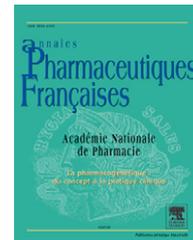




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



SÉANCE THÉMATIQUE : « RYTHMES BIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES »

## Troubles de l'humeur et rythmes biologiques<sup>☆</sup>

Affective disorders and biological rhythms

Y. Le Strat<sup>a</sup>, N. Ramoz<sup>a</sup>, P. Gorwood<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Inserm U675, IFR02, faculté Xavier-Bichat, université Paris-VII,  
16, rue Henri-Hichard, 75018 Paris, France

<sup>b</sup> Service de psychiatrie adulte, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, 178,  
rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex. France

Disponible sur Internet le 20 juin 2008

### MOTS CLÉS

Dépression ;  
Rythme circadien ;  
Mélatonine ;  
Génétique ;  
Gènes *Clock*

**Résumé** Des anomalies du rythme circadien sont décrites dans les troubles de l'humeur, qu'il s'agisse de la dépression, du trouble bipolaire ou du trouble affectif saisonnier. Les altérations des rythmes du sommeil et des cycles de pics hormonaux sont les troubles les plus souvent cités. La conception de la dépression comme témoin d'une altération des relations entre le pacemaker interne (principalement organisé par le noyau suprachiasmatique) et les rythmes sociaux exogènes (générés par la lumière essentiellement) est enrichissante, bien que imparfaitement maîtrisée. C'est dans cette idée que les gènes « d'horloges » ou gènes *Clock* qui régulent ce rythme interne, ont été étudiés dans la dépression et montrent une association, pour certaines études avec le risque de rechute, les troubles du sommeil et la réponse aux antidépresseurs. Les variables physiologiques de la dépression en rapport directe avec des rythmes biologiques sont revues dans cet article. La plupart des approches thérapeutiques dans la dépression ont un impact sur les rythmes biologiques. Certaines d'entre elles agissent exclusivement sur cette dimension. C'est le cas de la privation de sommeil médicalisée (bouleversant les rythmes) ou de la luxthérapie (qui resynchronise les rythmes par une exposition matinale à une lumière intense). Certaines psychothérapies se focalisent sur les rythmes sociaux. Ainsi dans le trouble bipolaire, le respect d'une régularité de ces rythmes sociaux permet en effet de réduire le risque de rechute thymique. Enfin, les antidépresseurs améliorent les rythmes biologiques à terme (après le délai de 15 jours avant l'amélioration clinique), et certaines molécules en développement se basent spécifiquement sur ce mécanisme d'action pour améliorer la dépression (propriétés agonistes mélatoninergiques).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<sup>☆</sup> Présenté lors de la séance thématique du 20 février 2008.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [philip.gorwood@lmr.aphp.fr](mailto:philip.gorwood@lmr.aphp.fr) (P. Gorwood).

**KEYWORDS**

Depression;  
Circadian rhythms;  
Melatonin;  
Genetics;  
*Clock* genes

**Summary** Disruptions of circadian rhythms are described in affective disorders, including unipolar and bipolar disorder, but also seasonal affective disorder. Sleep–wake and hormone circadian rhythms are among the most quoted examples. Depression could be conceptualized as a desynchronization between the endogenous circadian pacemaker and the exogenous stimuli, such as sunlight and social rhythms. Accordingly, *Clock* genes have been studied and the literature suggests that variants in these genes confer a higher risk of relapse, more sleep disturbances associated with depression, as well as incomplete treatment response. Most of therapeutic interventions in depression have an impact on biological rhythms. Some of them exclusively act via a biological pathway, such as sleep deprivation or light therapy. Some psychosocial interventions are specifically focusing on social rhythms, particularly in bipolar disorder, in which the promotion of stabilization is emphasized. Finally, all antidepressant medications could improve biological rhythms, but some new agents are now totally focusing this novel approach for the treatment of depression.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Des altérations des rythmes biologiques sont mises en évidence depuis de nombreuses années dans les troubles de l'humeur, qu'il s'agisse des formes unipolaires ou bipolaires de la dépression, ou du trouble affectif saisonnier. Ainsi, l'insomnie d'endormissement avec somnolence diurne ou l'amélioration vespérale constitue même des critères diagnostiques de l'épisode dépressif. La plupart des patients souffrant de dépression se plaignent des troubles du sommeil, essentiellement des réveils précoces [1,2]. Toutefois, près de 60% des sujets sont améliorés, au moins temporairement, par une privation de sommeil médicalisée [3]. À l'instar de nombreux autres processus physiologiques, le sommeil et la dépression sont sous l'influence d'organismes circadiens internes, notamment cérébraux comme le noyau suprachiasmatique, mais également d'organismes externes, comme l'exposition à la lumière du soleil ou les contacts sociaux. L'intrication des régulations du sommeil et de l'humeur est particulièrement prégnante dans le cas d'une entité nosographique de description relativement récente, le trouble affectif saisonnier.

## Base circadienne des troubles de l'humeur : l'exemple du trouble affectif saisonnier

### Épidémiologie et aspects cliniques

Les troubles affectifs saisonniers constituent un sous-type de trouble de l'humeur caractérisé par des récurrences dépressives qui apparaissent suivant un schéma saisonnier, souvent de façon hivernale. Les études épidémiologiques américaines et canadiennes mettent en avant une prévalence comprise entre 0,4 et 2,7% [4,5]. Des fluctuations saisonnières de l'humeur sont d'ailleurs décrites dans la population générale, avec une aggravation hivernale et une amélioration estivale [6], ce qui suggère l'existence d'un spectre saisonnier de l'humeur variant du normal au pathologique, et dont le trouble affectif saisonnier serait une des formes extrêmes [7].

La tristesse, l'anxiété, l'irritabilité, la diminution de l'activité, ainsi que les troubles de la concentration, de la

libido et du sommeil, caractérisent les épisodes dépressifs. Les patients souffrant de troubles affectifs saisonniers présentent aussi des symptômes de dépression « atypique » au sens anglosaxon, c'est-à-dire associant une augmentation de la quantité de sommeil, une augmentation de l'appétit accompagnée d'une prise de poids, ainsi qu'une appétence pour les aliments sucrés.

### Neurobiologie et génétique du trouble affectif saisonnier

Les bases neurobiologiques du trouble affectif saisonnier restent mal connues. Le risque d'être affecté de trouble affectif saisonnier chez un apparenté de premier degré est de l'ordre de 13 à 17%, c'est-à-dire entre deux et 12 fois plus que dans la population générale. On observe une concordance du diagnostic supérieure chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes, traduisant l'importance des facteurs génétiques dans l'ensemble des modifications saisonnières de comportements, comme le sommeil, les activités sociales, l'humeur, l'appétit et le niveau d'énergie. L'héritabilité de ce patron saisonnier de comportements est estimée à 30% [8]. Toutefois, cette étude n'évalue pas directement l'héritabilité du trouble affectif saisonnier qui constitue une forme extrême et qui pourrait donc présenter une héritabilité supérieure [9].

### Gènes *Clock*, rythmes circadiens et troubles de l'humeur

Plusieurs gènes interagissent dans le contrôle des rythmes circadiens [10] et portent le nom générique de gènes *Clock*, étant donné leur fonction de régulation du rythme de programmes biologiques [11].

Plusieurs études d'associations portant sur des gènes *Clock* ont comparé les variants génétiques des sujets souffrant de troubles affectifs saisonniers à ceux des sujets témoins (Tableau 1). Parmi les rares études positives, le travail de Partonen et al. semble particulièrement pertinent [12]. Cette étude d'association souligne le rôle de l'horloge circadienne dans la physiopathologie du trouble affectif saisonnier [12]. Elle porte sur trois gènes, *period homolog 2* (*PER2*), *aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein* (*ARNTL*) et *neuronal PAS domain protein 2* (*NPAS2*).

**Tableau 1** Associations cas-témoin publiées de gènes candidats avec le trouble affectif saisonnier.  
*Published case-control associations of candidate genes with seasonal affective disorder.*

Références	Gène candidat	Sujets	Polymorphisme étudié	Association au trouble affectif saisonnier	Commentaire
[15]	<i>Clock</i>	297 sujets	3111C/T	Non	Population coréenne Fluctuations saisonnières en population générale
[14]	<i>Clock</i>	159 patients 159 témoins	3111C/T	Non	
[54]	Protéine G, sous unité beta 3	159 patients	C825T	Non	
[55]	Transporteur de la sérotonine 5HTT	159 témoins 97 patients	5HTT-LPR	Oui	
[56]	Transporteur de la sérotonine 5HTT	71 témoins 138 patients	5HTT-LPR	Non	Association positive dans un sous-groupe
[57]	Transporteur de la sérotonine 5HTT	146 témoins 464 patients	5HTT-LPR	Non	Reprend des données des deux études précédentes
[58]	Récepteur 5HT2A	414 témoins 67 patients 69 témoins	-1438G/A	Oui	
[59]	Récepteur 5HT2A	50 patients 132 témoins	Ala447Val His452Tyr	Non	
[14] et [12]	<i>NPAS2</i>	159 patients 159 témoins	Ser471Leu	Oui	Quatre autres SNPs testés
[12]	<i>Arntl</i>	189 patients 189 témoins	rs2290035	Oui	Trois autres SNPs testés
[12]	<i>Per2</i>	189 patients 189 témoins	10870	Oui	Trois autres SNP testés
[14]	<i>Per2</i>	159 patients 159 témoins	Gly1244Glu	Non	
[14]	<i>Per3</i>	159 patients 159 témoins	Val647Gly	Non	

Ces gènes codent trois protéines porteuses de domaines de dimérisation Per-Arnt-Sim (PAS), qui sont particulièrement impliqués dans le contrôle de l'activité transcriptionnelle en réponse à la lumière. Les protéines PER2, ARNTL et NPAS2 interagissent entre elles, et une mutation portant sur l'un ou l'autre de ces gènes entraîne des altérations des rythmes circadiens comme des cycles veille-sommeil [13]. L'étude de Partonen et al. montre que non seulement le trouble affectif saisonnier est associé à des variants de trois gènes *Clock* (*PER2*, *ARNTL* et *NPAS2*), mais de plus, l'analyse combinée des trois gènes met en évidence des effets additifs des génotypes de vulnérabilité. Ainsi, les porteurs de l'haplotype à risque ont un risque multiplié par quatre de présenter le trouble comparé aux autres génotypes [12].

D'autres gènes porteurs de domaines de dimérisation PAS ont également été étudiés. En particulier, l'association au trouble affectif saisonnier du polymorphisme 3111C/T du gène *Clock* (pour *circadian locomotor cycles kaput*) a été recherchée dans deux études restées négatives [14,15] (Tableau 1). Deux autres études d'association de ce polymorphisme à la dépression se sont également révélées négatives [2,16]. Malgré ces quatre études d'associations

négatives, le gène *Clock* reste un gène candidat particulièrement intéressant. En effet, il a été initialement identifié par mutagenèse chez la souris, chez laquelle la suppression de ce gène entraîne une altération du rythme circadien spontané dans l'obscurité [17]. Les souris mutées présentent une hyperactivité diurne, une diminution des comportements de désespoir, acquis au cours du test de nage forcée, ainsi qu'une augmentation des comportements d'exploration, c'est-à-dire une diminution des comportements modélisant la dépression et l'anxiété chez l'animal [18]. La réversibilité de ces comportements après administration de lithium fait de la mutation du gène *Clock* un des rares modèles animaux de manie [18]. Chez l'homme, le gène *Clock* jouerait un rôle particulièrement important dans la régulation du sommeil, au moins chez les sujets souffrant de troubles de l'humeur. En effet, non seulement le polymorphisme 3111C/T exerce un effet modificateur sur l'efficacité de traitements antidépresseurs sur les troubles du sommeil [11], mais de plus, les sujets bipolaires porteurs du variant T3111 ont une plus grande activité diurne, un délai d'endormissement plus long et une durée totale de sommeil plus courte que les porteurs du variant C3111 [19].

## L'hypothèse du décalage de phase

L'hypothèse du décalage de phase postule que les patients souffrant de trouble affectif saisonnier présentent préférentiellement des épisodes dépressifs en hiver en raison d'une désynchronisation de leurs rythmes circadiens, en particulier entre les rythmes liés au cycle veille-sommeil et ceux, internes, contrôlés par le pacemaker interne, dans la région cérébrale du noyau suprachiasmatique. Le contrôle des rythmes circadien est en effet réalisé essentiellement par ce noyau situé dans la portion antérieure du thalamus.

L'absence d'ensoleillement matinal en hiver, en particulier, entraîne un décalage de phase entre les rythmes circadiens internes et les rythmes imposés par les horaires de réveil et le cycle veille-sommeil. La lumière matinale a des propriétés antidépressives, en imposant une avance de phase. Cette avance permet la resynchronisation des rythmes internes avec les cycles veille-sommeil [20]. Cette hypothèse a permis de générer plusieurs approches thérapeutiques différentes, allant des modifications environnementales (lumière, comportements) aux traitements médicamenteux (mélatonine, agomélatine).

## Traitement des troubles de l'humeur par altération du rythme circadien

Plusieurs traitements existants ou en cours de développement agissent, directement ou indirectement, sur les rythmes internes et externes. La privation de sommeil, la luxthérapie (aussi appelée photothérapie) et les traitements médicamenteux agonistes de la mélatonine complètent l'approche psychothérapeutique visant la régularisation des cycles nycthémeraux.

### Privation de sommeil

La privation de sommeil classique consiste en l'absence de tout endormissement durant 40 heures, et ce au cours d'une hospitalisation. Elle est suivie d'une amélioration rapide de la symptomatologie dépressive chez près de 60 % des sujets, et ce dès le lendemain matin [3,21]. Les études initiales (1971–1980) mettaient en avant des taux de réponses supérieures à 70 %, que les travaux plus récents rendent nécessaires de tempérer [22]. Cette amélioration semble spécifique aux troubles de l'humeur, et peu probablement lié à un effet placebo ou à la rassurance, puisqu'elle est sans effet sur les troubles ou la symptomatologie anxieuse [23], qu'elle pourrait même aggraver [24].

Certains travaux suggèrent une efficacité supérieure de la privation de sommeil sur les dépressions dites « endogènes », marquée par une symptomatologie matinale sévère et par une amélioration vespérale, comparés aux dépressions exogènes [21,25]. Cette différence pourrait être expliquée par une efficacité supérieure de la privation de sommeil sur les formes les plus sévères de dépression, qui sont volontiers endogènes [26]. L'efficacité de la privation de sommeil pourrait être également supérieure dans le traitement du trouble bipolaire, comparé au trouble unipolaire [27], même si le risque de virage maniaque ou hypomaniaque est relativement similaire à celui observé dans le

cadre des traitements antidépresseurs [28]. En revanche, l'âge, le sexe, la durée et le nombre des épisodes ou des hospitalisations ne sont pas des facteurs prédictifs retrouvés dans la littérature [3,26].

Toutefois, l'effet bénéfique d'une privation de sommeil pourrait n'être que très temporaire. En effet, plusieurs travaux ont observé un taux de rechute supérieur à 50 %, et ce dès le deuxième jour suivant la privation de sommeil [21,29]. Ce taux de rechute est d'autant plus élevé que les patients ne bénéficient pas d'un traitement médicamenteux adapté [3] et il serait favorisé non seulement par les siestes, mais également par les périodes de microsommeil, plus fréquentes chez les sujets qui rechutent [30].

### Luxthérapie

La luxthérapie consiste en l'administration d'une lumière d'une intensité de 2500 lx pendant deux heures, ou de 10 000 lx pendant 30 minutes. La plupart des travaux ayant étudié son efficacité se sont focalisés sur les troubles affectifs saisonniers, pour lequel la luxthérapie est aussi efficace qu'un traitement antidépresseur par fluoxétine [31]. Les données issues de la littérature, dont une revue de la littérature de la Cochrane Database, montrent également l'efficacité de la luxthérapie dans les troubles de l'humeur non saisonniers, avec toutefois un effet de taille moins important que dans le cadre des troubles saisonniers [32,33].

L'administration semble plus efficace le matin, au moins dans le trouble affectif saisonnier. En effet, l'administration matinale régule le cycle circadien de sécrétion de mélatonine, tandis que l'administration vespérale augmente, au moins théoriquement, le décalage de phase dont souffrent déjà ces patients [34,35]. La durée optimale du traitement, ainsi que ses effets sur la prévention des rechutes, sont encore mal connus. Une méta-analyse colligeant les données de 23 études met en avant un ratio de rémission de 2,9 [I.C.95 % = 1,6–5,4] [36]. Ce ratio est tout à fait similaire à celui de la plupart des traitements médicamenteux de la dépression.

### Mélatonine et agonistes mélatoninergiques

L'induction d'avances ou de décalage de phase par des agents médicamenteux est une preuve supplémentaire de la validité de l'hypothèse du décalage de phase comme facteur physiopathologique princeps de la dépression [20]. La mélatonine joue le rôle de « signal chimique de la nuit », ayant des effets globalement inverses à ceux de la lumière [20]. À ce titre, son administration se fait préférentiellement le soir chez les sujets souffrant de trouble affectif saisonnier, afin d'entraîner une avance de phase chez ces patients [20,37]. Si les modélisations animales montrent des résultats prometteurs [38], les travaux cliniques préliminaires chez l'homme ont des résultats divergents quant à l'efficacité de la mélatonine dans le trouble affectif saisonnier, certains montrant des résultats positifs [37], d'autres négatifs [39]. Les liens exacts entre l'amélioration des troubles du sommeil par la mélatonine et l'amélioration du reste de la symptomatologie dépressive restent cependant à explorer [40].

D'autres agonistes mélatoninergiques sont en cours de développement. Parmi ceux-ci, la molécule la plus étudiée

dans le cadre des troubles de l'humeur est l'agomélatine. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2, également antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>. Plusieurs travaux concordant ont montré son efficacité sur des modèles animaux de dépression [41,42] ou d'anxiété [43,44]. Ses effets sur le retard de phase sont comparables à ceux de la mélatonine [45], en permettant la resynchronisation des rythmes circadiens perturbés grâce à une action d'avance de phase [46]. Son efficacité clinique sur la symptomatologie dépressive s'appuie sur plusieurs études contrôlées [47,48] et elle semble améliorer le sommeil des sujets déprimés [46,49], tout en respectant relativement bien son architecture chez le sujet sain [50,51].

## Études comportementales

Plusieurs approches psychothérapeutiques récentes, dites psychosociales, ont pour approche la stabilisation des activités quotidiennes et du cycle veille-sommeil. En reprenant l'histoire de la maladie avec le patient, le clinicien recherche et, le cas échéant, souligne l'impact des altérations des rythmes de vie sur les rechutes passées [52]. Après une période d'évaluation des rythmes de vie, incluant le sommeil, mais également les modalités d'activités sociales et leurs liens avec la symptomatologie dépressive, le patient et le clinicien repèrent les connections pertinentes ainsi que les facteurs susceptibles d'être modifiés en vue d'une meilleure stabilité [53].

## Conclusion

Les liens entre troubles de l'humeur et rythmes nycthémeraux sont de mieux en mieux explorés et conduisent au développement de techniques thérapeutiques variées, de la luxthérapie aux agonistes mélatoninergiques. La théorie du décalage de phase, si elle s'appuie sur des études peu nombreuses, a toutefois permis l'émergence aussi bien de traitements médicamenteux que psychothérapeutiques efficaces.

## Références

- [1] Hawkins DR, Mendels J. Sleep disturbance in depressive syndromes. *Am J Psychiatry* 1966;23(6):682–90.
- [2] Desan PH, Oren DA, Malison R, Price LH, Rosenbaum J, Smoller J, et al. Genetic polymorphism at the *CLOCK* gene locus and major depression. *Am J Med Genet* 2000;6(3):418–21.
- [3] Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999;6(4):445–53.
- [4] Levitt AJ, Boyle MH, Joffe RT, Bauml Z. Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry* 2000;5(7):650–4.
- [5] Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS. Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. The National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1998;72:164–7.
- [6] Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 1989;6(9):823–33.
- [7] Morera AL, Abreu P. Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. *J Pineal Res* 2006;1(3):279–83.
- [8] Madden PA, Heath AC, Rosenthal NE, Martin NG. Seasonal changes in mood and behaviour. The role of genetic factors. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(1):47–55.
- [9] Sher L, Goldman D, Ozaki N, Rosenthal NE. The role of genetic factors in the etiology of seasonal affective disorder and seasonality. *J Affect Disord* 1999;53(3):203–10.
- [10] Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 2001;63:647–76.
- [11] Serretti A, Cusin C, Benedetti F, Mandelli L, Pirovano A, Zanardi R, et al. Insomnia improvement during antidepressant treatment and *CLOCK* gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;137(1):36–9.
- [12] Partonen T, Treutlein J, Alpmann A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med* 2007;39(3):229–38.
- [13] Dudley CA, Erbel-Sieler C, Estill SJ, Reick M, Franken P, Pitts S, et al. Altered patterns of sleep and behavioral adaptability in NPAS2-deficient mice. *Science* 2003;301(5631):379–83.
- [14] Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Kieseppä T, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(4):734–9.
- [15] Paik JW, Lee HJ, Kang SG, Lim SW, Lee MS, Kim L. *CLOCK* gene 3111C/T polymorphism is not associated with seasonal variations in mood and behavior in Korean college students. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61(1):124–6.
- [16] Bailer U, Wiesegger G, Leisch F, Fuchs K, Leitner I, Letmaier M, et al. No association of clock gene *T3111C* polymorphism and affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):51–5.
- [17] Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *Clock*, essential for circadian behavior. *Science* 1994;264(5159):719–25.
- [18] Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, et al. Mania-like behavior induced by disruption of *CLOCK*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(15):6406–11.
- [19] Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B, et al. Actimetric evidence that *CLOCK 3111 T/C SNP* influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144(5):631–5.
- [20] Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(19):7414–9.
- [21] Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990;147(1):14–21.
- [22] Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002;6(5):361–77.
- [23] Clark CP, Golshan S. Antidepressant response to partial sleep deprivation in unipolar depression is not related to state anxiety. *Depress Anxiety* 2007, in press.
- [24] Sagaspe P, Sanchez-Ortuno M, Charles A, Taillard J, Valtat C, Bioulac B, et al. Effects of sleep deprivation on color-word, emotional, and specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain Cogn* 2006;60(1):76–87.
- [25] Pflug B, Tolle R. Therapy of endogenous depressions using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences. *Nervenarzt* 1971;42(3):117–24.
- [26] Kuhs H, Tolle R. Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 1991;29(11):1129–48.
- [27] Barbini B, Colombo C, Benedetti F, Campori E, Bellodi L, Smeraldi E. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res* 1998;79(1):43–50.

- [28] Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999;86(3):267–70.
- [29] Gillin JC. The sleep therapies of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;7(2–3):351–64.
- [30] Hemmeter U, Bischof R, Hatzinger M, Seifritz E, Holsboer-Trachler E. Microsleep during partial sleep deprivation in depression. *Biol Psychiatry* 1998;43(11):829–39.
- [31] Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE, et al. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163(5):805–12.
- [32] Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2008;108(1–2):11–23.
- [33] Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2). CD004050.
- [34] Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):69–75.
- [35] Lurie SJ, Gawinski B, Pierce D, Rousseau SJ. Seasonal affective disorder. *Am Fam Physician* 2006;74(9):1521–4.
- [36] Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):656–62.
- [37] Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL. Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. *Psychiatry Res* 1998;77(1):57–61.
- [38] Raghavendra V, Kaur G, Kulkarni SK. Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(6):473–81.
- [39] Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, Gisin B, Arendt J, Aldhous M, et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatr Res* 1990;24(2):129–37.
- [40] Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(1):48–52.
- [41] Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaër E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(4):694–703.
- [42] Bourin M, Mocaër E, Porsolt R. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29(2):126–33.
- [43] Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177(4):448–58.
- [44] Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaër E. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 2006;17(1):9–18.
- [45] Martinet L, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E. Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependent. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54(4):713–8.
- [46] Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs* 2006;20(12):981–92.
- [47] Loo H, Hale A, D’Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2C</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(5):239–47.
- [48] Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(2):93–100.
- [49] Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C. Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). *Sleep Med* 2007;9(1):33–41.
- [50] Cajochen C, Krauchi K, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A. Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):R1189–96.
- [51] Leproult R, Van Onderbergen A, L’Hermite-Baleriaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):298–304.
- [52] Frank E, Swartz HA, Boland E. Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(3):325–32.
- [53] Miklowitz DJ. A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(S11):28–33.
- [54] Johansson C, Willeit M, Aron L, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, et al. Seasonal affective disorder and the G-protein beta-3-subunit C825T polymorphism. *Biol Psychiatry* 2004;55(3):317–9.
- [55] Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3(2):175–7.
- [56] Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Zill P, Leisch F, Stastny J, et al. A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8(11):942–6.
- [57] Johansson C, Willeit M, Partonen T, Smedh C, Del Favero J, et al. The serotonin transporter promoter repeat length polymorphism, seasonal affective disorder and seasonality. *Psychol Med* 2003;33(5):785–92.
- [58] Enoch MA, Goldman D, Barnett R, Sher L, Mazzanti CM, Rosenthal NE. Association between seasonal affective disorder and the 5-HT<sub>2A</sub> promoter polymorphism, –1438G/A. *Mol Psychiatry* 1999;4(1):89–92.
- [59] Ozaki N, Rosenthal NE, Pesonen U. Two naturally occurring amino acid substitutions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor: similar prevalence in patients with seasonal affective disorder and controls. *Biol Psychiatry* 1996;40(12):1267–72.