

Ce document PDF provisoire est conforme à l'article tel que présenté au moment de l'acceptation. Le document PDF révisé et mis en forme, de même que les versions du texte intégral (HTML), seront bientôt disponibles.

Essai contrôlé sur la luminothérapie utilisant la technologie de la diode électroluminescente (DEL) dans le traitement de la dépression saisonnière

BMC Psychiatry 2007, 7:38 doi : 10.1186/1471-244X-7-38

Paul H Desan (paul.desan@yale.edu)
Andrea J Weinstein (andrea.weinstein@yale.edu)
Erin E Michalak (emichala@interchange.ubc.ca)
Edwin M Tam (edwintam@interchange.edu)
Ybe Meesters (y.meesters@psy.umcg.nl)
Martine J Ruiter (m.j.ruiter@psy.ucmg.nl)
Edward Horn (ehorn@rohcg.on.ca)
John Telner (jtelner@rohcg.on.ca)
Hani Iskandar (iskhan@douglas.mcgill.ca)/-
Diane B Boivin (diane.boivin@douglas.mcgill.ca)
Raymond W Lam (r.lam@ubc.ca)

ISSN 1471-244X

Type d'article Article scientifique

Date de soumission 10 avril 2007

Date d'acceptation 7 août 2007

Date de publication 7 août 2007

Adresse URL de l'article <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/7/38>

Comme tout autre article des journaux BMC, cet article évalué par les pairs a été publié immédiatement à la suite de son acceptation. Il est permis de télécharger, d'imprimer et de distribuer cet article pour tout usage (voir les droits d'auteur ci-dessous).

Les articles des journaux BMC sont répertoriés dans PubMed et archivés dans PubMed Central.

Pour obtenir des renseignements sur la publication de votre recherche dans les journaux BMC ou dans tout journal BioMed Central, voir le site <http://www.biomedcentral.com/info/authors/>.

© 2007 Desan et *coll.*, titulaire autorisé de BioMed Central Ltd.

Ceci est un article à libre accès distribué en vertu des conditions de Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), qui permet une reproduction, une distribution et un usage non limité, peu importe le support de diffusion, sous réserve que l'article original soit correctement cité.

Essai contrôlé sur la luminothérapie utilisant la technologie de la diode électroluminescente (DEL) dans le traitement de la dépression saisonnière

Paul H Desan^{1§}, Andrea J Weinstein¹, Erin E Michalak², Edwin M Tam², Ybe Meesters³, Martine J Ruiter³, Edward Horn⁴, John Telner⁴, Hani Iskandar⁵, Diane B Boivin⁵, Raymond W Lam²

¹Department of Psychiatry, Yale University, PO Box 208068, New Haven (CT 06520-8068), États-Unis

²Mood Disorders Centre, Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver (Colombie-Britannique), Canada

³University Medical Center Groningen, Groningen, Pays-Bas

⁴Centre de santé mentale Royal Ottawa, Ottawa (Ontario), Canada

⁵ Centre d'étude et de traitement des rythmes circadiens, Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, Montréal (Québec), Canada

§Auteur correspondant

Adresses électroniques :

PHD : paul.desan@yale.edu

AJW : andrea.weinstein@yale.edu

EEM : emichala@interchange.ubc.ca

EMT : edwintam@interchange.ubc.ca

YM : y.meesters@psy.umcg.nl

MJR : M.J.Ruiter@psy.umcg.nl

EH : ehorn@rohcg.on.ca

JT : jtelner@rohcg.on.ca

HI : iskhan@douglas.mcgill.ca

DBB : diane.boivin@douglas.mcgill.ca

RWL : r.lam@ubc.ca

Résumé

Contexte

De récentes recherches ont souligné le fait que le rythme circadien de l'humain présentait une sensibilité différentielle à la lumière de courte longueur d'onde. Les appareils de luminothérapie utilisant des diodes électroluminescentes (DEL) dont l'émission de longueur d'onde est concentrée en courte longueur d'onde constituent un traitement plus efficace de la dépression saisonnière.

Méthodes

L'efficacité de la luminothérapie par les diodes électroluminescentes a été éprouvée lors d'un essai aléatoire multicentrique mené à double insu et contrôlé par placebo. Les participants, âgés de 18 à 65 ans, étaient atteints de dépression saisonnière (dépression majeure à variation saisonnière d'après le DSM-IV) et ont été évalués lors des visites préliminaire et de randomisation, séparée par une semaine, et ensuite aux semaines 1, 2, 3 et 4 du traitement. L'échelle de dépression de Hamilton (HDRS) a été utilisée à chaque

visite. Les participants dont le score représentait 20 ou plus, lors des visites préliminaire et de randomisation, ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit un traitement actif, soit un traitement contrôlé : exposition à la luminothérapie par les DEL de Litebook (The Litebook Company Ltd., Alberta, Canada) émettant 1 350 lux de lumière blanche (dont l'émission spectrale atteint des sommets de 464 nm et de 564 nm) à une distance de 20 pouces ou exposition à un générateur d'ions négatifs inactivé à une distance de 20 pouces, pendant 30 minutes chaque jour lors du lever, soit avant 8 heures.

Résultats

Des 26 participants répartis au hasard, 23 ont terminé l'essai. Les scores moyens du groupe selon l'échelle de Hamilton n'étaient pas significativement différents au cours de la répartition aléatoire. À la fin de l'essai, le nombre de participants en rémission (score HDRS inférieur à 9) était significativement supérieur (méthode exacte de Fisher), et les scores HDRS, scores procentuels individuels lors de la randomisation, étaient significativement inférieurs (test T), dans le groupe recevant le traitement actif, d'après une analyse en intention de traiter à l'aide du report de la dernière observation (ITT-LOCF) et d'une analyse des cas observés. Une analyse longitudinale de variance par mesures répétées des scores HDRS a aussi indiqué une interaction significative entre le temps de traitement et le traitement, démontrant ainsi une efficacité accrue du traitement par Litebook par rapport au placebo.

Conclusions

Les résultats de cette étude pilote soutiennent l'hypothèse que la luminothérapie par Litebook constitue un traitement efficace de la dépression saisonnière.

Inscription de l'essai

Clinicaltrials.gov : NCT00139997

Contexte

La dépression saisonnière, ou trouble affectif saisonnier, est une forme bien connue de trouble dépressif récurrent, caractérisée par des signes et des symptômes dépressifs typiques et atypiques (fatigue accrue, sommeil prolongé, appétit accru et gain de poids) et par un caractère saisonnier [1,2]. On dit que la dépression saisonnière est liée aux variations naturelles du degré de lumière selon les saisons. La luminothérapie (chaque matin, le patient est exposé à des séquences de lumière artificielle très intense) a démontré pouvoir améliorer les symptômes dépressifs. Plus de 70 essais sur l'efficacité de la luminothérapie ont été menés, y compris 2 essais contrôlés à grande échelle [3,4], qui ont confirmé une efficacité évidente de ce traitement. Lors d'un essai contrôlé mené à grande échelle [5], la luminothérapie s'est avérée être aussi efficace que le traitement par la fluoxétine. Plusieurs méta-analyses ont révélé que la luminothérapie était efficace dans le traitement de la dépression saisonnière [6,7, 8]. Bien que la luminothérapie semble être un traitement efficace, l'appareil d'émission de lumière, qui est volumineux et imposant, peut paraître encombrant pour certains patients. Concevoir des méthodes de traitement plus simples et plus accommodantes constitue un objectif majeur dans ce domaine.

La luminothérapie utilisant les diodes électroluminescentes est une alternative avantageuse par rapport aux boîtes lumineuses traditionnelles émettant des sources de lumière fluorescente ou incandescente. Tout d'abord, de récentes données révèlent que le rythme circadien de l'humain est plus sensible à une lumière dont la longueur d'onde se situe entre 450 et 480 nm [9,10, 11]. Les diodes électroluminescentes peuvent être sélectionnées afin d'émettre une longueur d'onde située entre ces chiffres, tandis que les sources incandescentes et fluorescentes produisent plus d'énergie lumineuse à l'intérieur du spectre visible. Même si le rôle du rythme circadien dans la physiopathologie de la dépression saisonnière n'est pas bien défini [12], une étude a démontré que la lumière bleue produite par les DEL (398 lux, énergie maximale produite à environ 468 nm) était plus efficace que la lumière rouge produite par les DEL (23 lux, énergie maximale produite à environ 654 nm) [13]. De plus, les DEL sont plus efficaces et plus légères que les lampes fluorescentes habituellement utilisées, et permettent des appareils de luminothérapie plus petits et plus légers. L'objectif de cette étude était de mener un essai aléatoire contrôlé par placebo pour évaluer l'efficacité d'un appareil de luminothérapie utilisant les diodes électroluminescentes blanches, dont l'émission de longueur d'onde était concentrée dans une longueur d'onde plus courte (l'appareil « Litebook », The Litebook Company Ltd., Alberta, Canada). Depuis que l'on considère comme efficace le générateur d'ions négatifs pour traiter la dépression saisonnière [14], on a conçu un « placebo crédible » semblable à celui d'Eastman et de ses collègues [4], dans lequel un générateur d'ions négatifs inactivé a été utilisé pour simuler l'état « sans lumière ». Les résultats révèlent que le traitement par les DEL de Litebook est efficace dans le traitement de la dépression saisonnière.

Méthodes

Protocole

Essai clinique aléatoire et multicentrique mené en parallèle et à double insu portant sur la luminothérapie comme traitement de la dépression saisonnière (surtout en hiver). Les participants effectuent une visite préliminaire, une visite de randomisation et reviennent aux semaines 1, 2, 3 et 4 du traitement. Les participants qui semblent répondre aux critères d'inclusion et non aux critères d'exclusion lors de la visite préliminaire sont invités à revenir une semaine plus tard pour la visite de randomisation. Pendant cette visite, les sujets qui satisfont toujours aux critères de l'étude sont répartis pour recevoir soit le traitement actif de luminothérapie, soit un générateur d'ions inactivé (placebo). Les participants sont évalués chaque semaine pendant 4 semaines de traitement. Ils participent à l'étude entre le 1^{er} octobre et le 1^{er} mars pour réduire les effets confondants pouvant survenir au printemps.

La gravité des symptômes dépressifs a été évaluée au cours de chaque visite à l'aide de 24 éléments provenant d'une version écrite de l'échelle de dépression de Hamilton [15], modifiée pour mieux refléter la symptomatologie atypique de la dépression saisonnière [16]. Cette version de l'échelle est composée des 17 éléments de l'échelle plus les 7 premiers éléments atypiques (c.-à-d., excluant la variation diurne inverse). Au cours de la visite de randomisation et des 4 visites suivantes, les scores

HDRS étaient obtenus par un clinicien ne connaissant pas le traitement administré. Le clinicien complétait aussi un interrogatoire systématique concernant tout effet indésirable. Un autre clinicien, qui était au courant du traitement administré, préparait et présentait l'appareil de traitement lors de la visite de randomisation, et il était aussi disponible pendant les autres visites, au besoin.

L'étude a été menée dans 5 différents centres : à New Haven (É.-U.); à Vancouver, à Montréal et à Ottawa (Canada); et à Groningen (Pays-Bas). Le protocole de recherche a été approuvé par les comités d'examen des établissements adéquats et satisfait aux normes établies dans la Déclaration d'Helsinki, et tous les participants ont signé les formulaires de consentement appropriés. L'essai a été inscrit dans la base de données des essais cliniques de la National Institutes of Health des États-Unis [17].

Participants

Les participants ont été recrutés au moyen d'annonces publicitaires ou de recommandations de spécialistes, interrogés au téléphone par des intervieweurs qualifiés et, s'ils répondaient aux exigences, invités à la visite préliminaire. Lors de cette visite, les participants ont subi une évaluation psychiatrique complète, un examen physique, une analyse toxicologique de l'urine pour repérer tout abus de substance et un test de grossesse par l'urine pour les participantes. Les participants devaient être âgés de 18 à 65 ans pour recevoir un diagnostic de dépression saisonnière d'après DSM-IV (épisode de dépression majeure, caractère saisonnier, dépression de type hivernale [18] et score de 20 ou plus selon l'échelle de Hamilton). Le diagnostic a été établi avec l'aide du SCID [Structured Clinical Interview for DSM-IV] [19]. De plus, les participants ont rempli le questionnaire Morningness-Eveningness (MEQ), un outil de mesure évaluant si l'activité du sujet se déroule plus tôt que tard dans la journée [20].

On a avisé les participants que le traitement de l'étude utilisait soit un nouvel appareil de luminothérapie, soit un générateur d'ions négatifs, que les deux types de traitement étaient expérimentaux et que l'étude était contrôlée par placebo. Surtout, on les a informés que la moitié des appareils utilisés dans l'étude étaient modifiés, et que, par conséquent, les investigateurs ne prévoyaient pas que l'appareil serait efficace. Afin de fournir un consentement éclairé, les participants devaient démontrer leur compréhension de l'étude : s'ils participaient, ils avaient une chance sur deux de recevoir un traitement probablement inactif pendant 4 semaines.

Les critères d'exclusion comprenaient : maladie grave, toute atteinte rétinienne ou tout trouble médical lié à une maladie de la rétine; grossesse; utilisation de médicaments photosensibilisateurs, de médicaments altérant l'humeur, de luminothérapie ou de tout autre traitement contre la dépression saisonnière au cours de la première semaine précédant la visite préliminaire (et au cours des 4 dernières semaines pour ce qui est des antidépresseurs pharmacologiques); toute intervention de psychologie entreprise au cours des 3 mois précédant la visite préliminaire, excepté si le participant a mis fin à ses séances avant la visite préliminaire; trouble mental organique actuel, trouble panique, anorexie ou boulimie mentale, trouble obsessionnel-compulsif ou état de stress post-

traumatique; antécédents de tout trouble psychotique ou de psychose maniaco-dépressive de type 1 (antécédents d'épisodes maniaques); antécédents d'abus de substances sans rémission complète depuis au moins un an; sommeil instable ou changements d'humeur habituels (syndrome prémenstruel grave); essai préalable infructueux de luminothérapie avec un appareil éprouvé pour au moins 2 semaines; incapacité à fournir un consentement éclairé; faible probabilité de satisfaire de façon fiable aux exigences de l'étude; risque de suicide ou tout autre facteur rendant la participation à l'essai cliniquement inappropriée. Les participants devaient avoir l'habitude de se coucher avant 1 heure et de se lever avant 9 heures, avant de participer à l'essai. Ils devaient consentir à éviter les autres traitements de dépression saisonnière ou les médicaments exclus; à éviter les changements d'horaire qui altèrent leur exposition à la lumière; à voyager vers des destinations soleil; à conserver un horaire de sommeil stable; et pour les femmes, à utiliser une méthode de contraception appropriée pendant toute la durée de l'essai.

Traitements

Lors de la visite de randomisation, un clinicien connaissant les traitements administrait aux participants un traitement actif ou contrôlé. Les groupes actif et contrôlé étaient déterminés par des appels du clinicien, qui connaissait les traitements, au promoteur de l'essai, et se divisaient en blocs de 4 pour chaque centre et pour chaque genre. Le clinicien a modelé l'usage approprié de l'appareil aux participants. Après avoir essayé l'appareil, le participant devait remplir un court questionnaire sur ses attentes [21]. Les participants ont reçu un ruban de 20 pouces de longueur pour leur indiquer la distance adéquate à laquelle installer l'appareil.

Un appareil de luminothérapie de 60 diodes électroluminescentes de Litebook (The Litebook Company Ltd., Alberta, Canada) est utilisé pour le traitement actif. Les 60 DEL de ce modèle de Litebook contient des émetteurs dont l'émission spectrale atteint un maximum d'environ 464 nm, et des phosphores fluorescents qui fournissent un spectre secondaire plus large dont l'émission atteint environ 564 nm : de toute l'énergie émise entre 420 et 700 nm, environ 48 % se situe entre 420 et 508, et 37 % est émise entre 512 et 616 nm. Dans l'ensemble, la lumière émise semble blanche. Cet appareil produit environ 1 350 lux de lumière à 20 pouces. Les participants recevant ce traitement ont été avisés d'aligner correctement l'appareil pour illuminer le plus possible les yeux. Une évaluation effectuée par un médecin consultant indépendant a confirmé que l'appareil de Litebook était conforme aux nombreuses exigences de la sécurité en matière d'exposition à la lumière [22,23, 24].

Le traitement contrôlé utilisait un générateur d'ions négatifs, modifié pour ne pas émettre d'ions négatifs (SphereOne, Inc., Silver Plume, CO) et pour produire un faible sifflement aigu, à la même distance. Les participants recevant ce traitement ont reçu l'ordre de porter un bracelet antistatique rattaché à l'appareil pour optimiser le transfert d'ions négatifs, étant donné que cette intervention avait prouvé que les attentes des participants augmentaient quant à l'efficacité de l'appareil [3].

On a demandé aux participants d'utiliser l'appareil pour 30 minutes chaque matin, dès l'éveil, et de compléter le traitement avant 8 heures. On a aussi demandé aux participants de maintenir un horaire stable de sommeil et de traitement autant que possible pendant toute la durée de l'essai, et de remplir un journal pour indiquer le début et la fin du sommeil et du traitement. De plus, ils ne devaient pas révéler au clinicien « aveugle » le traitement reçu. Le clinicien aveugle de l'étude était autorisé à réduire la durée du traitement à 15 minutes par jour jusqu'à la prochaine visite dans le cadre de l'étude, en cas d'agitation ou de stimulation excessive, mais aucune situation pendant l'essai n'a engendré cette réduction.

Analyse de données

Les scores HDRS ont été évalués lors d'une analyse LOCF, comprenant tous les 26 participants répartis de façon aléatoire, de même que lors d'une analyse des cas observés, comprenant les 23 participants ayant complété l'essai. La rémission a été définie comme étant un score HDRS inférieur à 9. Le paramètre d'évaluation principal de l'essai était de savoir si le nombre de participants en rémission était différent entre les groupes actif et contrôlé lors de l'analyse LOCF, en utilisant la méthode exacte de Fisher. Lors d'une seconde analyse, les scores HDRS procentuels finaux, scores finaux comme pourcentage du score individuel lors de la randomisation, étaient comparés entre les deux groupes au moyen du test T. Des comparaisons *post hoc* entre la proportion de participants en rémission et le score HDRS moyen ont été effectuées aux semaines 1, 2 et 3. Cette analyse était accompagnée d'une analyse de variance par mesures répétées pour tous les participants, dont le score HDRS représentait la variable dépendante, et le temps de traitement, le traitement, et l'interaction entre le temps de traitement et le traitement constituaient les variables indépendantes. Une variété de modèles a été considérée, y compris la pente et l'ordonnée des participants comme effets aléatoires, un modèle autorégressif en fonction du temps, une symétrie composée ou des structures de corrélation désordonnées et un éventuel changement en matière de temps (logarithme de un plus la semaine de traitement). Le meilleur modèle a été choisi en fonction du BIC (Schwartz Bayesian Criterion), mais tous les modèles affichent une interaction considérable entre le temps de traitement et le traitement. Le modèle final comprenait une tendance temporelle linéaire, aucun effet aléatoire, un temps transformé et une structure de corrélation autorégressive (procédure SAS PROC MIX, méthode Kenward-Rogers pour ce qui est des degrés de liberté). Les hypothèses statistiques ont été confirmées au moyen d'un examen des résidus.

Au départ, les comparaisons entre les groupes ont été faites à l'aide du test T dans le cas des variables continues et de la méthode d'exactitude de Fisher pour ce qui est des variables dichotomiques. Les changements touchant la durée du sommeil ou du traitement ont été analysés à l'aide de tests T jumelés pour ce qui est des participants ayant terminé l'essai, à l'exception d'un participant dont les données liées au sommeil étaient incomplètes. Les scores procentuels HDRS finaux ont servi à évaluer toute relation entre la réponse au traitement et les périodes de sommeil, les périodes de traitement, ou toute autre covariable. Une analyse de données a été effectuée avec les versions 5.0.1 de STATVIEW et 9.1.3 de SAS (tous deux provenant de la SAS Institute,

Cary, Caroline du Nord). Tous les résultats représentent plus ou moins les écarts-types moyens.

Résultats

Vingt-six participants ont été répartis aléatoirement pour l'étude, 15 dans le groupe actif et 11 dans le groupe contrôlé. Dans le groupe de traitement actif, un participant s'est retiré après la visite de semaine 1 pour des raisons mystérieuses, possiblement en raison d'effets indésirables tels qu'une agitation et des maux de tête, ou en raison des déplacements. Au sein du groupe de traitement contrôlé, un participant a été retiré après la semaine 1 en raison d'un manque d'amélioration, et un participant a été retiré après la semaine 1, car il n'a pas entrepris tous les traitements en raison d'un accident de voiture. Par conséquent, 23 participants ont complété la visite de la semaine 4, soit 14 du groupe actif et 9 du groupe contrôlé. Aucune occurrence de dévoilement accidentel du traitement par les cliniciens évaluant la dépression n'est survenue pendant l'essai.

Les scores HDRS moyens pour les deux groupes n'étaient pas significativement différents lors de la randomisation ($28,0 \pm 5,35$ par rapport à $25,1 \pm 3,22$, respectivement; tel que présenté dans le tableau 1). Il n'y avait aucune différence considérable entre les groupes actif et contrôlé en matière d'âge ($44,7 \pm 12,3$ ans par rapport à $47,6 \pm 10,8$ ans), du nombre de femmes (64,3 % par rapport à 88,9 %), du nombre de Caucasiens (85,7 % par rapport à 100 %; dans le groupe actif, un participant était de race noire et un d'origine latine), du nombre d'épisodes antérieurs de dépression saisonnière ($11,1 \pm 9,9$ par rapport à $10,6 \pm 9,0$), de l'âge du participant lors du premier épisode de dépression saisonnière ($30,3 \pm 11,6$ par rapport à $35,4 \pm 13,4$), du poids ($78,4 \pm 18,0$ kg par rapport à $71,1 \pm 14,1$ kg), de l'IMC ($28,9 \pm 6,5$ par rapport à $26,1 \pm 5,1$), des scores anticipés ($3,88 \pm 0,70$ par rapport à $3,37 \pm 0,86$) ou des résultats au questionnaire MEQ ($51,5 \pm 10,2$ par rapport à $55,2 \pm 6,3$).

Les scores HDRS se sont améliorés dans les deux groupes après les 4 semaines de traitement, et les participants recevant un traitement actif ont démontré une plus grande amélioration (tableau 1, figure 1). La proportion des participants en rémission était considérablement plus grande d'après l'analyse ITT-LOCF : 53,3 % par rapport à 9,1 %, $p = 0,036$ (la première hypothèse du critère d'évaluation de l'essai). La proportion des participants en rémission était aussi plus considérable dans le groupe actif que dans le groupe contrôlé d'après l'analyse des cas observés de tous les participants : 57,1 % par rapport à 11,1 %, $p = 0,040$ (méthode d'exactitude de Fisher; la rémission étant considérée comme un score HDRS < 9). Aucune différence significative n'a été observée dans la proportion de participants en rémission lors des comparaisons par paires *post hoc* avant la semaine 4.

Les scores HDRS procentuels moyens (score HDRS final comme étant le pourcentage du score individuel du participant lors de la randomisation) étaient considérablement différents entre les deux groupes à la fin de l'essai, dans le cadre de l'analyse ITT-LOCF ($34,5 \% \pm 30,47 \%$ par rapport à $60,4 \% \pm 23,61 \%$, $p = 0,028$) et de

l'analyse des cas observés ($29,9 \% \pm 25,4 \%$ par rapport à $54,4 \% \pm 21,8 \%$, $p = 0,027$). Les scores HDRS procentuels moyens ne différaient pas de façon significative lors des comparaisons par paires *post hoc* avant la semaine 4. Une analyse des scores HDRS accompagnée d'une analyse de variance par mesures répétées révèle un effet considérable du temps ($F(1,115) = 71,2$; $p < 0,0001$) et une interaction considérable entre le traitement et le temps de traitement ($F(1,115) = 5,30$; $p = 0,023$). Ces résultats révèlent que le traitement actif par la lumière était plus efficace que le traitement contrôlé par placebo.

Aucune corrélation significative n'a été observée entre les scores anticipés et la réponse au traitement d'après la mesure des scores HDRS procentuels moyens : pour tous les participants : $r^2 = 0,00$ ($p = 0,86$), pour le groupe actif : $r^2 = 0,07$ ($p = 0,35$) et pour le groupe contrôlé : $r^2 = 0,03$ ($p = 0,63$). Aucune corrélation significative n'a été observée entre les résultats du questionnaire MEQ (avant le traitement) et la réponse au traitement, tel que révélé par les scores HDRS procentuels moyens pour tous les participants : $r^2 = 0,03$ ($p = 0,45$), pour le groupe actif : $r^2 = 0,00$ ($p = 0,79$) ou pour le groupe contrôlé, $r^2 = 0,00$ ($p = 0,84$).

Les périodes signalées d'endormissement, du point central du cycle de sommeil, de l'éveil et du début du traitement sont présentées dans le tableau 2 pour tous les participants ayant terminé l'essai, pour la semaine avant le traitement, la première et la dernière semaine de traitement. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de ces variables, peu importe la semaine. Il n'y a eu aucun changement significatif quant au moment de l'endormissement entre la semaine préliminaire et la première semaine de traitement, ni entre la première et la dernière semaine de traitement pour ce qui est des deux groupes. L'éveil se produisait plus tôt au cours de la première semaine de traitement que pendant la semaine préliminaire au sein des deux groupes (différence intragroupe considérable à $p < 0,0001$ et $p = 0,047$, respectivement, tests T jumelés), reflétant vraisemblablement le besoin de compléter le traitement avant 8 heures, tel qu'exigé par le protocole. Entre la première et la dernière semaine de traitement, l'heure de l'éveil s'est déplacée un peu plus tard dans le groupe actif ($p = 0,011$, tests T jumelés). Le point central du cycle de sommeil et l'heure de l'administration du traitement ont subi sensiblement le même sort que le moment d'éveil, comme prévu.

Aucune corrélation statistique ou relation évidente significative n'a été observée entre le score procentuel HDRS à la fin de l'essai et le temps de traitement ($r = 0,01$, $p = 0,74$), chez les participants recevant le traitement actif ayant terminé l'essai. La plupart des participants (11 de 15) ont reçu un traitement entre 6 h 10 et 7 h 40, et tous ces participants ont présenté une réponse dont le score final était de 50 % inférieur comparativement au résultat obtenu lors du prétraitement. Aucune corrélation statistique ou relation évidente significative n'a été observée entre le score procentuel HDRS à la fin de l'essai et l'intervalle entre le temps de traitement et le point central du sommeil ($r = 0,03$, $p = 0,53$), chez les participants du groupe actif ayant terminé l'essai. La plupart des participants (11 de 15) ont reçu un traitement entre 3 h 20 et 4 h 30 après le point central du cycle du sommeil, et tous les participants, à l'exception d'un, ont obtenu un score

HDRS procentuel final de 50 % inférieur comparativement au résultat obtenu lors du prétraitement.

Peu d'effets indésirables liés au traitement ont été signalés pendant l'essai. Dans le groupe de traitement actif, une agitation et des maux de tête ont été signalés par un des participants au cours de la semaine 1, et un autre participant a signalé, au cours de la même semaine, une sécheresse de la bouche et de la difficulté pour s'endormir. Dans le groupe de traitement contrôlé, une agitation a été signalée par un des participants à la semaine 1.

Discussion

Les résultats de cette étude pilote révèlent qu'une exposition quotidienne de 30 minutes à la lumière à l'aide de l'appareil Litebook à DEL est efficace dans le traitement de la dépression saisonnière : ce qui appuie l'hypothèse d'une différence au niveau du taux de rémission entre les traitements actif et contrôlé. Le taux de rémission dans le groupe actif est de 57 %, ce qui est semblable au taux de rémission observé par Eastman et *coll.* [4], avec l'utilisation quotidienne d'une boîte lumineuse de 5 000 lux pendant 1 heure (61 %). De récentes études ont révélé que le rythme circadien de l'humain était plus sensible à une lumière de courte longueur d'onde. Par exemple, la sécrétion de mélatonine est plus fortement inhibée par une lumière dont la longueur d'onde se situe entre 450 et 480 nm [9,11], et le rythme de la mélatonine est davantage décalé par une telle longueur d'onde [10]. Une étude a révélé qu'une lumière dont la longueur d'onde est d'environ 468 nm est plus efficace dans le traitement de la dépression saisonnière qu'une lumière dont la longueur d'onde est d'environ 654 nm [13]. La répartition spectrale de l'énergie de la lumière émise par l'appareil à DEL de Litebook atteint environ 464 nm, et 48 % de son énergie se situe entre 420 nm et 508 nm. Il est raisonnable de penser que l'appareil à DEL est, au niveau du traitement, semblable à la boîte lumineuse plus claire en raison de sa concentration liée aux courtes longueurs d'onde. La démonstration que l'effet du traitement par l'appareil de Litebook est semblable à celui de la boîte lumineuse traditionnelle exigerait la réalisation d'essais comparatifs directs.

La réponse au traitement par l'appareil Litebook semble être graduelle, présentant un écart accru des groupes actif et contrôlé entre la semaine 1 et la semaine 4. Nos résultats sont semblables à ceux obtenus par Eastman et *coll.* [4], qui ont constaté une différence considérable quant au taux de réponse des semaines 3 et 4. La plupart des études sur la luminothérapie dans le traitement de la dépression saisonnière ont duré 1 ou 2 semaines, mais une apparition graduelle des réponses a été observée à la semaine 4 dans l'étude de Bauer et *coll.* [25], et à la semaine 8 de l'essai mené par Lam et *coll.* [5]. Il est possible qu'un essai d'une durée de 8 semaines ait démontré une réponse accrue au traitement. On trouve certaines preuves confirmant que la durée de l'essai influence la survenue de l'effet thérapeutique en luminothérapie : les participants répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de plus courte durée présentant plus rapidement une réponse que ceux répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de plus longue durée [26].

La sélection d'un contrôle approprié s'est avérée problématique lors des recherches en luminothérapie, car, comme pour certains autres dispositifs médicaux, la modalité du traitement ne peut être « à l'insu » des personnes. La plupart de ces recherches ont utilisé un traitement par une faible lumière rouge comme placebo. Deux problèmes surviennent dans le cadre de cette approche. Premièrement, comme l'utilisation d'une lumière claire est de plus en plus familière au public comme traitement de la dépression saisonnière, les participants pouvaient se rendre compte plus facilement que la faible lumière rouge constituait le placebo, et les participants exposés à la lumière claire étaient plus susceptibles de savoir qu'ils recevaient le traitement actif. Deuxièmement, même la faible lumière rouge peut entraîner des répercussions sur le rythme circadien et peut provoquer un certain effet positif au traitement [27]. La présente étude a utilisé un « placebo crédible » : un appareil sans lumière présentant un fonctionnement vraisemblablement lié au traitement utilisé pour maîtriser les effets comportementaux indéterminés en lien avec la luminothérapie (par exemple, s'asseoir pendant 30 minutes, se réveiller avant 8 heures). Les attentes concernant l'appareil de luminothérapie n'étaient pas considérablement supérieures à celles concernant le générateur d'ions, et aucune corrélation significative n'a été observée entre les scores anticipés et la réponse au traitement.

Les relations entre la réponse au traitement et les périodes de sommeil et de traitement sont importantes à des fins théoriques et pratiques. Il a été proposé que la dépression saisonnière soit reliée à un délai de phase des rythmes circadiens, et que la luminothérapie dans le traitement de la dépression saisonnière soit efficace pour avancer les phases des rythmes circadiens [28]. Terman et ses collègues [29] ont remarqué un changement quant au point central du sommeil pendant le traitement par la luminothérapie pour traiter la dépression saisonnière, le point central étant plus tôt, révélant une avance de phase du rythme circadien. Dans le présent essai, nous avons seulement observé un changement se traduisant par un temps de sommeil et un point central de sommeil plus tard pendant les 4 semaines du traitement. Aussi dans cet essai, les participants des deux groupes semblent avoir une heure de lever plus tôt entre la semaine de prétraitement et la première semaine de traitement, probablement car ils devaient compléter le traitement avant 8 heures. La luminothérapie semble donc être associée à un court délai quant au moment d'éveil au cours du traitement. Le protocole de l'essai peut avoir compromis l'observation des changements quant à la phase circadienne.

Les observations de Terman et *coll.* [29] révèlent que la réponse au traitement doit être plus importante environ de 1 heure et demie à 2 heures après la première moitié du sommeil chez un participant ayant un cycle de sommeil typique de 23 heures à 7 heures. Ces résultats indiquent que le traitement effectué entre 6 h 10 et 7 h 40 selon l'heure de l'horloge, ou entre 3 h 20 et 4 h 30 après la première moitié du sommeil, était efficace pour alléger la dépression saisonnière. En raison du nombre limité de participants à l'essai, il est impossible de fournir des conclusions détaillées sur la relation de dépendance entre la réponse au traitement et le temps de traitement. Des études menées d'après d'autres méthodes, comme celle de Murray et *coll.* [30], n'ont révélé aucune relation comme celles observées par Terman et *coll.* [29]. Une version plus détaillée de

l'hypothèse de déphasage révèle que la relation entre le temps de sommeil et la température minimale est à considérer dans le cadre de la pathogenèse et du traitement de la dépression saisonnière [31]. Nous n'avons pas été en mesure de mesurer un tel changement lors du déphasage, étant donné qu'aucune mesure des rythmes physiologiques n'a été prise chez les participants (de plus, le questionnaire MEQ n'a pas été utilisé comme critère d'évaluation à la fin de l'essai, ce qui aurait pu servir de critère de substitution). Il n'y avait aucune relation évidente entre le questionnaire MEQ et la réponse au traitement par la luminothérapie. Une étude de cette ampleur n'est pas appropriée pour déceler une telle association.

Les signalements d'événements indésirables ont été rares au cours de l'essai et la luminothérapie était bien tolérée chez les participants. Une agitation est survenue chez un participant dans chaque groupe de traitement. Cet essai est effectué à trop faible échelle pour permettre une évaluation exacte d'une différence quant à l'apparition de ce symptôme entre le traitement actif et le traitement contrôlé. Aucun effet indésirable oculaire n'a été signalé. Des études comprenant un examen ophtalmologique avant et après le traitement n'ont révélé aucun effet dommageable en lien avec le traitement au moyen de boîtes lumineuses traditionnelles [32], mais de telles études n'ont pas été menées avec l'appareil de Litebook.

En résumé, cet essai pilote, aléatoire et contrôlé, appuie l'hypothèse que l'appareil à DEL de Litebook est significativement supérieur à un placebo crédible dans le traitement de la dépression saisonnière. Cependant, les résultats d'un essai clinique sur un petit échantillon doivent être interprétés avec prudence. Un essai effectué sur un plus grand nombre de gens fournirait des renseignements plus précis sur l'efficacité et la sécurité de cet appareil à DEL. Une forme plus commode de luminothérapie pourrait entraîner une utilisation accrue de la lumière dans le traitement de la dépression saisonnière et d'autres troubles liés au rythme biologique.

Conclusions

À la fin de ces 4 semaines de l'essai aléatoire mené à double insu et contrôlé par placebo, la proportion du nombre de participants en rémission (score < 9) était significativement plus grande, et les scores HDRS (pourcentage des scores individuels lors de la randomisation) étaient significativement plus bas avec le traitement par l'appareil de luminothérapie à diodes électroluminescentes de Litebook qu'avec le traitement par placebo. Une analyse longitudinale de la variance par mesures répétées des scores HDRS a aussi révélé une interaction considérable entre le temps de traitement et le traitement. Ces scores concordent avec l'hypothèse que l'appareil de Litebook constituerait un traitement efficace de la dépression saisonnière. On n'a signalé aucune corrélation significative entre la réponse au traitement et les scores anticipés, les résultats du MEQ, ou le temps de traitement d'après le temps d'horloge, ou depuis le point central du sommeil. Le traitement a été bien toléré, avec seulement quelques effets indésirables transitoires mineurs.

Intérêts divergents

PHD et RWL ont bénéficié d'un financement de la recherche et ont agi à titre de consultants pour des fabricants d'antidépresseurs pharmaceutiques, pouvant être considérés comme des traitements de rechange à la dépression saisonnière. RWL a reçu des honoraires à titre de membre du conseil consultatif professionnel de The Litebook Company Ltd., et bénéficie d'options d'achat d'actions dans l'entreprise : RWL n'a pas participé à la réalisation de l'essai ni à l'analyse des données décodées. DBB signale le don des appareils de luminothérapie pour d'autres études menées par The Litebook Company Ltd, mais ne signale aucun autre conflit d'intérêt. AJE, EEM, EMT, YM, MJR, EH, JE et HI ne signalent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

La version originale du protocole expérimental a été écrite par PHD et EEM, avec l'étroite collaboration de RWL dans la conception initiale et dans la réalisation de cette étude. PHD constitue l'investigateur principal du projet, et AJW représente le coordinateur de la recherche. EMT, EH, DBB, PHD et YM représentent les principaux investigateurs des différents centres. MJR, HI, et JT ont participé à la réalisation clinique de l'essai. Le manuscrit final a été écrit par PHD, en tenant compte des commentaires de tous les coauteurs, qui ont tous lu et approuvé le manuscrit final.

Remerciements

Cette étude a été financée par The Litebook Company Ltd., qui n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, dans la collecte de données, dans l'analyse et l'interprétation des données, dans la préparation du manuscrit ou dans la décision de soumettre le manuscrit à des fins de publication. EEM est soutenu par des bourses salariales offertes par la Michael Smith Foundation for Health Research et les Instituts de recherche en santé du Canada. Nous désirons remercier Linda Stinson [inf. aut., B. Sc. Inf., CPMHN(C)], Arvinder Grewal (MA) et Anny Casadement (MSc), pour leur soutien dans l'exécution de cet essai, de même que Ralitzia Guergova, PhD, pour son aide dans l'analyse de données.

Références

Figures

Figure 1 – Score HDRS procentuel moyen aux semaines 1, 2, 3 et 4 du traitement

Le score HDRS moyen, comme étant le pourcentage de la valeur individuelle du participant lors de la visite de randomisation, est présenté pour les participants recevant le traitement actif (n = 14) ou le placebo (n = 9) lors de l'analyse des cas observés, au moment de la visite de randomisation (« R ») et aux semaines 1, 2, 3 et 4 du traitement. Les barres d'erreurs indiquent l'erreur type de la moyenne.

Tableaux

Tableau 1 – Score HDRS lors de la randomisation et aux semaines 1, 2, 3 et 4 du traitement

| | Score HDRS moyen* | | Score HDRS moyen (% du score à la randomisation) | | | % de participants en rémission (score HDRS < 9) | | |
|---------------|-------------------|------------|--|-------------|--------------------|---|----------|--------------------|
| | Actif | Contrôlé | Actif | Contrôlé | Valeur de <i>p</i> | Actif | Contrôlé | Valeur de <i>p</i> |
| Randomisation | 28,0 ± 5,3 | 25,1 ± 3,2 | - | - | - | - | - | - |
| Semaine 1 | 18,6 ± 7,9 | 19,0 ± 7,2 | 67,1 ± 26,7 | 74,0 ± 22,5 | 0,527 | 7,1 | 11,1 | 0,999 |
| Semaine 2 | 14,9 ± 10,0 | 17,9 ± 4,9 | 54,5 ± 36,4 | 71,7 ± 19,5 | 0,208 | 28,6 | 0,0 | 0,127 |
| Semaine 3 | 11,1 ± 10,1 | 14,9 ± 4,2 | 39,0 ± 30,7 | 54,4 ± 17,9 | 0,080 | 42,9 | 11,1 | 0,176 |
| Semaine 4 | 8,7 ± 8,4 | 13,4 ± 5,4 | 29,9 ± 25,4 | 54,4 ± 21,8 | 0,027** | 57,1 | 11,1 | 0,040*** |

Remarque : analyse des cas observés : traitement actif n = 14 et placebo n = 9.

* Interaction considérable entre le temps et le traitement lors de l'analyse de variance par mesures répétées tel que mentionné.

** Comparaison considérable à $p \leq 0,05$ à l'aide du test T.

*** Comparaison considérable à $p \leq 0,05$ à l'aide de la méthode exacte de Fisher.

Tableau 2 – Temps moyen de sommeil et de traitement pendant la semaine préliminaire et pendant les première et dernière semaines du traitement

| | Heure d'endormissement | | Heure du point central du sommeil | | Heure d'éveil | |
|--------------------------------|------------------------------|------------------|---|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| | Actif | Placebo | Actif | Placebo | Actif | Placebo |
| Semaine préliminaire | 23 h 04 ± 1 h 01 | 23 h 08 ± 0 h 50 | 3 h 06 ± 0 h 44 ₁ | 3 h 17 ± 0 h 59 | 7 h 07 ± 0 h 51 ₂ | 7 h 26 ± 1 h 22 |
| Première semaine de traitement | 23 h 11 ± 0 h 45 | 22 h 58 ± 0 h 30 | 2 h 48 ± 0 h 32 ₁ | 2 h 57 ± 0 h 46 | 6 h 25 ± 0 h 40 _{2,3} | 6 h 56 ± 1 h 14 |
| Dernière semaine de traitement | 23 h 05 ± 0 h 49 | 22 h 58 ± 0 h 60 | 2 h 52 ± 0 h 38 | 2 h 55 ± 0 h 55 | 6 h 39 ± 0 h 44 ₃ | 6 h 52 ± 0 h 60 |
| | Heure de traitement | | Temps de traitement après le point central du sommeil | | | |
| | Actif | Contrôlé | Actif | Contrôlé | | |
| Première semaine de traitement | 6 h 42 ± 0 h 44 ₄ | 7 h 03 ± 0 h 45 | 3 h 54 ± 0 h 29 ₅ | 4 h 03 ± 0 h 34 | | |
| Dernière semaine de traitement | 6 h 55 ± 0 h 45 ₄ | 7 h 07 ± 0 h 50 | 4 h 01 ± 0 h 28 ₅ | 4 h 02 ± 0 h 35 | | |

Remarque : Les données concernent tous les participants ayant terminé l'essai, n = 14 pour le traitement actif et n = 9 pour le traitement contrôlé. Aucune comparaison statistiquement significative n'a été observée entre le groupe actif et le groupe placebo, pour toute variable présentée. Les comparaisons entre la semaine 1 du traitement et la semaine préliminaire ou la semaine 4 de traitement, qui étaient significatives alors que $p \leq 0,05$ dans le cadre du test T, sont représentées par des indices inférieurs.

[Graphs]

| | |
|--|--|
| Litebook | Litebook |
| Placebo | Placebo |
| Mean % randomization SIGH SAD +/- s.e. | Score HDRS procentuel à la randomisation +/- |
| R | R |
| Week 1 | Semaine 1 |
| Week 2 | Semaine 2 |
| Week 3 | Semaine 3 |
| Week 4 | Semaine 4 |