^b	96,29 (15,20)	88,13 (23,24)	-1,00	0,32	98,89 (17,56)	79,29 (19,98)	2,43	0,02*
<u>fERG flicker 3.0</u>								
a-wave implicit time ^a	15,45 (1,71)	15,68 (1,77)	0,67	0,50	16,66 (2,02)	14,92 (1,48)	2,48	0,02*
a-wave amplitude ^b	-53,25 (17,03)	-40,65 (12,91)	2,50	0,02*	-49,06 (9,83)	-35,79 (9,38)	-3,28	<0,01*
b-wave implicit time ^a	28,41 (1,55)	28,66 (1,52)	0,54	0,79	28,64 (0,62)	28,35 (1,93)	0,40	0,69
b-wave amplitude ^b	85,20 (13,02)	69,32 (19,93)	-2,28	0,03*	82,86 (17,62)	68,54 (19,06)	1,81	0,08

	BZD+ group (n = 10)	BZD- group (n = 22)	T value	p
<u>mfERG N1 wave</u>				
Amplitude < 2° ^b	-815,69(291,23)	-488,87 (416,87)	-2,03	0,05
implicit time < 2° ^a	29,31 (2,13)	28,09 (4,39)	0,75	0,46
Amplitude 2-5° ^b	-280,03 (88,83)	-208,19 (84,06)	-2,04	0,05
implicit time 2-5° ^a	26,40 (1,63)	27,24 (4,65)	-0,50	0,62
Amplitude 5-10° ^b	-267,27 (76,35)	-175,71 (85,03)	-2,67	0,01*
implicit time 5-10° ^a	26,99 (1,71)	25,37 (1,82)	2,20	0,04*
Amplitude 10-15° ^b	-219,82 (73,85)	-127,57 (38,09)	-4,51	<0,01*
implicit time 10-15° ^a	25,71 (3,04)	25,91 (3,55)	-0,14	0,89
Amplitude > 15° ^b	-244,25 (46,07)	-138,69 (45,01)	-5,65	<0,01*
implicit time > 15° ^a	25,50 (0,84)	24,99 (2,15)	0,65	0,52
<u>mfERG P1 wave</u>				
Amplitude < 2° ^b	1055,63 (264,10)	732,34 (290,15)	2,76	0,01*
implicit time < 2° ^a	51,07 (3,48)	51,58 (4,19)	-0,31	0,76
Amplitude 2-5° ^b	606,8 (60,75)	410,82 (148,75)	3,59	<0,01*
implicit time 2-5° ^a	47,41 (1,51)	47,48 (3,89)	-0,05	0,96
Amplitude 5-10° ^b	437,38 (170,46)	305,72 (74,57)	2,98	0,01*
implicit time 5-10° ^a	44,68 (1,17)	43,67 (2,37)	1,14	0,26
Amplitude 10-15° ^b	428,81 (145,45)	301,12 (84,98)	2,99	0,01*
implicit time 10-15° ^a	44,03 (1,52)	44,48 (3,20)	-0,38	0,71
Amplitude > 15° ^b	463,94 (116,38)	324,86 (89,35)	3,48	<0,01*
implicit time > 15° ^a	44,56 (0,80)	43,77 (2,11)	1,03	0,31

mfERG N2 wave				
Amplitude < 2 ° ^b	-1058,06(296,66)	-760,05(301,83)	-2,40	0,02*
implicit time < 2 ° ^a	73,94 (3,24)	72,51 (4,22)	0,87	0,39
Amplitude 2-5 ° ^b	-493,13(138,45)	-359,19(100,71)	-2,89	0,01*
implicit time 2-5 ° ^a	72,61 (6,00)	69,23 (3,92)	1,79	0,09
Amplitude 5-10 ° ^b	-401,38 (78,12)	-260,10 (70,31)	-4,73	<0,01*
implicit time 5-10 ° ^a	66,29 (5,01)	64,73 (6,25)	0,63	0,53
Amplitude 10-15 ° ^b	-426,38(140,39)	-274,29(101,03)	-3,28	<0,01*
implicit time 10-15 ° ^a	65,76 (10,86)	69,01 (6,83)	-0,98	0,34
Amplitude > 15 ° ^b	-355,00(101,68)	-286,98 (94,22)	-1,71	0,10
implicit time > 15 ° ^a	71,01 (9,53)	64,30 (6,05)	2,30	0,03*

Table 2: SSRI+ group, n = 37: ERG from patients receiving SSRI treatment; SSRI- group, n = 19: ERG from patients not receiving SSRI treatment; SNRI+ group, n = 15: ERG from patients receiving treatment with SNRI; SNRI- group, n = 41: ERG of patients not benefiting from treatment with SNRI; TCAD+ group, n = 9: ERG from patients receiving treatment with TCAD; TCAD- group, n = 47: ERG from patients not receiving treatment with TCAD; BZD+ group, n = 10: ERG from patients treated with SSRI alone and receiving treatment with benzodiazepine or hypnotic; BZD- group, n = 22: ERG from patients treated with SSRI alone and not receiving treatment with benzodiazepine or hypnotic; Student test ; * significant differences

In part 3.3, we further consider the socio-demographic data that differed in section 3.1

4.3. Generalized Linear Model

4.3.1. SSRIs

After adjustment for age and MADRS score, the group effect was maintained for PERG P50-wave implicit time ($F = 5,37$; $p = 0,03$), PERG P50-wave amplitude ($F = 8,81$; $p < 0,05$), fERG photopic 3.0 a-wave amplitude ($F = 6,37$; $p = 0,02$), fERG photopic 3.0 b-wave amplitude ($F = 8,03$; $p = 0,01$), fERG flicker 3.0 a-wave amplitude ($F = 14,35$; $p < 0,05$).

These results are shown in figure 1.

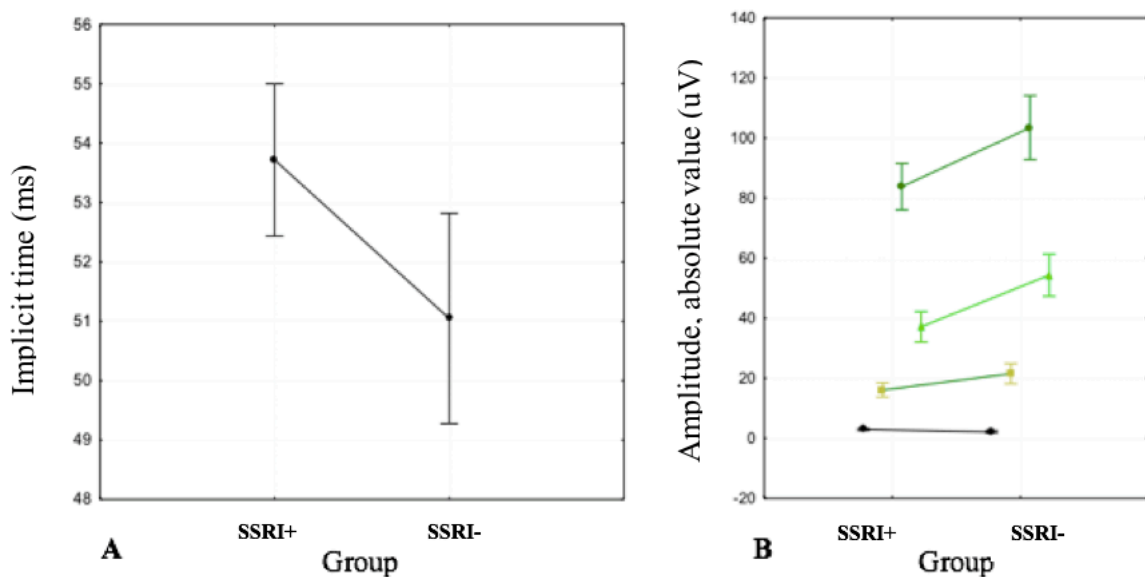







Figure 1 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the SSRI+ and SSRI- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval.

A) Implicit time (ms) between groups  PERG P50-wave

B) amplitudes (μV) between groups.  PERG P50-wave ,  fERG photopic 3.0 a-wave,  fERG photopic 3.0 b-wave,  fERG flicker 3.0 a-wave.

4.3.2. SNRIs

After adjustment for age, and MADRS, MADRS self, Hamilton and PSQI scores, the group effect was maintained for PERG P50-wave implicit time ($F = 5.50$; $p = 0.02$), and for fERG photopic 3.0 b-wave amplitude ($F = 6.29$; $p = 0.02$).

These results are shown in Figure 2.

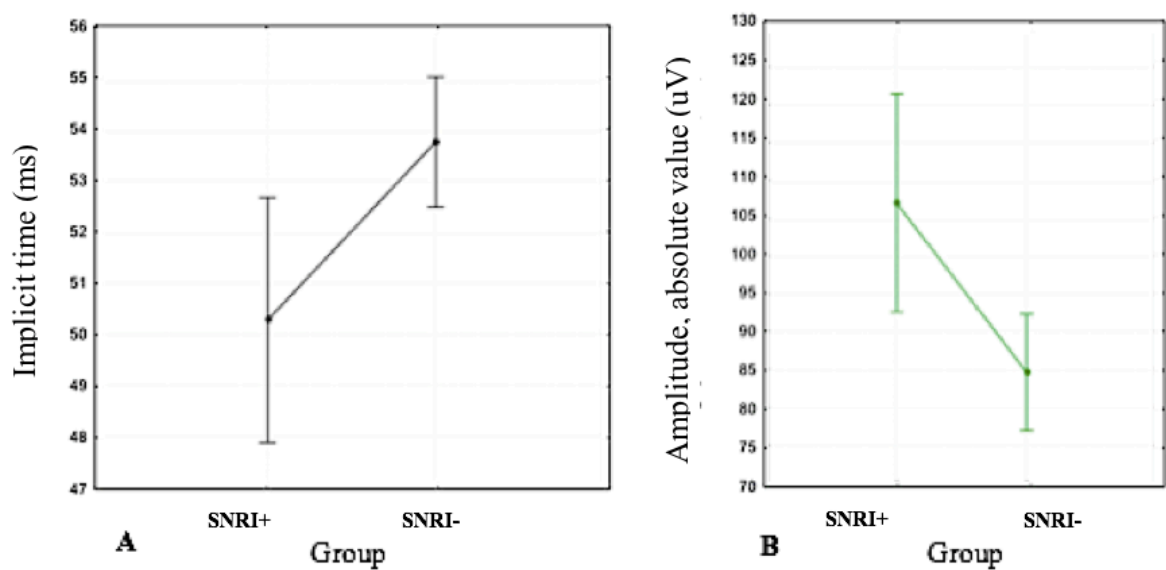




Figure 2 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the SNRI+ and SNRI- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval.

A) Implicit time (ms) between groups.  PERG P50-wave

B) amplitudes (µV) between groups.  fERG photopic 3.0 b-wave.

4.3.3. TCADs

After adjustment for dosage of antidepressants in Fluoxetine equivalent, alcohol consumption, tobacco consumption and MADRS-self score, the group effect was maintained for PERG P50-wave amplitude ($F = 6.93$; $p = 0.01$), fERG scotopic 3.0 a-wave implicit time ($F = 6.26$; $p = 0.02$), fERG flicker 3.0 a-wave amplitude ($F = 16.44$; $p < 0.05$) and fERG flicker 3.0 b-wave amplitude ($F = 24.24$; $p < 0.05$).

These results are shown in Figure 3.

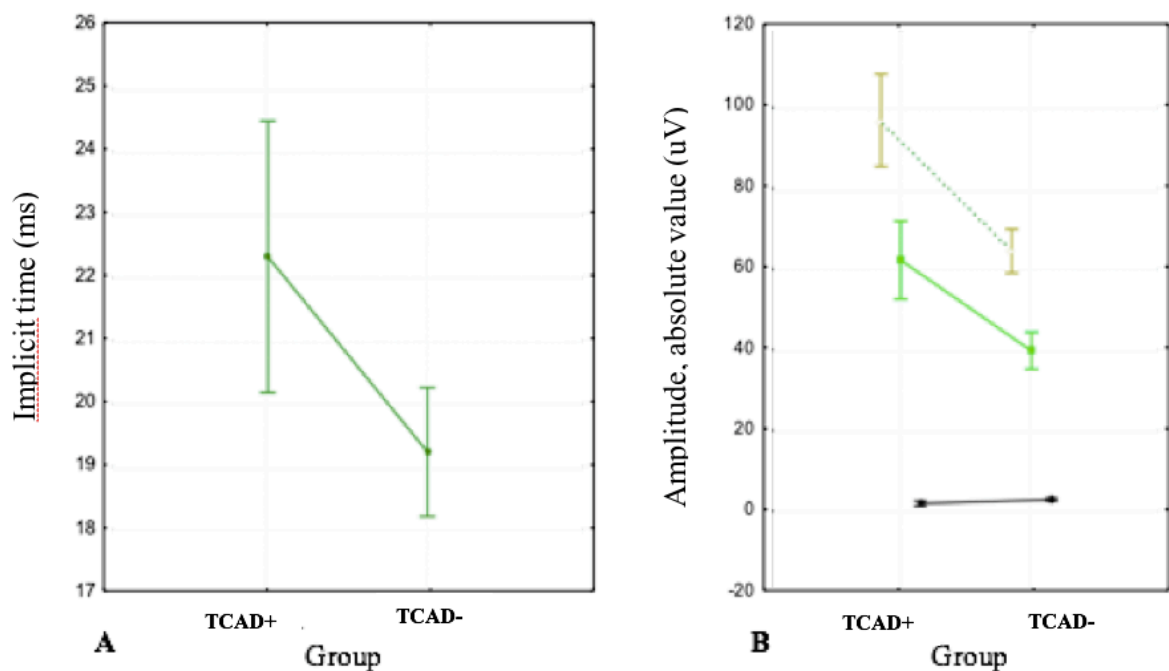


Figure 3 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the TCAD+ and TCAD- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval.

A) Implicit time (ms) between groups. fERG scotopic 3.0 a-wave

B) amplitudes (μV) between groups. PERG P50-wave, fERG flicker 3.0 a-wave,

fERG flicker 3.0 b-wave.

4.3.4. Benzodiazepines or hypnotics

After adjustment for the MADRS-self and Hamilton-scale score, the group effect was maintained, for mfERG P1-wave amplitude in the 10-15° degrees region ($F = 7.01$; $p = 0,02$), and for mfERG N2-wave amplitude in the 5-10° region ($F = 5.29$; $p = 0.04$). The model could not be adapted to tobacco and alcohol consumption for these waves.

After adjustment for the MADRS-self score, the group effect was maintained for mfERG N2-wave amplitude in the $< 2^\circ$ region ($F = 8.96$; $p = 0.01$). The model could not be adapted for tobacco and alcohol consumption, or the Hamilton scale score for this wave.

These results are shown in Figure 4.

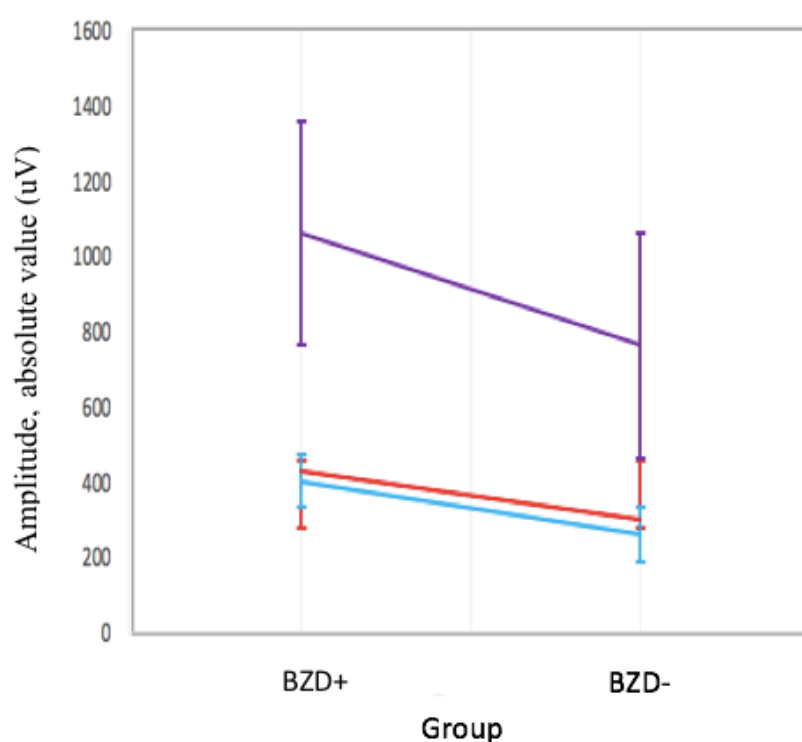





Figure 4 : Representation of the univariate results of the generalized linear model for the BZD+ and BZD- groups. Vertical bars represent the 95% confidence interval. Amplitudes (μV) between groups.

 mfERG P1-wave 10-15 degrees,  mfERG N2-wave < 2 degrees,  mfERG-N2 wave 5-10 degrees.

5. DISCUSSION

The results showed that patients treated with SSRIs presented an increase in the PERG P50-wave implicit time and amplitude of respectively 5 % and 37 %; a decrease in the fERG photopic 3.0 a- and b-wave amplitudes of respectively 18 % and 18 %; and a decrease in the fERG flicker 3.0 a-wave amplitude of 4 %, compared to patients not treated with SSRI treatment. The results showed that the patients treated with SNRI presented a decrease in PERG P50-wave implicit time of 6 % and an increase in fERG photopic 3.0 b-wave amplitude of 17 %, compared to patients not treated with SNRI. The results also showed that patients treated with TCADs presented a decrease in PERG P50-wave amplitude of 31 %, an increase in the fERG scotopic 3.0 a-wave implicit time of 16 %, and an increase in the fERG flicker 3.0 a- and b-wave amplitude of respectively 31 % and 23 %, compared to patients not treated with TCAD. Finally, the results showed that in the SSRI+ group, the patients treated with benzodiazepines or hypnotics presented an increase in the mfERG P1-wave amplitude of 42 % in the 10-15° degrees region, an increase of N2-wave of 39 % in the < 2° region and an increase of N2-wave of 54 % in the 5-10° region compared to patients in the SSRI+ group not treated with benzodiazepines or hypnotics.

These results are summarized in figure 5.

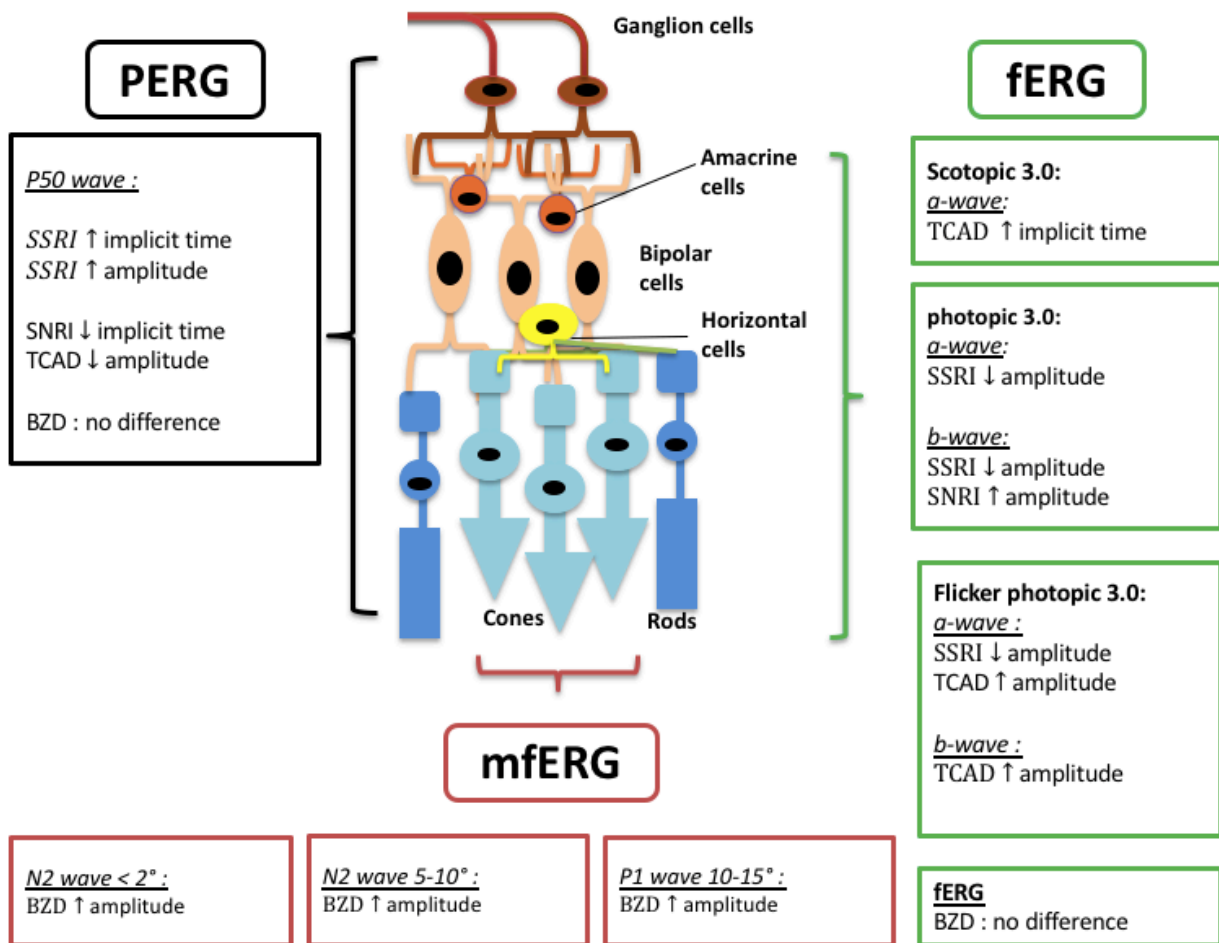


Figure 5 : summary of clinically relevant results

This is the first study performed in real-life conditions to evaluate the effects of antidepressants on retinal function in major depressive disorder. Studies in humans evaluating the impact of antidepressants on the retinal function are limited (16). In our study, 1- the intake of SSRIs was associated with a significant decrease in fERG photopic 3.0 b-wave amplitude in comparison with the intake of SNRIs or TCADs; 2- the intake of SNRIs was linked to a significant increase in fERG photopic 3.0 b-wave amplitude in comparison with the intake of SSRIs or TCADs; 3- the intake of TCADs was not associated with change in fERG photopic 3.0 b-wave amplitude in comparison with the intake of SSRIs or SNRIs. These results are consistent with the current literature in the field. In humans, a slight increase in the cones b-wave amplitude after administration of a single dose of agomelatine 25 mg – a

serotonergic and melatonergic antidepressant – was observed in 23 healthy volunteers (31). In animals, the injection of serotonin into the vitreous cavity of the cat was significantly associated with a slow and pronounced increase in the amplitude of the fERG photopic 3.0 b-wave (32). Taken together, these results suggest that the intake of SSRIs is associated with an increase in fERG photopic 3.0 b-wave amplitude but this increase seems to be less pronounced than the fERG photopic 3.0 b-wave amplitude increase induced by SNRI intake. The modulation of b-wave amplitude induced by the intake of SSRIs or SNRIs can impact functioning of the bipolar cells (25).

Another result of this study supports that: 1- the intake of SSRIs was associated with a significant increase in PERG P50 implicit time in comparison with the intake of SNRIs or TCADs; 2- the intake of SNRIs was associated with a significant decrease in PERG P50 implicit time when compared with the intake of SSRIs or TCADs. Unfortunately, we have not found any studies evaluating the effects of SSRI or SNRI intake on the PERG in the current literature. Here, we observed that the P50 implicit time was reduced by the intake of SNRIs in comparison with the intake of SSRIs. Finally, the intake of TCADs was associated with an increase in fERG flicker 3.0 a- and b-wave amplitude when compared with the intake of SSRIs or SNRIs. Thus, the transmission of retinal signal from the cones to bipolar cells seems to be modulated by TCAD intake (25). From our results, we can deduce that SSRIs and SNRIs alter the bipolar cells of the cone system – fERG photopic 3.0 b-wave amplitude – whereas TCADs modulate the transmission of retinal information from the cone to the bipolar cells – fERG flicker a- and b-wave amplitude –. Interestingly, TCADs act on several neurotransmitters – serotonin, dopamine and noradrenaline –, which could explain that their intake modulates the complete transmission of retinal information between cone and bipolar

cells. We suppose that SSRIs or SNRIs, which act on serotonin or serotonin-noradrenaline, alter the unique stage of bipolar cells.

Here, we compared the ERG of patients treated with SSRIs and benzodiazepines/hypnotics (BZDs) with the ERGs of patients treated with SSRIs without BZDs. The patients with BZD had no change in PERG and fERG compared to patients without BZD. The long-term use of benzodiazepines had no effects on PERG and scotopic or photopic fERG, which is consistent with our results (33). However, another study supports a dose-dependent decrease of a- and b-wave amplitude and implicit time in fERG photopic 3.0 after an intake of BZDs (34). The effect was more profound under conditions of light adaptation than dark adaptation (34). In scotopic conditions, serotonin could decrease the effects of the GABAergic system (35). As a consequence, the SSRI-BZD interaction in our study would explain the lack of retinal abnormalities as measured with fERG scotopic 3.0. We also showed that the intake of BZDs was associated with a significant increase in mfERG amplitudes. We observed an increase of P1-wave amplitude in the 10-15° region; an increase of N2 wave amplitude in the < 2° region; and an increase of N2 wave amplitude in the 5-10° region. Unfortunately, we have not found studies evaluating the effects of BZD intake on the mfERG in the current literature.

This study has certain limitations and perspectives. Firstly, the patients were receiving multiple pharmacological treatments, which could lead to confusion bias. Nevertheless, this situation is frequently encountered in routine psychiatric care and corresponds to a real-life situation. Future studies should multiply the associations of antidepressants to individualize the effects of various molecules while considering their possible interactions. Secondly, the number of subjects was low, thus limiting our statistical

power. Therefore, the number of subjects should also be increased and the distribution of men and women should be balanced. Thirdly, at this stage of the study, the blind was not lifted and we do not know which patients benefited from an active light therapy device or from a placebo device. At the end of this study, these analyzes will be repeated, taking this factor into account. Our results are interesting since they offer the opportunity to consider retinal electrophysiological markers as indicators of the therapeutic response in depressed patients in real-life care conditions. Investigations must therefore be prolonged and replicated to ascertain the precise effect of antidepressants on ERG. These results also support the use of ERG as a tool for monitoring and predicting therapeutic response in major depressive disorder.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013 Mar;43(3):471–81.
2. Trivedi MH. Major Depressive Disorder in Primary Care: Strategies for Identification. *J Clin Psychiatry*. 2020 Mar 17;81(2):UT17042BR1C.
3. IsHak WW, Greenberg JM, Balayan K, Kapitanski N, Jeffrey J, Fathy H, et al. Quality of life: the ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2011 Oct;19(5):229–39.
4. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Apr 15;53(8):649–59.
5. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996 Jun;19(2):179–200.
6. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Feb;7(2):137–51.
7. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019 Apr 3;9(1):127.
8. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Jun;18(6):513–29.
9. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Jun 2;76:155–62.
10. Pourcho RG. Neurotransmitters in the retina. *Curr Eye Res*. 1996 Jul;15(7):797–803.
11. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4–7.
12. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 4:4–11; discussion 12-13.

13. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2015 Nov;70:113–20.
14. Creel DJ. Electroretinograms. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:481–93.
15. Fornaro M, Bandini F, Ogliastro C, Cordano C, Martino M, Cestari L, et al. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J Affect Disord.* 2011 Dec;135(1–3):154–9.
16. Cosker E, Schwan R, Angioi-Duprez K, Lapr evote V, Schwitzer T. New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Jun;113:262–72.
17. Cosker E, Moulard M, Schmitt S, Angioi-Duprez K, Baumann C, Lapr evote V, et al. Portable light therapy in the treatment of unipolar non-seasonal major depressive disorder: study protocol for the LUMIDEP randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021 Jul 9;11(7):e049331.
18. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
19. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1979 Apr;134:382–9.
20. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193–213.
21. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2015 Jul 15;180:179–84.

22. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2010 Sep;121(9):1393–409.
23. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2013 Feb;126(1):1–7.
24. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, Li S, Walker S, Holopigian K, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2021 Feb;142(1):5–16.
25. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2015 Feb;130(1):1–12.
26. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2018 Feb;136(1):1–26.
27. Hébert M, Vaegan, Lachapelle P. Reproducibility of ERG responses obtained with the DTL electrode. *Vision Res*. 1999 Mar 1;39(6):1069–70.
28. Luo X, Frishman LJ. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Nov 1;52(12):8571–84.
29. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2012 Feb;124(1):1–13.
30. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2010 Sep;121(9):1393–409.

31. Fornaro M, Bandini F, Cestari L, Cordano C, Ogliastro C, Albano C, et al. Electroretinographic modifications induced by agomelatine: a novel avenue to the understanding of the claimed antidepressant effect of the drug? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:907–14.
32. Skrandies W, Wässle H. Dopamine and serotonin in cat retina: electroretinography and histology. *Exp Brain Res.* 1988;71(2):231–40.
33. Stafanous SN, Clarke MP, Ashton H, Mitchell KW. The effect of long-term use of benzodiazepines on the eye and retina. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1999;99(1):55–68.
34. Jaffe MJ, Hommer DW, Caruso RC, Straw GM, de Monasterio FM. Attenuating effects of diazepam on the electroretinogram of normal humans. *Retina Phila Pa.* 1989;9(3):216–25.
35. Popova E, Kuppenova P. Interaction between the serotonergic and GABAergic systems in frog retina as revealed by electroretinogram. *Acta Neurobiol Exp (Warsz).* 2017;77(4):351–61.

7. SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table 3 : Comparison of ERG parameters according to treatment group for SSRI and SNRI groups, means and standard deviations

	SSRI+ group (n = 37)	SSRI- group (n = 19)	T value	p	SNRI+ group (n = 15)	SNRI- group (n = 41)	T value	p
<u>PERG</u>								
N95 implicit time ^a	99,26 (8,69)	98,64 (8,93)	0,24	0,81	97,07 (8,23)	99,85 (8,87)	1,04	0,30
N95 amplitude ^b	-3,40 (1,12)	-3,12 (0,85)	-0,94	0,35	-3,14 (0,81)	-3,37 (1,11)	-0,71	0,48
<u>fERG scotopic 0,01</u>								
a-wave implicit time ^a	34,12 (3,84)	35,77 (2,46)	-1,69	0,10	35,36 (3,04)	34,45 (3,64)	-0,86	0,40
a-wave amplitude ^b	-9,58 (7,36)	-12,82 (10,60)	1,31	0,20	-12,88 (10,17)	-9,91 (8,05)	1,12	0,27
b-wave implicit time ^a	75,25 (13,83)	73,11 (5,22)	0,65	0,52	71,92 (5,10)	75,49 (13,11)	1,02	0,31
b-wave amplitude ^b	144,23 (60,36)	163,42 (57,15)	-1,13	0,26	163,91 (56,05)	146,05 (60,65)	-0,99	0,33
<u>mfERG N1 wave</u>								
Amplitude < 2° ^b	-565,95 (488,26)	-492,13(222,30)	-0,76	0,45	-506,93(242,07)	-552,33(370,83)	-0,44	0,66
implicit time < 2° ^a	28,15 (3,81)	29,25 (8,24)	-0,67	0,51	27,14 (3,32)	29,10 (6,41)	1,12	0,27
Amplitude 2-5° ^b	-229,42 (85,16)	-243,44 (88,95)	0,57	0,57	-249,49 (96,03)	-228,51 (82,25)	0,80	0,43
implicit time 2-5° ^a	26,86 (3,84)	29,13 (10,13)	-1,17	0,25	27,46 (8,20)	27,76 (6,27)	0,15	0,88
Amplitude 5-10° ^b	-199,10 (88,84)	-203,74 (82,91)	0,19	0,85	-210,97 (94,61)	-196,74 (83,34)	0,54	0,59
implicit time 5-10° ^a	25,59 (1,89)	29,66 (10,48)	-2,22	0,03*	28,59 (9,32)	26,44 (5,27)	-1,06	0,29
Amplitude 10-15° ^b	-149,20 (62,52)	-194,84 (69,75)	2,45	0,02*	-189,67 (81,58)	-156,05 (60,77)	1,64	0,11
implicit time10-15° ^a	25,68 (3,20)	26,41 (7,78)	-0,48	0,63	24,49 (2,43)	26,51 (5,95)	1,27	0,21
Amplitude > 15° ^b	-162,69 (63,63)	-192,59 (69,99)	1,58	0,12	-189,28 (76,08)	-167,15 (62,89)	1,09	0,28
implicit time > 15° ^a	25,07 (1,80)	26,99 (6,42)	-1,65	0,11	27,36 (7,24)	25,13 (1,70)	-1,80	0,08

mfERG P1 wave									
Amplitude < 2° ^b	832,12 (306,21)	919,42 (299,92)	-1,00	0,32	990,20 (293,88)	813,37 (296,87)	-1,96	0,06	
implicit time < 2° ^a	51,10 (3,94)	53,78 (11,03)	-1,30	0,20	51,58 (8,95)	52,22 (6,71)	0,28	0,78	
Amplitude 2-5° ^b	463,50 (148,54)	484,68 (142,47)	-0,51	0,62	496,67 (158,45)	461,00 (140,82)	-0,80	0,43	
implicit time 2-5° ^a	47,34 (3,23)	53,15 (24,07)	-1,40	0,17	48,67 (12,71)	49,71 (15,52)	0,23	0,82	
Amplitude 5-10° ^b	346,10 (116,38)	427,47 (119,59)	-2,42	0,02*	439,37 (130,77)	349,96 (111,47)	-2,50	0,02*	
implicit time 5-10° ^a	43,87 (2,03)	52,40 (24,53)	-2,03	0,047*	48,68 (16,04)	46,23 (14,87)	-0,53	0,60	
Amplitude 10-15° ^b	338,77 (111,36)	413,84 (106,93)	-2,39	0,02*	415,67 (120,47)	345,95 (107,59)	-2,05	0,045*	
implicit time 10-15° ^a	44,17 (2,71)	47,46 (13,52)	-1,38	0,17	45,07 (7,96)	45,46 (8,66)	0,15	0,88	
Amplitude > 15° ^b	360,03 (109,95)	425,55 (113,30)	-2,06	0,045*	418,93 (125,64)	369,54 (108,44)	-1,43	0,16	
implicit time > 15° ^a	43,84 (1,80)	46,65 (11,06)	-1,46	0,15	47,24 (12,48)	43,90 (1,69)	-1,64	0,11	
mfERG N2 wave									
Amplitude < 2° ^b	-842,15 (314,50)	-1017,66 (334,74)	1,90	0,06	-1071,63 (349,68)	-839,32(301,54)	2,41	0,02*	
implicit time < 2° ^a	72,93 (3,91)	76,17 (17,25)	-1,06	0,30	75,03 (17,98)	73,72 (6,23)	-0,40	0,69	
Amplitude 2-5° ^b	-390,64 (118,83)	-430,26(107,86)	1,20	0,24	-427,00(122,11)	-396,24(113,21)	0,87	0,39	
implicit time 2-5° ^a	70,02 (4,53)	69,23 (14,20)	0,29	0,77	70,39 (15,86)	69,47 (4,59)	-0,33	0,75	
Amplitude 5-10° ^b	-304,89 (94,42)	-387,97 (81,80)	3,16	<0,01*	-390,86 (91,87)	-312,57 (92,53)	2,71	0,01*	
implicit time 5-10° ^a	64,86 (5,60)	65,72 (7,00)	-0,46	0,65	67,19 (8,58)	64,41 (5,43)	-1,39	0,17	
Amplitude 10-15° ^b	-321,65 (125,32)	-346,50(116,11)	0,71	0,48	-350,40(128,33)	-322,72(119,65)	0,74	0,46	
implicit time 10-15° ^a	68,47 (7,76)	71,74 (30,90)	-0,59	0,56	70,39 (30,48)	69,34 (13,03)	-0,18	0,86	
Amplitude > 15° ^b	-310,16 (95,84)	-364,34(102,89)	1,92	0,06	-360,77(113,38)	-317,28 (94,31)	1,43	0,16	
implicit time > 15° ^a	65,72 (7,28)	69,06 (28,41)	-0,65	0,52	71,27 (31,87)	65,19 (6,95)	-1,12	0,27	

Table 3 : : SSRI+ group, n = 37: ERG from patients receiving SSRI treatment; SSRI group-, n = 19: ERG from patients not receiving SSRI treatment; SNRI+ group, n = 15: ERG from patients receiving treatment with SNRI; SNRI - group, n = 41: ERG of patients not benefiting from treatment with SNRI; ^a implicit time in ms ; ^b amplitude in μ V ; Student test ; * significant differences.

Table 4 : Comparison of ERG parameters according to treatment group for TCAD and BZD groups, means and standard deviations

	TCAD+group (n = 9)	TCAD- group (n = 47)	T value	p	BZD+ group (n = 10)	BZD- group (n = 22)	T value	p
<u>PERG</u>								
N95 implicit time ^a	100,72 (7,88)	98,67 (8,91)	-0,64	0,53	98,72 (9,32)	100,41 (8,30)	-0,48	0,64
N95 amplitude ^b	-3,07 (0,89)	-3,35 (1,06)	-0,72	0,47	-3,76 (1,24)	-3,31 (1,15)	-0,93	0,36
<u>fERG scotopic 0,01</u>								
a-wave implicit time ^a	36,54 (2,04)	34,34 (3,61)	-1,77	0,08	33,76 (3,81)	34,37 (3,99)	-0,37	0,71
a-wave amplitude ^b	-12,65 (9,46)	-10,36 (8,60)	0,71	0,48	-11,44 (9,57)	-8,51 (6,50)	-0,95	0,35
b-wave implicit time ^a	75,57 (3,39)	74,26 (12,53)	-0,31	0,76	73,26 (6,00)	76,45 (17,10)	-0,51	0,61
b-wave amplitude ^b	149, 69 (53,00)	151,39 (61,19)	0,08	0,94	160,47 (46,5§)	140,54 (70,26)	0,74	0,47
<u>mfERG N1 wave</u>								
Amplitude < 2° ^b	-364,78 (154,66)	-575,22(354,64)	-1,74	0,09				
implicit time < 2° ^a	31,06 (11,32)	28,03 (3,81)	-1,46	0,15				
Amplitude 2-5° ^b	-218,94 (53,04)	-237,62 (91,38)	-0,59	0,56				
implicit time 2-5° ^a	30,16 (10,67)	27,17 (5,75)	-1,21	0,23				
Amplitude 5-10° ^b	-194,56 (42,85)	-202,03 (92,68)	-0,24	0,81				
implicit time 5-10° ^a	28,86 (10,30)	26,68 (5,73)	-0,89	0,38				
Amplitude 10-15° ^b	-184,44 (17,37)	-161,70 (74,03)	0,91	0,37				
implicit time10-15° ^a	28,57 (10,79)	25,41 (3,16)	-1,67	0,10				
Amplitude > 15° ^b	-186,50 (35,40)	-170,73 (71,66)	0,64	0,52				
implicit time > 15° ^a	25,10 (0,71)	25,89 (4,54)	0,52	0,60				

<u>mfERG P1 wave</u>				
Amplitude < 2° ^b	745,50 (182,06)	887,53 (319,53)	1,29	0,20
implicit time < 2° ^a	54,83 (11,77)	51,47 (6,10)	-1,26	0,21
Amplitude 2-5° ^b	455,17 (55,67)	474,35 (157,85)	0,36	0,72
implicit time 2-5° ^a	56,12 (31,85)	48,05 (7,75)	-1,52	0,13
Amplitude 5-10° ^b	390,61 (42,51)	372,12 (133,65)	-0,41	0,68
implicit time 5-10° ^a	53,50 (30,48)	45,58 (9,58)	-1,45	0,15
Amplitude 10-15° ^b	387,83 (42,80)	361,15 (124,24)	-0,63	0,53
implicit time 10-15° ^a	48,78 (17,38)	44,64 (5,10)	-1,36	0,18
Amplitude > 15° ^b	418,00 (45,04)	376,47 (123,25)	-0,99	0,33
implicit time > 15° ^a	43,39 (0,98)	45,14 (7,43)	0,70	0,49
<u>mfERG N2 wave</u>				
Amplitude < 2° ^b	-877,28 (201,88)	-910,75(351,81)	-0,27	0,78
implicit time < 2° ^a	75,03 (10,86)	73,90 (10,81)	-0,29	0,78
Amplitude 2-5° ^b	-419,00 (41,53)	-402,21(125,76)	0,39	0,70
implicit time 2-5° ^a	65,21 (2,99)	70,68 (9,76)	1,65	0,10
Amplitude 5-10° ^b	-352,56 (36,80)	-329,69(106,29)	0,63	0,53
implicit time 5-10° ^a	62,41 (4,20)	65,73 (6,74)	1,42	0,16
Amplitude 10-15° ^b	-328,67 (47,22)	-330,94(132,12)	-0,05	0,96
implicit time 10-15° ^a	68,91 (24,02)	69,79 (18,48)	0,12	0,90
Amplitude > 15° ^b	-359,06 (42,78)	-323,56(108,41)	0,96	0,34
implicit time > 15° ^a	61,27 (1,35)	68,07 (19,32)	1.05	0,30

Table 4 : TCAD+ group, n = 9: ERG from patients receiving treatment with TCAD; TCAD- group, n = 47: ERG from patients not receiving treatment with TCAD; BZD+ group, n = 10: ERG from patients treated with SSRIs alone and receiving treatment with benzodiazepine or gabaergic hypnotic; BZD- group, n = 22: ERG from patients treated with SSRIs alone and not receiving treatment with benzodiazepine or gabaergic hypnotic; ^a implicit time in ms ; ^b amplitude in μ V ; Student test ; * significant differences

III. DISCUSSION

Les hypothèses résultantes de notre étude peuvent être résumées ainsi :

Table 5 : résumé des hypothèses résultantes de l'étude des effets des traitements antidépresseurs sur l'électrorétinogramme (ERG), pour les Inhibiteurs Sélectifs de la recapture de la Sérotonine (ISRS), les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) et les antidépresseurs tricycliques (AD3C).

<u>Classe d'antidépresseur</u> <u>Mode d'action</u>	<u>Principales modifications de la fonction rétinienne associées à la prise de l'antidépresseur</u>
ISRS <i>Sérotoninergique</i>	- Augmentation de l'amplitude de l'onde b du fERG photopique 3.0
IRSNa <i>Sérotoninergique, noradrénergique</i>	- Augmentation de l'amplitude de l'onde b du fERG photopique 3.0 supérieure à celle induite par la prise d'ISRS
AD3C <i>Sérotoninergique, noradrénergique, dopaminergique</i>	- Augmentation de l'amplitude des ondes a et b du fERG flicker 3.0 - diminution de l'amplitude de l'onde P50 du PERG

Les modifications de l'électrorétinogramme (ERG) pourraient donc être des marqueurs de l'effet des antidépresseurs. Fait intéressant, nous supposons que les Inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine (ISRS) ou les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa), qui agissent sur la sérotonine ou la sérotonine-noradrénaline, modifient le stade unique des cellules bipolaires (10), tandis que les antidépresseurs tricycliques (AD3C) agissent sur plusieurs neurotransmetteurs – sérotonine, dopamine et

noradrénaline-, ce qui pourrait expliquer que leur apport module la transmission complète de l'information rétinienne entre le cône et les cellules bipolaires (10). En effet, les récepteurs de la Sérotonine sont localisés pour la plupart au niveau des cellules bipolaires (19) – la Noradrénaline étant présente en quantité limitée dans la rétine (32)-, tandis que la Dopamine est libérée par les cellules amacrines et active les récepteurs de la Dopamine D1 et D2 répartis dans toute la rétine (18).

La localisation des récepteurs de la Dopamine et de la Sérotonine dans la rétine est schématisée dans la figure 6.

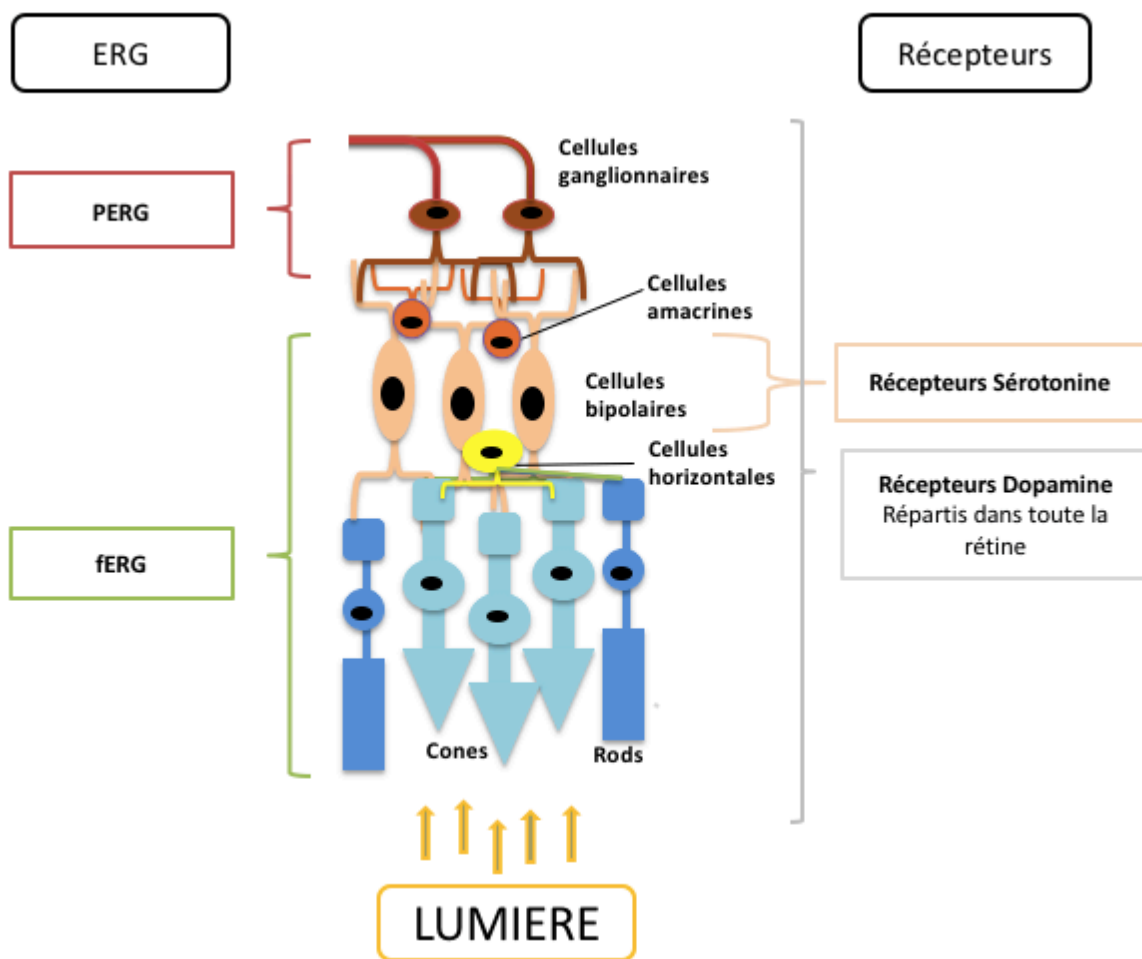


Figure 6 : Localisation simplifiée des récepteurs de la Dopamine et de la Sérotonine dans la rétine

D'autres arguments sous-tendent que les anomalies électro-physiologiques rétiniennes reflèteraient la modulation de la neurotransmission monoaminergique, sérotoninergique et dopaminergique principalement, -la noradrénaline étant présente en quantité limitée dans la rétine (32)-. La dopamine est la catécholamine la plus exprimée dans la rétine. Elle a un rôle dans la physiologie rétinienne, pour l'adaptation à la lumière, la trophicité, la rythmicité circadienne et la survie cellulaire notamment (18). Des études ERG sur des patients atteints de la maladie de Parkinson, au cours de laquelle le fonctionnement dopaminergique est altéré, ont montré que le gain de contraste en PERG pourrait être un marqueur de la neurotransmission dopaminergique rétinienne (33). Les différences de gain de contraste en PERG observées entre les patients atteints de TDM et les témoins (29) et résolutive au décours du TDM (30) pourraient donc être le reflet de modifications de la neurotransmission dopaminergique. Un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse est que la dopamine serait impliquée dans la physiopathologie de la dépression (34).

Le deuxième neurotransmetteur détecté dans la rétine est la sérotonine qui joue également un rôle dans la physiologie rétinienne (19), ainsi que dans la physiopathologie du trouble dépressif majeur (34). Plusieurs articles suggèrent que des modulations de la voie sérotoninergique auraient des effets sur le fERG. Par exemple, il a été observé que l'administration de Duloxétine, un inhibiteur de la recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline, à des patients atteints de TDM était associée à une diminution significative de l'amplitude de l'onde b du fERG photopique et à l'amélioration des symptômes dépressifs (35). La faible quantité de Noradrénaline dans la rétine (32), et l'identification de récepteurs sérotoninergiques dans les cellules bipolaires (19), dont le fonctionnement est reflété par le fERG (10), suggèrent que les modulations de la voie sérotoninergique pourraient être

traduites par des modifications du fERG. Des études sur l'animal ont confirmé que la diminution de la sérotonine cérébrale chez des souris knockin à la tryptophane hydroxylase 2- qui est un précurseur de la sérotonine- présentent des modifications de la latence de l'onde b du fERG photopique (22). De même l'injection de sérotonine dans la cavité vitréenne du chat a été significativement associée à une modulation de l'onde b d fERG photopique 3.0 (36). Les dysfonctionnements cérébraux sérotoninergiques pourraient donc être reflétés par le fERG.

Or une hypothèse physiopathologique est qu'une carence en monoamines (dopamine et/ou sérotonine et/ou noradrénaline) pourrait être un substrat organique possible de la dépression (34). Il s'agit probablement d'une vision simplifiée de la physiopathologie du trouble dépressif majeur, mais le développement des antidépresseurs est basé sur cette hypothèse (31). Comme les éléments ci-dessus le montrent, l'électrorétinogramme pourrait donc refléter les modulations monoaminergiques liées directement à la dépression ou à l'administration des traitements antidépresseurs. Ensemble, nos résultats et cette hypothèse suggèrent, que l'identification d'anomalies de l'ERG, avant traitement, pourrait orienter la stratégie thérapeutique à condition de connaître précisément les effets électrorétinographiques des antidépresseurs. Une étude a déjà suggéré que l'électrorétinogramme pourrait permettre de prédire la réponse thérapeutique du patient à un traitement donné (35). Dans cette étude, 60 mg de Duloxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ont été administrés à deux groupes de 20 sujets, un groupe de témoins et un groupe de patients atteints d'un TDM pendant 12 semaines. Au décours des 12 semaines de traitement, 12 des 20 patients atteints de TDM avaient répondu positivement au traitement, selon les scores de l'échelle de dépression de Hamilton. Les auteurs se sont intéressés aux éventuelles différences ERG qu'il y avait avant traitement entre les patients atteints de TDM

répondeurs et ceux non-répondeurs au traitement. Ils se sont aperçus que les patients ayant répondu positivement au traitement par 60 mg de Duloxétine présentaient, avant traitement, une amplitude de l'onde b du fERG scotopique et photopique 3.0 plus élevée que les patients non répondeurs avant traitement et les témoins (35). De plus seuls les répondeurs présentaient une diminution significative de l'amplitude des ondes b des bâtonnets de la ligne de base à la semaine 12, à laquelle le traitement a pris fin, alors qu'il n'y a eu aucun changement dans les résultats fERG des non-répondeurs (35). Cette étude suggère donc que le fERG pourrait non seulement suivre l'efficacité du traitement par Duloxétine mais aussi prédire sa réponse en identifiant avant traitement les patients susceptibles ou non d'y répondre positivement.

Notre étude, en montrant qu'il est possible d'identifier des effets électrorétinographiques des antidépresseurs, permet d'envisager l'électrorétinogramme comme un futur outil de prédiction et donc d'orientation de la stratégie thérapeutique. Notre étude présente des limites et des perspectives. Premièrement, les patients ont eu plusieurs traitements pharmacologiques, ce qui pouvait entraîner un biais de confusion. Néanmoins, cette situation est fréquemment rencontrée dans les soins psychiatriques de routine et correspond à une situation réelle. Les futures études devraient multiplier les associations d'antidépresseurs afin d'individualiser les effets de différentes molécules tout en considérant leurs interactions possibles. Deuxièmement, le nombre de sujets était faible, limitant ainsi notre puissance statistique. Le nombre de sujets doit donc également être augmenté. Troisièmement, à ce stade de l'étude, l'aveugle n'a pas été levé et nous ne savons pas quels patients ont bénéficié d'un dispositif de luminothérapie actif ou d'un dispositif placebo. A l'issue de cette étude, ces analyses seront reconduites en tenant compte de ce facteur.

Nos résultats sont intéressants car ils offrent l'opportunité de considérer les marqueurs électro-physiologiques rétiniens comme indicateurs de la réponse thérapeutique chez les patients déprimés en situation réelle de soins. Les investigations doivent donc être prolongées et répliquées afin de déterminer l'effet précis des antidépresseurs sur l'ERG. Ces résultats soutiennent également l'utilisation de l'ERG comme outil de surveillance et de prédiction de la réponse thérapeutique dans le trouble dépressif majeur.

IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Lukas SE. New perspectives on using brain imaging to study CNS stimulants. *Neuropharmacology*. 2014 Dec;87:104–14.
2. Scarpazza C, Ha M, Baecker L, Garcia-Dias R, Pinaya WHL, Vieira S, et al. Translating research findings into clinical practice: a systematic and critical review of neuroimaging-based clinical tools for brain disorders. *Transl Psychiatry*. 2020 Apr 20;10(1):107.
3. Durcan R, Thomas AJ. Translating progress in neuroimaging into clinical practice. *Int Psychogeriatr*. 2018 May;30(5):607–9.
4. Creel DJ. Electroretinograms. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:481–93.
5. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017 Jun 2;76:155–62.
6. Pourcho RG. Neurotransmitters in the retina. *Curr Eye Res*. 1996 Jul;15(7):797–803.
7. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013 Jan;9(1):44–53.
8. Demb JB, Singer JH. Functional Circuitry of the Retina. *Annu Rev Vis Sci*. 2015 Nov 24;1:263–89.
9. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Sep;42:44–84.
10. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol*. 2010 Sep;121(9):1393–409.
11. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015 Feb;130(1):1–12.

12. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol*. 2018 Feb;136(1):1–26.
13. Luo X, Frishman LJ. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Nov 1;52(12):8571–84.
14. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013 Feb;126(1):1–7.
15. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012 Feb;124(1):1–13.
16. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol*. 2010 Sep;121(9):1393–409.
17. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, Li S, Walker S, Holopigian K, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*. 2021 Feb;142(1):5–16.
18. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*. 2004 Jan;108(1):17–40.
19. Gastinger MJ, Tian N, Horvath T, Marshak DW. Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr Eye Res*. 2006 Aug;31(7–8):655–67.
20. Wu SM, Maple BR. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Res*. 1998 May;38(10):1371–84.
21. de Souza CF, Acosta ML, Polkinghorne PJ, McGhee CNJ, Kalloniatis M. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. *Clin Exp Optom*. 2013 Sep;96(5):504–7.
22. Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Beaulieu J-M, Hébert M. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2014 Mar 15;75(6):479–86.

23. Hébert M, Dumont M, Lachapelle P. Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. *J Affect Disord.* 2002 Apr;68(2–3):191–202.
24. Hébert M, Beattie CW, Tam EM, Yatham LN, Lam RW. Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 2004 Jun 30;127(1–2):27–34.
25. Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Mador JA. Electroretinography in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 1992 Jul;43(1):55–63.
26. Balogh Z, Benedek G, Kéri S. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Jan 1;32(1):297–300.
27. Laprevote V, Schwitzer T, Giersch A, Schwan R. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015 Jan 2;56:264.
28. Hébert M, Mérette C, Gagné A-M, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry.* 2020 Feb 1;87(3):263–70.
29. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, Tebartz van Elst L. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol Psychiatry.* 2010 Jul 15;68(2):205–8.
30. Bubl E, Ebert D, Kern E, van Elst LT, Bach M. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2012 Aug;201:151–8.
31. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 4:4–11; discussion 12–13.
32. Osborne NN. Noradrenaline, a transmitter candidate in the retina. *J Neurochem.* 1981 Jan;36(1):17–27.
33. Langheinrich T, Tebartz van Elst L, Lagrèze WA, Bach M, Lücking CH, Greenlee MW. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clin Neurophysiol.* 2000 Jan;111(1):66–74.

34. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4–7.
35. Fornaro M, Bandini F, Ogliastro C, Cordano C, Martino M, Cestari L, et al. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1–3):154–9.
36. Skrandies W, Wässle H. Dopamine and serotonin in cat retina: electroretinography and histology. *Exp Brain Res*. 1988;71(2):231–40.

RESUME DE LA THESE

Il s'agit de la première étude, à notre connaissance, évaluant en conditions réelles les effets rétiniens de divers antidépresseurs et benzodiazépines chez des humains atteints de troubles dépressifs majeurs (TDM). Dans cette étude, nous avons évalué les effets des antidépresseurs et des benzodiazépines sur la fonction rétinienne en utilisant un électrorétinogramme flash (fERG), pattern (PERG) et multifocal (mfERG) chez des patients atteints de TDM. Nous avons trouvé une réduction de l'amplitude d'onde b du fERG photopique 3.0 chez les patients traités avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Nous avons également montré que la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) était associée à une diminution de la latence de l'onde P50 du PERG et à une augmentation de l'amplitude de l'onde b du fERG photopique 3.0. Enfin, nous avons constaté que la prise d'antidépresseurs tricycliques (AD3C) était associée à une augmentation de l'amplitude des ondes a et b du fERG flicker 3.0. Sur la base de ces résultats, nous soutenons que l'électrophysiologie rétinienne peut fournir des marqueurs fiables et reproductibles pour surveiller la réponse aux antidépresseurs et aux benzodiazépines.

TITRE EN ANGLAIS : Retinal markers of therapeutic responses in major depressive disorder: effects of antidepressants and benzodiazepines on retinal function

THESE : MEDECINE PSYCHIATRIE - ANNEE 2021

MOTS CLEFS : Trouble dépressif majeur ; électrorétinographie ; Rétine ; Transmission synaptique, antidépresseurs, biomarqueurs

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex
