



**HAL**  
open science

# Connectome structurel des réseaux neuronaux des patients d'épisode dépressif caractérisé étudié en IRM de tenseur de diffusion et de tractographie

Minh Ngoc Thien Kim Tran Dong

► **To cite this version:**

Minh Ngoc Thien Kim Tran Dong. Connectome structurel des réseaux neuronaux des patients d'épisode dépressif caractérisé étudié en IRM de tenseur de diffusion et de tractographie. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS082 . tel-01961701

**HAL Id: tel-01961701**

**<https://theses.hal.science/tel-01961701>**

Submitted on 20 Dec 2018

**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.

# Connectome structurel des réseaux neuronaux des patients d'épisode dépressif caractérisé étudié en IRM de tenseur de diffusion et de tractographie

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°575 Electrical, Optical, Bio:  
PHYSICS\_AND\_ENGINEERING (EOBE)  
Spécialité de doctorat: Imagerie et physique médicale

Thèse présentée et soutenue à Kremlin Bicêtre, le 5 avril 2018, par

**Mme Minh Ngoc Thien Kim TRAN DONG**

Composition du Jury :

**M. Jean-Marc CONSTANS**

Professeur, CHU d'Amiens, EA CHIMERE

Président

**M. Jérôme HODEL**

Professeur, HU Henri Mondor, ENT EA 4391

Rapporteur

**Mme. Emmanuelle CORRUBLE**

Professeur, CHU Kremlin-Bicêtre, INSERM UMR-S1178

Examinatrice

**M. Denis DUCREUX**

Professeur, CHU Kremlin-Bicêtre, CNRS UMR 8081, IR4M

Directeur de thèse

**Titre :** Connectome structurel des réseaux neuronaux des patients d'épisode dépressif caractérisé étudié en IRM de tenseur de diffusion et tractographie

**Mots clés :** connectome structurel, dépression, tenseur de diffusion

**Résumé :** Episode dépressif caractérisé (EDC) devient de plus en plus fréquent dans le monde entier. Les imageries fonctionnelles et volumétriques ont trouvé des activations anormales et des réductions de la substance grise cérébrale des patients d'EDC. Pourtant, le pattern des connexions cérébrales (le connectome structurel) des patients en EDC en imagerie de diffusion est peu connu et incomplet. L'objectif de ce travail est d'étudier le connectome structurel des patients d'EDC. Pendant 3 ans du 03/2014 au 03/2017, 56 patients d'EDC et 31 sujets sains de contrôles ont inclus dans l'étude. Tous ces patients ont reçu le même traitement de dépression de venlafaxine et ont été suivi 3 mois. Ils ont reçu l'évaluation clinique et d'IRM anatomique et de la diffusion cérébrale à l'inclusion et à 3 mois.

Les contrôles ne sont évalués qu'à l'inclusion. A 3 mois, 37 patients sur 56 ont fini toutes les évaluations.

On a trouvé que l'ancienne usage de l'antidépresseur (AD) et l'ancien épisode de dépression lient respectivement à l'augmentation et à la diminution de l'anisotropie cérébrale des patients déprimés. Aucune différence de l'anisotropie cérébrale entre les patients et les sujets sains à l'inclusion et à 3 mois du traitement n'a été détectée. La réponse à l'AD ne lie pas à l'anisotropie cérébrale des patients à l'inclusion et à 3 mois. La topographie des connexions semble modifiée mais pas significative.

Ce résultat a mis en évidence pour la première fois 2 affections opposées de l'AD et de la dépression sur le connectome structurel cérébral à long terme.

**Title :** Neuronal structural connectome of major depression episode patients studied on diffusion tensor imaging and tractography

**Keywords :** Structural connectome, depression, diffusion tensor imaging

**Abstract:** Major depressive disorder (MDD) is expanding on worldwide. Functional and volumetric imaging found abnormal activities and reductions in cerebral gray matter in MDD patients. However, the pattern of brain connections (structural connectome) of MDD patients in diffusion imaging remains unclear. The objective of this work is to study the structural connectome of MDD patients. For 3 years from 03/2014 to 03/2017, 56 MDD patients and 31 healthy controls (HC) were included in the study. All of these patients received the same venlafaxine depression treatment and were followed for 3 months. They received clinical evaluation and anatomical MRI and cerebral diffusion at baseline and at 3 months. HC are evaluated once at inclusion.

At 3 months, 37 out of 56 patients completed all assessments.

The old use of the antidepressant drugs (AD) and the previous episode of depression have been found to be related to the increased and decreased of cerebral anisotropy in depressed patients, respectively. No differences in cerebral anisotropy between patients and HC at baseline and at 3 months of treatment were detected. The response to AD is not related to patients' cerebral anisotropy at baseline and at 3 months. The topography of the connections seems modified but not significant.

This result showed for the first time 2 opposing affections of AD and depression on the cerebral structural connectome in long term.



# REMERCIEMENT

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse, M. Denis DUCREUX, qui m'a encadré depuis le stage de M2, qui m'a soutenu et qui m'a beaucoup préservé même dans les moments les plus difficiles. Je le remercie de sa patience, de sa franchise et de son optimisme. Je tiens vraiment à te remercier pour les moments de rédaction soit pour l'article sois pour la thèse. Je suis désolée de l'avoir fait travaillé pendant ses week-ends et même ses vacances mais je l'en remercie. Je remercie également M. Luc DARASSE et M. Xavier MAITRE qui m'ont accepté dans leur équipe au laboratoire d'IR4M. Je les remercie de m'avoir donné l'occasion de m'entraîner à travers des formations (School of MRI de l'ESMRMB, Brain Connectivity Workshop, ...) et de présenter mes travaux à des conférences européennes (ECNP et ESMRMB). Je suis ravie de mon encadrement de thèse, je n'aurais pas espéré mieux, je me suis vraiment sentie soutenu pendant cette thèse et c'est grâce à vous.

Un remerciement tout particulier s'adresse à Mme. Emmanuelle CORRUBLE, qui m'a accepté de travailler sur ce projet. Je la remercie de ses soutiens, de sa disponibilité, de ses conseils et de ses corrections pour la publication. De plus, je la remercie d'avoir accepté d'être examinateur pour cette soutenance. Je voudrais ensuite remercier mes rapporteurs, M. Jean-Marc CONSTANS et M. Jérôme HODEL qui ont accepté de lire et d'évaluer mon manuscrit et aussi d'avoir fait le déplacement pour ma soutenance de thèse. Merci à M. Jean-Marc CONSTANS d'avoir accepté de présider mon jury de soutenance. Merci à tous les membres du jury d'être disponibles afin d'assister à ma thèse ainsi que de l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse.

Pour ces trois années, je tiens à remercier tous les personnels du service de neuroradiologie diagnostique et du service de psychiatrie du CHU Bicêtre. Un grand merci à Catherine REGEN, Sylvie BOULE et Sylvie VECA, pour leur aide tout au long de ma thèse, qui m'ont réellement soutenu jusqu'au bout et qui m'ont beaucoup aidé dans la recherche des créneaux d'IRM pour l'étude. Merci à tous les manipulateurs et les manipulatrices du service de neuroradiologie diagnostique, pour tous les conseils techniques et logistiques, qui m'ont accompagné dans toutes les acquisitions très tôt le matin et même le weekend. Je tiens également à remercier Farida, Ghaidaa, Claire, Stefania, Salma et Adrian, qui m'ont accueilli dans leur service et m'ont soutenu tout au long de ma thèse. Merci à tous les investigateurs et



les investigatrices de l'étude du service de psychiatrie pour tous les soutiens pendant ma thèse. Je remercie également Romain COLLE, pour ses conseils sur l'étude, qui m'a soutenu jusqu'au bout et fait part de ses expériences passées. Merci pour toutes les discussions que nous avons eu, de ta gentillesse et de tes avis sur les publications.

Un grand merci à Hanadi SKEIF, Jean-Baptiste BILLAUD, mes collègues et amis, pour leurs aides tout au long de ma thèse, qui ont partagé mon bureau, qui m'ont accompagné dans les acquisitions très tôt du matin. Merci d'avoir fait de mes pauses et de mes midis des vrais bons moments dans la journée avec des discussions variées. Merci à Michel et Nicolas de m'avoir initié à la boxe française, aux courbatures et aux gonflements heureusement bien cachés. Merci à Virginie pour les sorties entre doctorants. Merci à Sajad pour les discussions en anglais qui deviennent en français au fil du temps. Merci à tous les amis et collègues au laboratoire de l'IR4M, qui m'ont accueilli dans l'équipe, qui m'ont aidé et qui m'ont soutenu dès le début de la thèse.

J'en profite pour remercier tous les membres du service neuroradiologie interventionnelle qui m'ont aidé et avec qui j'ai eu l'occasion de travailler (Laurent SPELL, Guillaume SALIOU, Augustin OZANNE et aussi Barbara, Laurence, Brigitte, Serena) et Manoëlle KOSSOROTOFF qui m'a soutenu pendant ma thèse.

D'un point de vue plus personnel, je tiens un grand merci à ma famille, ma petite sœur et ma maman pour leur « boost » dans les moments très difficiles. Je les remercie pour les soutiens à distance, pour les conseils et pour les bonnes humeurs qui m'ont permis de me positiver en toutes circonstances. Je remercie aussi mes amis, Hoan, Yen, Trang, Van, Quynh qui me soutiennent depuis que je suis en France. Merci à Trang, Dung, Tu pour leur soutien depuis le lycée jusqu'à la thèse. Et je tiens un remerciement particulier à Phuong, Michel et Tuyen qui m'ont encouragé, qui ont fait plusieurs de relecture et sans qui je n'aurai jamais fini la thèse.

"L'homme naît avec des sens et des facultés ; mais il n'apporte avec lui en naissant aucune idée : son cerveau est une table rase qui n'a reçu aucune impression, mais qui est préparée pour en recevoir."

**Antoine-Laurent de Lavoisier**

# ABREVIATIONS

$\Delta_{M3-M0}$  : Différence entre M3 et M0

$D_{//}$  : Diffusivité axiale

$\bar{D}$  : Diffusivité moyenne

$D_{\perp}$  : Diffusivité radiale

AD : Antidépresseur

APA : "American Psychiatric Association" - Association Américaine de Psychiatrie

BDNF : "Brain-Derived Neurotrophic Factor" - Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BOLD : "Blood Oxygen Level Dependent" - Dépendant du niveau d'oxygène sanguin

CA-CP : Commissure blanche Antérieure / Commissure blanche Postérieure

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10<sup>è</sup> révision

DBS : "Deep Brain Stimulation" - Neuromodulation profonde

DSI : "Diffusion Spectrum Imaging" - Imagerie du spectre de diffusion

DSM-5: "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition" - Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5<sup>è</sup> édition

DTI : "Diffusion Tensor Imaging" - Imagerie du tenseur de diffusion

ECT : Electro-Convulsivo-Thérapie

EDC : Episode de Dépressif Caractérisé

FA : Fraction d'Anisotropie

FDR : "False Discovery Rate"

FWER : "Family Wise Error Rate"

HARDI : "High Angular Resolution Diffusion Imaging" - Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire

HDRS-17 : "Hamilton Depression Rating Scale- 17 items" - Echelle de dépression de Hamilton, 17 questions

IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSN : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradréline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Secapture de la Sérotonine

M0 : A l'inclusion

M3 : A 3 mois

MPRAGE : "Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo" - Echo gradient ultra-rapide avec préparation de l'aimantation

NBS : "Network Based Statistics"

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PaAD : Patients avec l'antécédent d'utilisation de l'AD

PaEDC : Patients avec l'antécédent d'EDC

PeNRm : Patients en non-rémission

PeRm : Patients en rémission

PsAD : Patients sans antécédent d'utilisation de l'AD

PsEDC : Patients sans antécédent d'EDC

SENE : "SENSitivity Encoding"

SG-SB : Substance Blanche - Substance Grise

TBSS : "Tracts-based spatial statistics " - Statistique spatial basé sur les faisceaux

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TE : "Echo Time" - Temps d'écho

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

TMS : "Transcranial Magnetic Stimulation" - Stimulation magnétique transcrânienne

TR : "Repetition Time" - Temps de répétition

VBA : "Voxel-Based Analyses" - Analyse basée sur voxel

VNS : "Vagus Nerve Stimulation" - Stimulation du nerf vague

# TABLES DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1. Connectome structurel .....	1
1.1. Construction du connectome .....	1
Imagerie de diffusion .....	2
Imagerie structurelle .....	5
Tractographie .....	5
1.2. Analyse du connectome structurel .....	6
Théorie de graphe .....	6
Analyse du réseau neuronal .....	9
2. Dépression .....	11
2.1. Physiopathologie et Etiologie de la dépression.....	11
2.2. Diagnostic et classification.....	12
2.3. Traitement de la dépression .....	13
Pharmacothérapie.....	13
Psychothérapie.....	14
Thérapie somatique .....	14
2.4. Dépression en imagerie .....	15
Imagerie fonctionnelle .....	15
Imagerie structurelle .....	20
Imagerie de diffusion .....	22
<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>28</b>
Objectif principal .....	28
Objectifs secondaires .....	28
<b>MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>29</b>
1. Population étudiée .....	29
1.1. Modalité d'inclusion.....	29
Patients.....	29
Contrôles.....	30
1.2. Modalité d'évaluation.....	30
2. <i>Protocole d'IRM</i> .....	31
3. Traitement des images et analyse des données .....	32
3.1. Traitement des images .....	32
3.2. Analyse des données.....	35
Stratégie d'analyse .....	35
Analyse statistique .....	40
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>42</b>
1. <i>Relation de l'EDC dans le passé, du traitement antérieur de l'AD et le connectome structurel actuel des patients en cours d'EDC.</i> .....	43
1.1. Antécédent d'EDC et le connectome structurel des patients en cours d'EDC .....	43
Analyse du réseau neuronal .....	43
Analyse de graphe :.....	48
1.2. Antécédent d'utilisation de l'AD et le connectome structurel des patients en cours d'EDC .....	51
Analyse du réseau neuronal .....	51
Analyse de graphe :.....	56
1.3. Variation du connectome structurel selon le nombre d'épisodes de dépression antécédent et la durée du traitement antérieur de l'AD des patients en EDC .....	59
Analyse du réseau neuronal .....	59
Analyse de graphe.....	62

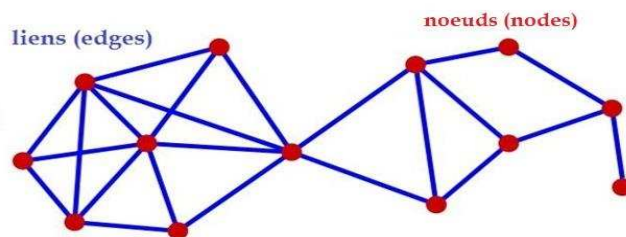
2. Le connectome structurel des patients en EDC avant et après 3 mois de traitement avec venlafaxine .	62
2.1. Différence du connectome structurel entre les patients en EDC et les contrôles à l'inclusion et à 3 mois. ....	63
Analyse du réseau neuronal .....	63
Analyse de graphe.....	64
2.2. Relation de la variation du connectome structurel et la variation de la sévérité de la dépression entre 2 évaluations (à l'inclusion et à 3 mois).....	64
Analyse du réseau neuronal .....	64
Analyse de graphe.....	64
2.3. Relation de la variation du connectome structurel entre 2 évaluations et l'antécédent de dépression, les caractéristiques de patient. ....	65
Analyse du réseau neuronal .....	65
Analyse de graphe.....	71
3. La relation de la réponse à venlafaxine à 3mois du traitement et le connectome structurel des patients en EDC .....	71
3.1. Le connectome structurel et la réponse à 3 mois du traitement avec venlafaxine des patients en EDC.....	72
Analyse du réseau neuronal .....	72
Analyse de graphe.....	72
3.2. Le connectome structurel et la rémission à 3 mois du traitement avec venlafaxine des patients en EDC.....	74
Analyse du réseau neuronal .....	74
Analyse de graphe.....	74
3.3. Relation de la variation du connectome structurel entre 2 évaluations et la réponse à l'AD des patients en EDC .	75
.....	75
Analyse du réseau neuronal .....	75
Analyse de graphe.....	76
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>77</b>
1. Résumé du résultat.....	77
2. Signification du résultat .....	78
Anisotropie du réseau neuronal des patients en EDC.....	78
Analyse de graphe.....	83
3. Points <i>positives de l'étude</i> .....	85
4. <i>Limitation et Perspectives de l'étude</i> .....	86
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>88</b>
<b>REFERENCE.....</b>	<b>90</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>102</b>

# INTRODUCTION

## 1. Connectome structurel

Le connectome est une carte de connexions neuronales. Les études des connexions neuronales ont commencé il y a longtemps, depuis le 16<sup>e</sup> siècle <sup>1</sup>, mais l'utilisation de ce terme est très récente. Jusqu'en 2005, Olaf Sporns à l'Université de l'Indiana et Patric Hagmann à l'hôpital universitaire de Lausanne ont proposé en premier la définition de ce terme simultanément et indépendamment. Le connectome est une description structurelle compréhensive du réseau des éléments et des connexions du cerveau humain, selon Olaf Sporns<sup>2</sup> (« a comprehensive structural description of the network of elements and connections forming the human brain ») ; et selon Patric Hagmann<sup>3</sup>, c'est un ensemble de connexions neuronales (« a set of all neuronal connections »). Ces deux définitions sont pour la même idée : le connectome est l'ensemble des connexions neuronales des régions cérébrales que la connectomique structurelle étudie.

Un connectome cérébral est composé de nœuds (nodes) et de liens (edges) ou connexions. Les nœuds sont des régions de substance grise cérébrales et les liens sont des faisceaux de fibres de substance blanche qui relient ces nœuds. Dans le connectome structurel, un lien est présenté sous forme d'un nombre binaire, indiqué si la connexion existe entre 2 nœuds. Il peut être aussi pondéré par les caractéristiques de cette connexion : le nombre de fibres nerveuses, sa longueur moyenne ou les métriques de la diffusion (la fraction d'anisotropie, la diffusivité médiane, la diffusivité radiale,...)



### 1.1. Construction du connectome

Le connectome structurel est construit par la tractographie à partir des images de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale : l'image de diffusion et l'image structurelle.

### Imagerie de diffusion

L'imagerie de diffusion explore les micromouvements des molécules d'eau. La diffusion de molécule d'eau dans le cerveau peut s'effectuer dans toutes les directions de l'espace (diffusion isotropique) comme dans le liquide céphalo-rachidien, ou dans une direction donnée (diffusion anisotropique) comme dans la fibre nerveuse.

Cette technique d'IRM combine une séquence standard d'imagerie de la résonance magnétique nucléaire et des gradients de diffusion destinés à pondérer le signal par la diffusion. L'imagerie de diffusion consiste donc à mesurer l'atténuation du signal dans chaque voxel de l'image lorsqu'un gradient de diffusion est appliqué selon une direction spatiale donnée et en utilisant une ou plusieurs valeurs de b (le facteur de gradient).

Afin d'archiver l'information des directions des fibres nerveuses, les techniques les plus étudiées sont l'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI pour High Angular Resolution Diffusion Imaging) et l'imagerie du spectre de diffusion (DSI pour Diffusion Spectrum Imaging). Ces 2 techniques sont basées sur l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI pour Diffusion Tensor Imaging).

Le DTI utilise le tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  du deuxième ordre qui permet de capturer une dépendance angulaire de la diffusion. Les composantes  $\mathbf{D}_{XYZ}$  du tenseur dans le référentiel XYZ sont données par une matrice 3 x3 définie positive :

$$\mathbf{D}_{XYZ} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Dans un milieu tel que l'eau, le processus de diffusion  $\mathbf{D}$  est supposé symétrique, il est entièrement caractérisé par six composantes<sup>4</sup> que l'on peut regrouper dans un vecteur :  $\mathbf{X} = (D_{xx}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yy}, D_{yz}, D_{zz})^T$ . La construction de la matrice des échantillons de l'espace-q (l'espace des vecteurs d'amplitude de gradient de diffusion) nécessite au minimum  $n = 6$  acquisitions avec un gradient parcourant l'espace-q et une acquisition de normalisation sans gradient.



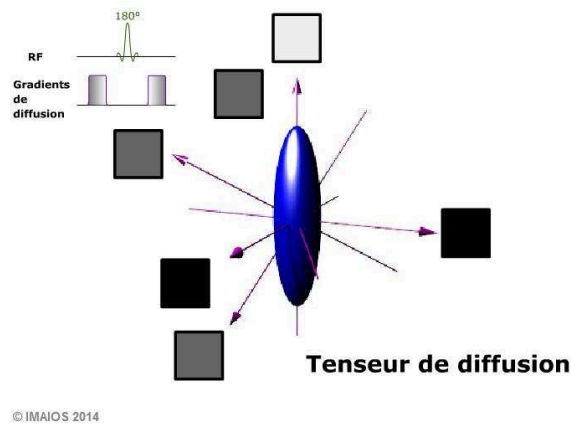


Figure 1. L'intensité du signal d'un voxel varie en fonction des tenseurs de diffusion<sup>5</sup>.

Ces mesures permettent de calculer, pour une ellipse, 3 "vecteurs propres" associés à 3 "valeurs propres" de diffusion ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) caractérisant la diffusion dans 3 directions orthogonales<sup>6</sup>. Dans le cas de diffusion isotrope, toutes les directions de diffusion sont équiprobables, la représentation graphique du tenseur est donc sphérique. Par contre, dans un milieu anisotrope, cette représentation prend alors la forme d'un ellipsoïde. L'axe le plus long définit donc la direction dominante du déplacement (Figure 2).

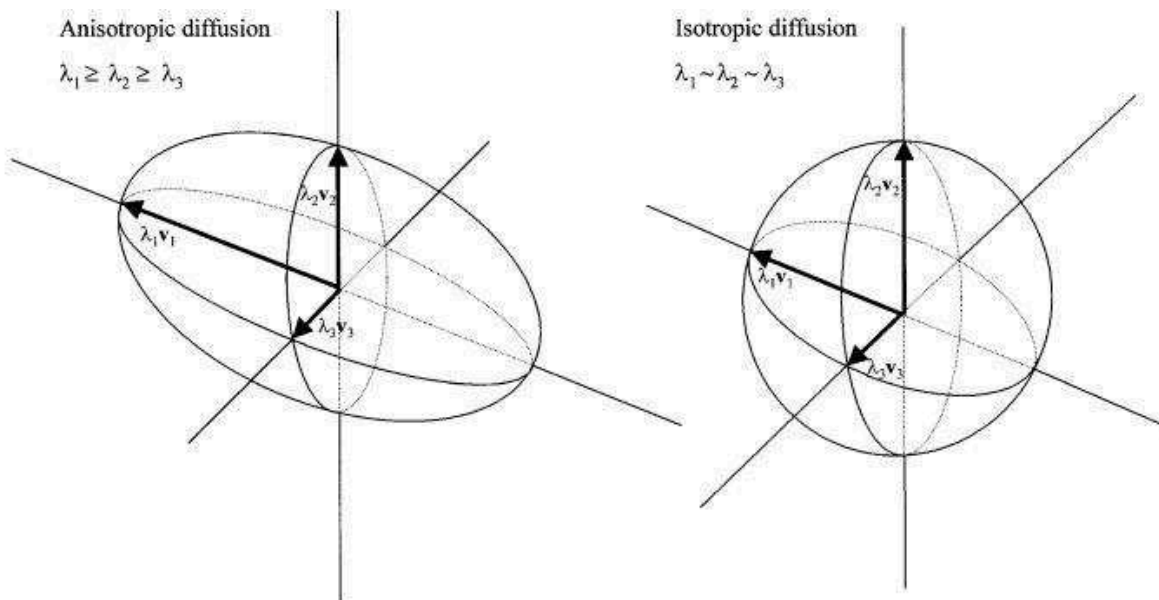


Figure 2. Les vecteurs propres et ses valeurs propres de diffusion dans la diffusion anisotropique (gauche) et isotropique (droite)<sup>7</sup>.

*Limitation du DTI et les avantages de l'imagerie de HARDI et de DSI :*

Le système nerveux central humain est une structure hyper-connectée, sa substance blanche est constituée par des faisceaux dont les axons s'étendent d'une région cérébrale à l'autre. Chez l'adulte, le diamètre d'un axone myélinisé est de 1 à 17 $\mu$ m, et d'une surface de 1 mm<sup>2</sup>, il y a des milliers d'axones traversant<sup>8</sup>. Ces fibres nerveuses dans chaque volume millimétriques pourraient être parallèles, divergentes, croisées, embrassées, courbées<sup>9</sup> (Figure 3) et ils ont la même allure de diffusion sur l'image d'IRM.

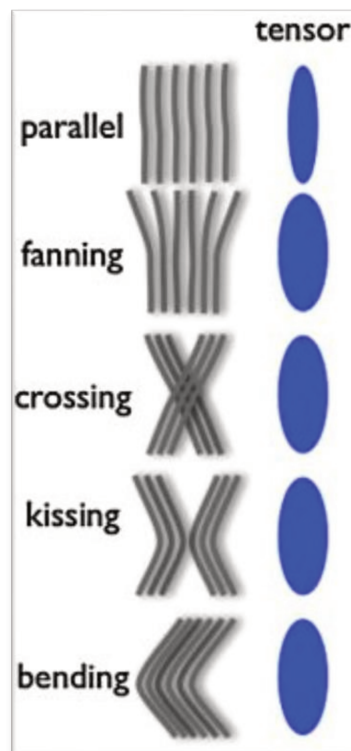


Figure 3. Dessin illustré l'ambiguïté dans la diffusion des axons de l'orientation différente.

La modélisation du profil angulaire en faisant l'hypothèse de diffusion libre (gaussianité) ne permet pas de récupérer toute l'information angulaire. D'ailleurs, ce modèle ne suppose qu'une seule population (direction) de fibres possible par voxel et en particulier les nombreux cas problématiques qui se manifestent dans le cerveau par des croisements de fibres, faisceaux en Y, etc<sup>7,10</sup>.

L'imagerie de HARDI a été proposée par Tuch et al<sup>11</sup> en 1999, acquiert des images 3D dans plusieurs directions (plus de 40 directions), afin de permettre une mesure angulaire

précise de l'intensité du signal de diffusion IRM, tout en gardant un temps d'acquisition compatible avec des contraintes cliniques. L'imagerie HARDI réduit l'échantillonnage du signal de diffusion à une unique sphère dans l'espace-q et a suscité un grand intérêt comme en témoigne les nombreuses méthodes traitant le problème de « croisement de fibres ».

L'imagerie du spectre de diffusion (DSI) a la capacité à résoudre l'hétérogénéité de diffusion intravoxel en mesurant son estimateur de spectre de densité de diffusion<sup>12</sup>. Cette technique consiste à remplir à la fois l'espace-k (codé la position spatiale) et l'espace-q (l'espace des vecteurs d'amplitude de gradient de diffusion) en variant le facteur-b et l'orientation des gradients. L'ensemble des données forment un objet 6D contenant trois dimensions spatiales et trois dimensions de diffusion. Bien que la DSI soit l'une des techniques les plus précises, elle nécessite un temps d'acquisition très long et des gradients de champs magnétiques élevés qui la rende pour le moment impraticable pour des applications cliniques.

### Imagerie structurelle

L'imagerie structurelle s'appuie sur la séquence anatomique T1. Cette image pondérée en T1 a un bon rapport signal sur bruit, et permet de différencier la substance grise et la substance blanche. Ce bon contraste substance grise / substance blanche permet la parcellation du cortex et la segmentation des noyaux gris centraux qui permet de définir les nœuds du connectome.

### Tractographie

La tractographie est une technique de reconstruction des fibres nerveuses de la substance blanche du cerveau, basée sur les données de la diffusion. La tractographie cérébrale est à ce jour la seule technique non-invasive permettant d'étudier les connexions cérébrales in vivo. Il y a deux méthodes principales pour faire la tractographie<sup>13,14</sup>: tractographie déterministe et probabiliste.

La tractographie déterministe : elle est basée sur l'hypothèse que la direction du vecteur propre principal - associée à la valeur propre la plus élevée - est orientée dans la direction du faisceau de fibres et ceci au sein de chaque voxel de l'image. C'est une technique de tractographie simple et rapide. Elle présente pourtant quelques limites : inexacte dans les zones de croisements et très sensible au bruit.

La tractographie probabiliste<sup>15</sup> : elle est basée sur l'idée de remplacer la seule direction principale de diffusion par une répartition de l'orientation. Cette technique utilise la probabilité de répartition locale pour estimer les chemins des fibres quittant le « voxel graine » (seed) et passant à travers d'autres voxels. Quand il y a plusieurs orientations des fibres existant dans le voxel, l'algorithme va prendre celle qui est la plus compatible à la prochaine trajectoire. Cette technique est robuste au bruit et au volume partiel, elle permet de résoudre le problème du croisement des fibres et donne naturellement une probabilité de connexion entre deux régions. La tractographie probabiliste, calcule la probabilité de connexion entre chaque paire de régions cérébrales et va prendre donc un temps d'analyse très important. Avec les nouveaux algorithmes, ces calculs peuvent se faire aisément parallélisables<sup>16,17</sup>.

## 1.2. Analyse du connectome structurel

Le connectome structurel peut être étudié par la théorie de graphe et par l'analyse du réseau neuronal

### Théorie de graphe

La théorie de graphe est une branche de mathématique, datée de bientôt 300 ans<sup>18</sup>. Elle est appliquée dans tous les domaines liés à la notion de réseau : réseau social, réseau informatique, télécommunication, etc. Pourtant, l'application de la théorie de graphe dans la neuroscience ne commence à être étudiée qu'à partir de la fin du 20<sup>e</sup> siècle<sup>19-21</sup>. Selon la théorie de graphe, le connectome structurel cérébral d'un individu peut être caractérisé par un ou plusieurs aspects de la connectivité globale et locale<sup>22-24</sup> :

avec :

$N$  est un ensemble de nœuds du réseau, et  $n$  est nombre de nœuds.

$(i, j)$  représente le lien entre le nœud  $i$  et  $j$ , ( $i, j \in N$ ).

$l$  est nombre de liens du réseau.

$a_{ij}$  est l'état de connexion entre les nœuds  $i$  et  $j$  :  $a_{ij} = 1$  quand il y a de connexion entre ces 2 nœuds ; sinon,  $a_{ij} = 0$ .

$d_{ij}$  est la distance entre 2 nœuds  $i$  et  $j$ . Elle est calculée par le nombre de liens traversés pour aller de  $i$  à  $j$ .

$d_{jh}(N_i)$  est la longueur du chemin caractéristique entre 2 nœuds  $j$  et  $h$  qui sont les nœuds voisins du nœud  $i$ .

$\rho_{hj}$  est le nombre de chemins caractéristiques entre 2 nœuds  $h$  et  $j$

$\rho_{hj}(i)$  est le nombre de chemins caractéristiques entre 2 nœuds  $h$  et  $j$  qui traversent le nœud  $i$ .

### a. Connectivité locale

Degré d'un nœud (Node degree),  $k_i$ , est le nombre de liens connectés à ce nœud.

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$$

La centralité d'intermédierité d'un nœud (node betweenness centrality),  $b_i$ , compte le nombre de fois où un nœud  $i$  agit comme un point de passage du chemin caractéristique entre deux autres nœuds  $h$  et  $j$ .

$$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h, j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}$$

L'efficacité locale (local efficiency),  $E_{loc,i}$ , est mesurée comme l'efficacité globale mais pour le nœud  $i$ .

$$E_{loc,i} = \frac{\sum_{j, h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)}$$

Coefficient de clustering ou coefficient d'agglomération (Clustering coefficient),  $C_i$ , est une mesure du regroupement des nœuds dans un réseau. Ce coefficient mesure à quel point le voisinage d'un nœud est connecté. La valeur de cette mesure est proche de celle de l'efficacité locale.

$$C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$$

### **b. Connectivité globale**

La densité (density),  $\kappa$ , est la proportion des liens réels (non nul) dans le réseau sur le nombre total possible de liens qui pourraient être formés.

$$\kappa = \frac{2l}{n(n-1)}$$

La longueur du chemin caractéristique (*characteristic path length*) d'un réseau,  $L$ , est la distance moyenne entre toutes les paires de nœuds :

$$L = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} d_{ij}$$

L'efficacité globale (*global efficiency*),  $E_g$ , est en rapport avec l'inverse de la longueur de chemin caractéristique. Il mesure la capacité de transmission des informations du réseau.

$$E_g = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} \frac{1}{d_{ij}}$$

L'indice du réseau petit monde (*Small-world index*),  $S$ , est l'indice d'un réseau optimal et économique<sup>25</sup>.

$$S = \frac{C/C_{rand}}{L/L_{rand}}$$

avec  $C_{rand}$  et  $L_{rand}$  sont le coefficient de clustering et la longueur du chemin caractéristique du réseau aléatoire. L'indice du réseau petit monde du cerveau humain souvent a  $S \gg 1$ .

Des mesures de réseau complexes peuvent être utilisées pour étudier les relations de connectivité entre les sujets individuels ou entre les groupes de sujets. Les comparaisons de la connectivité structurelle et fonctionnelle interne ou intra-groupe visent à donner un aperçu des relations structure-fonctionnelles de la connectivité. Elle vise aussi à détecter les changements de connectivité du réseau associés à des populations de sujets distincts ou à des paradigmes fonctionnels.

### Analyse du réseau neuronal

Toutes les études de la diffusion et de la tractographie du système nerveux central sont basées sur le phénomène que la diffusion de l'eau est anisotrope dans la substance blanche. L'analyse du réseau neuronal est une analyse statistique sur l'ensemble des connexions cérébrales. Ces connexions sont pondérées selon leurs propriétés de diffusion anisotrope.

Diffusivité moyenne ( $\bar{D}$ ): elle décrit la diffusion globale et est calculée comme la moyenne des trois valeurs propres du tenseur de diffusion.

$$\bar{D} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

La  $\bar{D}$  de la substance blanche et grise sont similaires et elle est sensible à la densité cellulaire, l'œdème et la nécrose<sup>26</sup>.

*Fraction d'anisotropie (FA)*: c'est une mesure de la variance angulaire normalisée au sein d'un voxel, défini par :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{D})^2 + (\lambda_2 - \bar{D})^2 + (\lambda_3 - \bar{D})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

La FA est faible dans un milieu isotropique (le liquide céphalo-rachidien, la substance grise) et élevée dans un milieu anisotropique (la substance blanche). La FA est très sensible à l'intégrité microstructurelle. Selon Scholz<sup>27</sup> (Figure 4), la FA est sensible aux caractéristiques tissulaires neuronales : la myélinisation, le diamètre des axones, la densité des fibres et l'organisation des fibres.

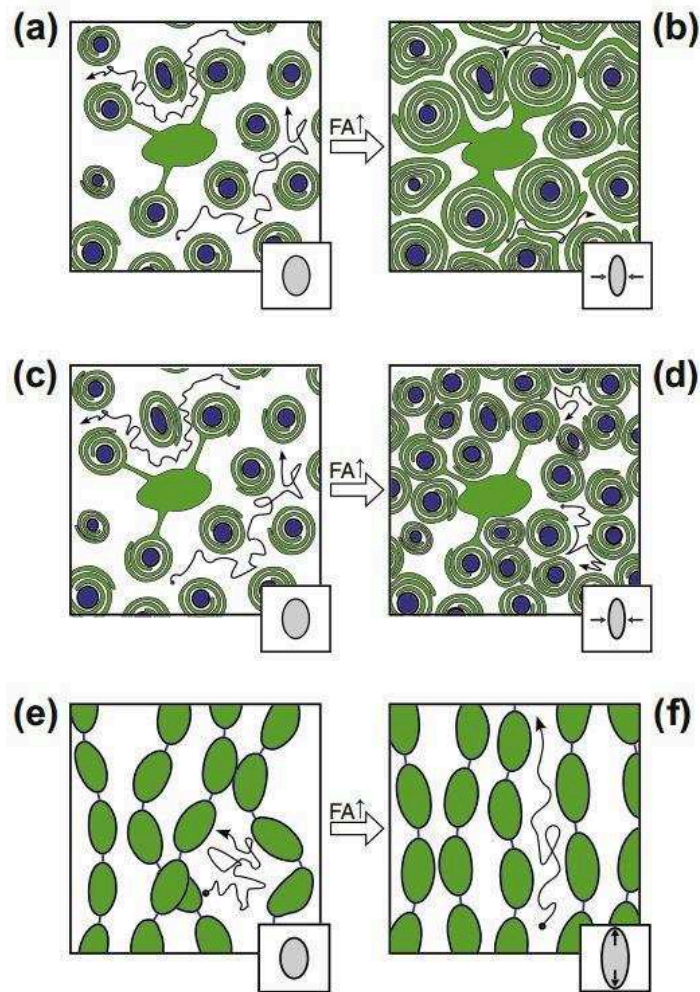


Figure 4. Différence de la FA selon les caractéristiques tissulaires. La gaine de myéline est représentée en vert et l'axone est en bleu. Les flèches grises illustrent la différence de forme relative de l'ellipsoïde de diffusion. (a, b) La myélinisation empêche la diffusion perpendiculaire à l'axe des axones et donc augmente la FA. (c, d). L'augmentation de la densité des axones limite la diffusion intercellulaire perpendiculaire à l'axe des axones et donc augmente la FA. L'augmentation de la cohérence des axones conduit à une augmentation de la FA en facilitant la diffusion le long des axones. Ces scénarios simplifiés ne prennent pas en compte les interactions entre ces caractéristiques tissulaires et délaissent d'autres composants tissulaires neuronaux (cellule gliale et vaisseaux sanguins).

Diffusivité radiale ( $D_{\perp}$ ): moyenne des valeurs propres des deuxième et troisième vecteurs propres, également appelée diffusion perpendiculaire.

$$D_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$



Contrairement à la FA, la  $D_{\perp}$  de la fibre nerveuse augmente quand il y a la de-ou dys-myélinisation<sup>28</sup>. Des changements dans les diamètres axonaux ou la densité peuvent également influencer la  $D_{\perp}$ .

Diffusivité axiale ( $D_{//}$ ) : la valeur propre du plus grand vecteur propre ( $D_{//} = \lambda_1$ ), également appelée diffusion parallèle. La diffusivité axiale n'est pas affectée par la myélinisation<sup>29</sup>, elle est plus spécifique pour la dégénération axonale<sup>28</sup>.

## **2. Dépression**

Avec la pression de la vie contemporaine, la dépression devient de plus en plus fréquente dans le monde entier. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2015<sup>30</sup>, la dépression touche plus de 350 millions de personnes de tous âges. En France métropolitaine, les dernières estimations de 2010 révélaient une prévalence de dépression de 7,5 % chez les personnes âgées de 15 à 85 ans<sup>31</sup>, avec une prévalence deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes. Elle peut causer des souffrances et diminuer la capacité de travailler, ou au pire, elle peut conduire au suicide. En France, les suicides représentent la première cause de mortalité évitable chez les 25-34 ans et la deuxième chez les 15-24 ans. Selon les données du Baromètre santé 2010, une personne sur vingt aurait tenté de se suicider au cours de sa vie<sup>32</sup>. Le suicide serait quant à lui responsable chaque année de 800000 décès à travers le monde, et environ vingt fois plus d'individus feraient une ou plusieurs tentatives de suicide dans l'année<sup>33</sup>.

### **2.1. Physiopathologie et Etiologie de la dépression**

La physiopathologie sous-jacente de l'épisode dépressif caractérisé n'a pas été clairement définie. Le neurone utilise un certain nombre de produits chimiques comme messagers pour communiquer avec d'autres parties de lui-même et dans le système nerveux. Ces messagers chimiques s'appellent neurotransmetteurs. Depuis plus de 40 ans, il existe des preuves que la dépression est liée à la perturbation de l'activité de ces neurotransmetteurs, en particulier celle de la sérotonine dans le système nerveux central<sup>34,35</sup>. Les autres

neurotransmetteurs impliqués comprennent la noradrénaline, la dopamine<sup>36</sup>, le glutamate<sup>37</sup> et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau<sup>38</sup> (Brain-Derived Neurotrophic Factor - BDNF).

Pourtant, les nouvelles études actuelles<sup>39,40</sup> montrent que la dépression n'est pas liée qu'à la perturbation de certains neurotransmetteurs du cerveau. Au contraire, il existe de nombreux facteurs qui favorisent une possibles dépression, y compris la mauvaise régulation de l'humeur par le cerveau, la vulnérabilité génétique, les événements stressants de la vie, les médicaments et les problèmes médicaux. On croit que plusieurs de ces éléments interagissent pour provoquer la dépression<sup>41</sup>.

## **2.2. Diagnostic et classification**

La classification de la dépression de référence est la Classification Internationale des Maladies, 10<sup>e</sup> révision (CIM-10) de l'OMS. Une autre classification utilisée en clinique et à des fins de recherche est le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux<sup>42</sup> de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), 5<sup>e</sup> édition (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Selon le DSM-5, les troubles dépressifs comprennent :

- Le trouble perturbateur de la régulation émotionnelle (disruptive mood dysregulation disorder).
- L'épisode dépressif caractérisé (major depressive disorder).
- Le trouble dépressif persistant ou la dysthymie (persistent depressive disorder / dysthymia).
- Le trouble dysphorique prémenstruel (premenstrual dysphoric disorder).
- Le trouble dépressif induit par une substance/un médicament (substance/medication-induced depressive disorder).
- Le trouble dépressif dû à une autre affection médicale (depressive disorder due to another medical condition).
- Le trouble dépressif non spécifié (unspecified depressive disorder)

Parmi ces troubles dépressifs, l'épisode dépressif caractérisé est prévu pour devenir la deuxième cause de décès et d'invalidité dans le monde en 2020<sup>43</sup>. Elle est donc la maladie la plus étudiée dans le groupe des dépressions.

Le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé est clinique. Les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé doivent être présents durant une période minimum de 2 semaines, et chacun d'entre eux à un degré de sévérité certain, presque tous les jours ; avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial) ; et induire une détresse significative.

Les critères diagnostiques complets de l'EDC selon DSM-5 se trouvent à [l'Annexe 1](#).

### **2.3. Traitement de la dépression**

Le traitement de l'EDC peut être une monothérapie ou une combinaison de plusieurs méthodes de traitement selon l'état du patient :

#### Pharmacothérapie

Les antidépresseurs (AD) améliorent les symptômes dépressifs en modulant les systèmes de neurotransmetteurs monoaminergiques. Les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes<sup>44</sup>:

- Les imipraminiques sont les antidépresseurs historiques de référence. Ils vont agir principalement comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils ont par contre un impact presque nul sur la recapture de la dopamine.

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) inhibent l'activité des monoamines oxydases, un groupe d'enzymes dégradant les monoamines comme la sérotonine, et les catécholamines (dopamine et noradrénaline notamment). Ils entraînent donc l'augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs dans les synapses. Ils ne sont habituellement pas prescrits en première intention. Ils sont peu utilisés à cause de leurs interactions avec d'autres médicaments et avec certains aliments qui peuvent entraîner des réactions hypertensives<sup>45</sup>.

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) agissent sur le cerveau en inhibant la recapture de la sérotonine au niveau de la synapse. Ils sont aussi prescrits dans les cas d'anxiété et de trouble obsessionnel compulsif.

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) inhiberaient de façon sélective la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Cette inhibition entraîne une augmentation de la concentration synaptique de ces neuromédiateurs. Ils sont aussi utilisés dans la prévention des récurrences dépressives chez

le patient unipolaire. L'ISRS et l'RSN ont été conçus principalement pour améliorer la tolérance aux imipraminiques.

- Les « autres » antidépresseurs sont de développement plus récent et plus faciles à manier (e.g. Mirtazapine : antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique, utilisé principalement pour le traitement de la dépression sévère).

### Psychothérapie

Son principe est de soigner la dépression par l'entretien avec le patient :

- La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) : cette méthode de traitement se base sur l'argument que l'humeur d'une personne est lié directement à sa pensée. Les pensées dysfonctionnelles affectent négativement l'humeur, le comportement et l'état physique de cette personne. Le but de la TTC est d'aider la personne à apprendre à reconnaître des pensées négatives, à évaluer leur validité et à les remplacer par des pensées plus saines et à changer de comportement. Cette méthode de traitement peut être diffusée par plusieurs moyens : par le psychothérapeute, par les livres, par les logiciels,... La TCC peut être utile dans les cas où les médicaments seuls n'ont pas fonctionné. Pourtant, l'efficacité de cette méthode demande la coopération et le temps du patient

- Autres psychothérapies : psychothérapie interpersonnelle<sup>46</sup> (se centrer sur soi et sur les relations avec d'autres personnes, considérée comme une source des problèmes psychologiques), psychothérapie psychodynamique<sup>47</sup> (aider à comprendre comment les événements dans le passé peuvent influencer la santé mentale et le physique du patient),...

### Thérapie somatique

C'est un recours pour les dépressions sévères résistantes aux autres traitements :

- *L'électro-convulsivo-thérapie* (ECT) peut soigner plus rapidement que les antidépresseurs, et peut ainsi être considérée comme un traitement efficace lors de cas d'urgence comme la dépression catatonique dans laquelle le patient néglige sa nutrition, ou lorsque le risque suicidaire est très élevé<sup>48</sup>. Le principe de l'ECT est de placer des électrodes sur les zones stratégiques du cerveau et de créer un courant électrique qui provoque essentiellement une crise épileptique dans le cerveau après laquelle on observe une amélioration clinique. Le mode d'action floue, l'intervention à risque, la nécessité de

l'anesthésie générale, l'ECT n'est en principe pas considérée comme un traitement de première intention dans les troubles psychiatriques.

- La stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation-TMS) est prescrite principalement pour traiter les dépressions sévères qui n'ont pu répondre aux autres traitements. La TMS utilise les pulsions magnétiques afin d'induire un courant électrique dans les cellules neuronales spécifiques. Les bénéfices de la TMS dans le traitement de la dépression ont été étudiés et publiés<sup>49-52</sup>.

- La neuromodulation profonde (deep brain stimulation-DBS) est un traitement invasif de la dépression. Les stimulations électriques sont envoyées aux noyaux accumbens, au gyrus cingulaire et au bras antérieur de la capsule interne, régions importantes dans la dépression, par les électrodes implantés dans ces régions<sup>53</sup>. Le bénéfice de ce traitement est encore en discussion.

- La stimulation du nerf vague (vagus nerve stimulation-VNS) empêcherait les rechutes et permettrait d'avoir un effet bénéfique sur les dépressions résistantes en envoyant des impulsions électriques régulières via des électrodes implantées dans la nuque<sup>54-56</sup>. L'efficacité de cette nouvelle technique en comparaison aux autres traitements est encore en discussion.

## **2.4. Dépression en imagerie**

### Imagerie fonctionnelle

Les régions cérébrales en cours de fonction ont besoin d'énergie et d'oxygène. L'imagerie fonctionnelle se base sur la consommation de l'oxygène et le métabolisme du cerveau.

Une méta-analyse<sup>57</sup> de 10 articles sur le métabolisme du glucose des patients en EDC utilisant la Tomographie par Emission de Positrons (TEP) a trouvé que le métabolisme cérébral dans l'insula bilatérale, le putamen gauche, le noyau caudé droit et le gyrus cingulaire droit ont été significativement diminués. Cependant, l'activité cérébrale dans le thalamus droit était significativement augmentée chez les patients atteints de l'EDC. La consommation cérébrale de glucose des déprimés est non seulement différents que celle des sujets sains mais elle distingue aussi les répondeurs et les non-répondeurs à l'antidépresseur. Une étude<sup>58</sup> sur la résistance aux médicaments des déprimés a trouvé une diminution du métabolisme cérébral du glucose au repos en comparant avec les déprimés répondeurs à l'antidépresseurs. Une autre méta-analyse<sup>59</sup> sur les études de TEP supporte la théorie monoaminergique qu'il y a un déficit

du neurotransmetteur sérotonine de la dépression. Cette méta-analyse a inclus les études de quantification de la sérotonine neuronale en utilisant l'isotope du carbone  $^{11}\text{C}$  et a constaté une réduction très significative de la disponibilité de sérotonine dans le mésencéphale et l'amygdale, et des faibles réductions dans le striatum, le thalamus et le tronc cérébral des patients de l'EDC.

Une autre technique pour étudier la fonction cérébrale sans avoir besoin des radioéléments est l'IRM cérébrale. L'IRM fonctionnelle utilise le contraste du dépendant du niveau d'oxygène sanguin (BOLD - Blood Oxygen Level Dependent) comme marqueur indirect de la fonction neuronale<sup>60</sup>. Le changement de la concentration cérébrale en oxyhémoglobine et en déoxyhémoglobine sanguine est enregistré en IRM et cela permet d'en déduire les régions cérébrales activées ou connectées fonctionnellement pendant l'acquisition. Les études d'imagerie fonctionnelle sur la dépression recherchent les anomalies dans la fonction du système nerveux des déprimés pendant une stimulation émotionnelle ou pendant l'état de repos (resting state). La stimulation émotionnelle la plus utilisée dans l'IRM fonctionnelle de la dépression est de type visuel. Sur le plan social, des stimulations émotionnelles par des visages ont été utilisées dans de nombreux articles de neuro-imagerie portant sur l'effet de congruence avec l'humeur dépressive (mood-congruent processing bias). En utilisant les stimulations visuelles par les images faciales émotionnelles, ces études<sup>61,62</sup> ont trouvé que les réponses augmentent aux stimulations par les visages de tristesse dans l'amygdale, le gyrus cingulaire antérieur, le fusiforme, le putamen et les régions corticales préfrontales des patients déprimés. L'amygdale en hyperactivité a aussi été observé chez les déprimés dans les stimulations faciales effrayantes et fâchées combinées en comparant avec les témoins en bonne santé<sup>63</sup> et son niveau d'hyperactivité est corrélé avec la sévérité de la dépression<sup>64</sup>.

Bien que les déprimés aient l'amygdale hyperactive dans les stimulations faciales négatives, ils montrent une connectivité fonctionnelle réduite entre l'amygdale avec d'autres régions importantes pour le traitement des émotions. Par exemple, en réponse à des visages tristes, les patients déprimés présentaient une connectivité fonctionnelle réduite entre l'amygdale bilatérale et plusieurs autres régions limbiques, temporales et frontales, y compris l'hippocampe; gyrus parahippocampique; cortex inférieur, moyen et supérieur temporal; et les cortex frontal inférieurs et moyens, en comparaison avec les témoins sains<sup>65</sup>. En outre, une réduction de la connectivité fonctionnelle de l'amygdale avec le cortex cingulaire antérieur dorsal et le cortex préfrontal dorsolatéral a été observée en réponse à des visages émotionnels

négatifs chez les patients atteints de l'EDC en comparaison avec les témoins sains<sup>66</sup>. En plus, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes déprimés et les groupes témoins dans la connectivité fonctionnelle de l'amygdale après 8 semaines de traitement avec fluoxétine; cela suggère que le traitement antidépresseur normalise le couplage fonctionnel de l'amygdale chez les patients<sup>65</sup>. Pourtant, une étude de Matthew et al.<sup>67</sup> a montré que la variation de la connectivité fonctionnelle de l'amygdale peut être plus nuancée : elle est augmentée dans les connexions avec la partie subgénérale du cortex cingulaire antérieur (Brodmann 25) mais diminue dans les connexions avec la partie supragénérale du cortex cingulaire antérieur. Cela montre que la connectivité fonctionnelle de l'amygdale semble être généralement réduite dans l'EDC, pourtant, des examens plus approfondis peuvent révéler des régions où la connectivité fonctionnelle avec l'amygdale est accrue.

On a prouvé que l'amygdale a une relation étroite avec le cortex orbito-frontal dans la modulation neuronale et comportementale dans les processus émotionnels<sup>68-70</sup>. Les connectivités effectives entre l'amygdale et le cortex orbito-frontal des déprimés sont diminuées dans les 2 sens en répondant aux stimulations faciales<sup>71,72</sup>. On a aussi observé que les connectivités effectives des patients déprimés diminuent entre l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur et entre l'amygdale et le cortex préfrontal droit, or, elles augmentent entre le cortex préfrontal et le cortex orbito-frontal gauche dans la stimulation émotionnelle faciale. Dans une étude prospective sur l'effet de l'antidépresseur sur la fonction cérébrale, on a trouvé que le traitement de fluoxétine pendant 8 semaines des déprimés a augmenté le dynamisme du cortex préfrontal et réduit la capacité d'activation de l'amygdale, du striatum ventral et du cortex fronto-pariétal gauche<sup>61</sup> aux stimulations faciales.

Moins fréquente que la stimulation faciale, l'IRM fonctionnelle de la dépression est aussi faite avec d'autres stimulations sensorielle et cognitive. Les patients déprimés ont une activation diminuée dans le striatum ventral aux stimulations avec des mots positifs<sup>73</sup>, une image agréable<sup>74</sup>, un morceau de musique préféré<sup>75</sup> par rapport aux sujets sains. En répondant aux stimulations avec des images et des goûts de l'alimentation et de la couleur, les patients en EDC ont des activations plus faibles au striatum ventral, aux stimulations agréables et des activations plus élevées que les sujets sains aux noyaux caudés en répondant aux stimulations aversives<sup>76</sup>. Les patients en EDC diminuent l'hédonie dans non seulement le goût, les loisirs mais aussi dans les gains monétaires ; ils montrent des réponses plus faibles aux profits au niveau des noyaux caudés bilatéraux et des noyaux accumbens gauche en le comparant aux sujets sains<sup>77</sup>.

Ajustée à la connaissance sur la fonction cérébrale des patients en EDC, l'IRM cérébrale de repos (resting state) recherche des anomalies intrinsèques des déprimés dans les conditions normales, sans aucune stimulation sensorielle et cognitive<sup>78</sup>. Une revue<sup>79</sup> en 2015 avait fait une synthèse de 36 études d'IRM de repos sur les patients en EDC. Elle a trouvé des accords de ces études que : (1) les connectivités fonctionnelles intrinsèques augmentent dans le réseau du mode par défaut<sup>a</sup> antérieur, (2) les connectivités fonctionnelles augmentent entre le réseau de saillance<sup>b</sup> et le réseau du mode par défaut antérieur, (3) une modification dans la connectivité fonctionnelle entre le réseau du mode par défaut antérieur et postérieur et (4) les connectivités fonctionnelles diminuent entre le réseau en mode par défaut postérieur et le réseau exécutif central<sup>c</sup>. Une méta-analyse plus tard<sup>80</sup> sur 25 publications sur l'IRM de repos est d'accord avec ces conclusions. Elle confirme l'hyperconnectivité intrinsèque du réseau du mode par défaut, elle ajoute aussi une hypoconnectivité des connexions fonctionnelles fronto-pariétal qui connectent des régions impliquées dans le contrôle cognitif de la régulation de l'attention et des émotions. Une étude plus récente<sup>81</sup> sur les adolescents a trouvé un résultat portant sur les régions importantes de ces réseaux, la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex préfrontal ventro-médial est diminuée chez des adolescents déprimés naïf à l'antidépresseur en comparaison aux sujets sains. On a trouvé chez les adultes asiatiques déprimés du premier épisode une altération de la connectivité fonctionnelle entre le noyau caudé et le cortex cérébral, incluant le gyrus frontal supérieur, le lobule pariétal supérieur, le gyrus temporal moyen et le cunéus<sup>82</sup>.

Plus intéressant, ces altérations de la connectivité fonctionnelle se sont révélées modifiées après le traitement de la dépression avec la pharmacothérapie ou avec la thérapie somatique dans une revue récente<sup>83</sup>. Pour le réseau du mode par défaut, ils ont trouvé que ce réseau est hyperactif chez les patients déprimés, et que le traitement a tendance à normaliser l'hyperconnectivité. Cependant, cette normalisation est généralement incomplète, et les parties frontales de ce réseau pourraient probablement présenter des altérations de la connectivité

---

<sup>a</sup> Réseau du mode par défaut : la partie antérieure implique dans le processus de l'auto-référentiel et la régulation des émotions par les connexions avec le système limbique, surtout l'amygdale, le centre est au cortex préfrontal médian ; la partie postérieure implique dans le processus de la mémoire et la conscience par les connexions avec les formations hippocampiques, le centre est au cortex cingulaire postérieur et au cortex précunéus.

<sup>b</sup> Réseau de saillance : comprend le cortex fronto-insulaire, le cortex cingulaire antérieur la partie dorsal, l'amygdale et pôle temporal. Il est probablement impliqué dans le processus émotionnel para-limbique et joue un rôle important dans le contrôle émotionnel.

<sup>c</sup> Réseau exécutif central : comprend le cortex préfrontal latéral, le cortex pariétal postérieur, le cortex orbito-frontal, et le cortex préfrontal dorso-médian. Il est impliqué dans les fonctions cognitives, comprenant l'attention et la mémoire.



après le traitement. Ce changement du réseau de mode par défaut n'est pourtant pas corrélé avec l'amélioration clinique de la dépression. Par ailleurs, la connectivité des connexions cortico-limbiques liées au traitement émotionnel change également après le traitement de la dépression. Cette revue suggère qu'un traitement antidépresseur efficace serait lié à des changements dans la connectivité fonctionnelle des différents sous-réseaux impliqués dans le traitement émotionnel négatif, et peut-être aussi dans le traitement des émotions positives.

La modification de la connectivité fonctionnelle est observée chez les patients en EDC avec tentation suicidaire, ils ont diminué dans le circuit fronto-thalamique de l'hémisphère gauche<sup>84</sup> en comparant avec les patients en EDC sans tentation suicidaire sur l'IRM de repos. Pourtant, cette anomalie dans le circuit fronto-limbique a aussi été trouvée chez les patients sans tentation suicidaire en les comparant à des sujets sains<sup>85</sup>. Autrement dit, la connectivité fonctionnelle au cervelet est élevée chez les adolescents d'EDC avec tentation suicidaire et faible chez ceux sans tentation suicidaire par rapport aux sujets sains<sup>86</sup>. Ces résultats sur la tentation suicidaire des patients en EDC sont intéressants mais trop hétérogènes, une conclusion exacte sur les régions concernées est impossible.

Dans l'analyse de graphe du réseau fonctionnel des patients en EDC sur l'IRM de repos, il existe des désaccords. Une étude de Zhang et al.<sup>87</sup> en 2011 sur les patients en EDC en premier épisode naïfs aux antidépresseurs a archivé une différence significative aux niveaux global et local du réseau fonctionnel aux sujets sains. Ces patients ont la longueur du chemin caractérisé plus courte et l'efficacité globale plus grande que les témoins. Au niveau local, la centralité d'intermédiarité des patients déprimés augmente dans les régions plutôt sous-corticales (le noyau caudé, le putamen, l'hippocampe, le para-hippocampe,...) et diminue dans les régions en majorité corticales (le gyrus frontal supérieur et moyen, le gyrus temporal moyen, le cunéus,...). Plus tard, Gou et al.<sup>88</sup> est d'accord avec l'étude Zhang au niveau global sur l'augmentation de l'efficacité globale et sur une diminution de la longueur du chemin caractérisé des patients déprimés. Pourtant au niveau local, il n'a pas trouvé de résultats significatifs de la centralité d'intermédiarité. Le degré des régions du circuit limbique-cortical-striatal-pallidum-thalamique est cependant modifié chez les patients déprimés dans son étude. Contrairement, en comparant 42 patients en EDC naïfs aux antidépresseurs et 42 sujets sains, Ye et al.<sup>89</sup> n'ont pas trouvé de différence significative au niveau global, mais au niveau local. Les patients déprimés ont l'efficacité locale plus élevée que les témoins et la centralité d'intermédiarité variée. Elle augmente au niveau du gyrus rectus, de l'hippocampe droit, de l'amygdale bilatérale, du gyrus fusiforme droit, du gyrus

temporal bilatéral, du thalamus bilatéral ; et diminue au gyrus dorso-latéral préfrontal bilatéral et au gyrus cingulaire antérieur bilatéral. Chez les collégiens où s'expriment des signes infra-clinique de la dépression (l'inventaire de dépression de Beck II > 13), la centralité d'intermédiarité est diminuée dans les régions sous-corticales et augmentée dans les régions corticales<sup>90</sup>.

### Imagerie structurelle

L'imagerie structurelle étudie les changements volumétriques des structures cérébrales liées à la dépression, surtout la substance grise. Les études sur les hommes renforcent l'hypothèse que l'EDC est associé aux modifications structurelles cérébrales. Une récente méta-analyse<sup>91</sup> sur 226 études a trouvé que les régions cérébrales dont le volume diminue dans l'EDC sont l'hippocampe, les noyaux gris centraux, le cortex orbito-frontal et le gyrus rectus. La diminution du volume de l'hippocampe en comparaison avec les sujets sains ont aussi été observées chez les patients déprimés dans les méta-analyses précédentes<sup>92,93</sup>. Plus intéressant, le volume de l'hippocampe pourrait être un prédicteur de l'intention suicidaire chez les déprimés. Une étude récente<sup>94</sup> a montré que les patients déprimés à tendance au suicide ont un volume de l'hippocampe plus petit que ceux sans intention suicidaire. Le volume total de l'hippocampe inférieur à 5cm<sup>3</sup> a une valeur prédictive négative de 98,2% pour l'intention suicidaire. L'hippocampe petit à baseline prédit aussi une mauvaise réponse à l'antidépresseur et mauvaise évolution à 1 an dans l'étude de suivi<sup>95</sup>. L'auteur a aussi trouvé que l'adversité précoce n'est liée qu'au petit hippocampe des hommes<sup>96</sup> : il n'y a pas de différence significative de la taille de l'hippocampe entre les femmes avec et sans l'adversité précoce.

Une étude sur l'autopsie<sup>97</sup> de 19 patients en EDC (un en cours de rémission et 18 répondent au DSM-IV à leurs dernières 2 semaines) a trouvé des preuves histologiques pour l'atrophie de l'hippocampe en imagerie. Elle a trouvé que la densité de remplissage de la glie, des neurones pyramidaux et des neurones des cellules granulaires est significativement augmentée dans tous les sous-champs de l'hippocampe et dans le gyrus denté, et la taille des neurones pyramidaux est également significativement diminuée chez les patients en EDC en comparaison avec les sujets sains. Ces découvertes sont cohérentes avec les résultats d'imagerie.

Non seulement le volume d'hippocampe est diminué dans la dépression, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbito-frontal sont aussi affectés. Leurs volumes sont réduits chez les patients en EDC léger<sup>98</sup> ou âgés<sup>99</sup>. L'épaisseur de la substance grise corticale des patients adultes d'EDC est plus fine que celui des sujets sains au cortex orbito-frontal, au gyrus cingulaire antérieur et postérieur, au lobe temporal et à l'insula selon une étude sur 2148 patients en EDC et 7957 témoins aux 20 centres dans le monde entier<sup>100</sup>. Pourtant, la taille d'effet de ce résultat est assez faible (Cohen's d : -0,10 au -0,14). Le résultat est cependant plus convaincant (Cohen's d : -0,26 au -0,57) dans les mesures de la surface corticale : la surface totale et celle de la région frontale, du cortex moteur, du cortex somato-sensoriel et du cortex visuel primaire sont plus faibles que celles de sujets sains. Le résultat est plus significatif chez les patients adolescents récurrents.

L'IRM structurelle est aussi utilisée dans le but de rechercher la topographie anormale des connexions cérébrales. On a trouvé que les déprimés ont moins de hubs dans les régions temporales moyennes et frontales moyennes ; ils ont un degré élevé dans le gyrus supramarginal gauche et le gyrus rectus droit ; et ils ont une plus grande centralité d'intermédiarité à l'amygdale droite et au gyrus orbitofrontal médial gauche<sup>101</sup>. La connexion entre une paire de régions cérébrales n'est pas identifiée par l'IRM de diffusion mais par le coefficient de la corrélation volumétrique de ces 2 régions dans l'argument que la corrélation des substances grises reflète les connexions structurelles sous-jacentes<sup>102</sup>. En utilisant la même méthode, une étude sur la dépression tardive<sup>103</sup> (late-life depression) a trouvé que le réseau neuronal des personnes âgées a tendance à augmenter la longueur du chemin caractérisé et à diminuer l'efficacité globale en comparaison à celui des sujets sains. En outre, les connexions du système limbique et du réseau du mode par défaut de ces patients ont été modifiées.

Les résultats des études présentées ci-dessus ont montré que la structure cérébrale des patients déprimés est altérée et cette modification varie en fonction du sexe, de l'âge des patients et de régions cérébrales, surtout dans les localisations impliqués dans le processus émotionnel. Ces altérations semblent modifier après les traitements de la dépression. L'utilisation par des patients déprimés de l'antidépresseur de manière continue pendant 3 ans s'est trouvé liée à l'augmentation du volume de l'hippocampe par rapport à celui à l'inclusion<sup>104</sup>. Chez les personnes âgées, celles qui sont guéris de l'EDC ont le volume d'hippocampe plus grand que ceux des personnes en cours de l'EDC et il n'y a pas de différence du volume d'hippocampe entre les sujets sains et les personnes guéries<sup>105</sup>. Une

étude longitudinale<sup>106</sup> a suivi les patients en EDC pendant 6 mois et elle a trouvé que les évolutions du volume d'hippocampe, de l'épaisseur corticale du gyrus frontal moyen, du cortex orbito-frontal et du gyrus temporal inférieur sont différentes selon la réponse à l'antidépresseur des patients. Ils augmentent chez les patients en rémission et ils diminuent chez les patients qui ne répondent pas aux traitements de la dépression.

### Imagerie de diffusion

On a trouvé que la dépression lie à la réduction du volume de la substance grise et l'anomalie de la fonction cérébrale. L'imagerie de la diffusion est une nouvelle technique qui s'ajoute aux connaissances de la dépression en cherchant à identifier les altérations éventuelles des faisceaux neuronaux et les modifications dans la topographie structurelle.

L'intégrité de la substance blanche s'est exprimée indirectement par ses propriétés d'anisotropie mesurés en IRM par la diffusion (la FA, la  $\bar{D}$ , la  $D_{\perp}$  et la  $D_{//}$ ) ; parmi eux, la FA est la plus utilisée dans les études neuro-imagerie. Il existe deux méthodes principales d'analyse des images de diffusion. Le premier est l'analyse basée sur voxel (Voxel-Based Analyses - VBA), qui est adaptée à l'analyse du cerveau entier. C'est une méthode pour comparer statistiquement les valeurs d'anisotropie locale pour le cerveau entier entre différents sujets. En prenant en compte un grand nombre de voxels dans le cerveau, cette méthode devrait corriger pour des comparaisons multiples. Une façon de réduire le nombre ou les comparaisons consiste à utiliser des méthodes de segmentation basées sur l'atlas pour étudier sélectivement les zones d'intérêt de la substance blanche. La deuxième méthode s'appelle l'analyse basée sur les fibres nerveuses. Il utilise la tractographie afin d'identifier les fibres nerveuses pour le cerveau. Une région ou des voxels d'intérêt est utilisée comme région de graine à partir de laquelle les fibres sont tracées. Pour chaque fibre, les valeurs d'anisotropie moyennes peuvent être calculées. Ces valeurs par fibre peuvent être comparées entre les groupes pour étudier la connectivité structurelle. La statistique spatiale basée sur les faisceaux (Tracts-based spatial statistics –TBSS<sup>107</sup>) est une dérivation de l'analyse basée sur voxel (VBA) malgré son nom « basé sur les faisceaux ». Elle compare les valeurs de l'anisotropie tirées du « squelette » de la substance blanche, les traits invariants représentants des faisceaux, sans passer par l'étape du traçage des fibres.

Le genou du corps calleux est une zone fonctionnellement importante à travers laquelle passent les fibres commissurales antérieures, y compris le forceps mineur, reliant les deux

hémisphères du cortex préfrontal. La FA de cette région a été trouvée diminuée chez les patients en EDC dans les méta-analyses<sup>108,109</sup> incluant les études de la diffusion en utilisant la TBSS. Les fibres nerveuses de cette zone connectent les régions préfrontales qui comprennent les cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire antérieur, qui sont au centre des théories actuelles du trouble de la régulation de l'humeur où des anomalies volumétriques<sup>98,99</sup> et fonctionnelles<sup>79,80</sup> ont été systématiquement rapportées. La diminution de la FA au genou du corps calleux favorise l'évidence structurelle de cette théorie. Une autre étude de TBSS sur les adolescents déprimés<sup>110</sup> a aussi trouvé la diminution de la FA du genou du corps calleux. Une diminution de la FA et une augmentation de la  $D_{\perp}$  au faisceau unciné bilatéral sont également observées chez les adolescents déprimés dans cette étude, celle au cingulum n'a pourtant pas marqué de différence aux sujets sains. Une autre étude sur les adolescentes a aussi trouvé la diminution de la FA au genou du corps calleux des jeunes déprimés. Cette étude note également une diminution de la FA au cingulum postérieur, au faisceau longitudinal inférieur, au faisceau fronto-occipital inférieur et au faisceau unciné. Contrairement aux résultats de la diminution de la FA chez les patients en EDC, Wang et al.<sup>111</sup> a constaté que la FA du faisceau longitudinal supérieur des patients en EDC naïfs à l'AD est plus élevée que celle des sujets sains en utilisant la même méthode d'analyse de TBSS. Plus intéressant, en analysant séparément les patients en EDC répondeurs et non-répondeurs au traitement avec kétamine<sup>112</sup>, on n'a pas trouvé de différence significative de l'anisotropie entre les répondeurs et les sujets sains à baseline. Pourtant, les non-répondeurs ont la FA plus faible au forceps mineur, la  $D_{\perp}$  plus élevée au cingulum que les répondeurs et les sujets sains. L'homogénéité des données d'IRM (la taille du voxel, les directions de la tenseur de diffusion, l'épaisseur des coupes,...) et de caractéristiques des patients (en premier épisode, en récurrent,...) des études pourraient limiter la précision de la conclusion.

En utilisant la méthode de tracer les fibres sur la DTI, une étude de Korgaonkar<sup>113</sup> a trouvé 2 réseaux neuronaux impliqués dans la dépression, le réseau du mode par défaut et le réseau comprenant le cortex frontal, le thalamus et le noyau caudé. Ils ont constaté que les patients en EDC avaient un nombre de fibres nerveuses diminuées dans ces deux réseaux. La FA du réseau centré au noyau caudé est aussi trouvée diminuée chez les adolescents<sup>114</sup>. Le noyau caudé dans ce réseau connecte au lobe frontal (gyrus frontal supérieur, moyen et inférieur), à l'insula et au gyrus cingulaire antérieur. Il se peut qu'une dysfonction dans ce réseau soit liée à la dépression des adolescents. En comparant les connexions pondérées par FA\*nombre de fibres de la connexion, les patients en EDC ont la connectivité structurelle

plus faible que les témoins dans les connexions entre le cortex orbito-frontal, le thalamus, l'hippocampe et le gyrus post-central<sup>115</sup>. Malgré que la FA et le nombre de fibre nerveuse soient corrélés, le résultat de la connectivité structurelle basée sur la FA\*nombre de fibres de la connexion pourrait poser des difficultés dans l'interprétation, cette modification est due à la FA, le nombre de fibres nerveuses ou les deux ?

En utilisant toutes les méthodes d'analyse de l'imagerie de diffusion (la VBA, la TBSS et la tractographie), l'étude de l'EMBARC<sup>116</sup> sur 139 patients en EDC et 39 témoins en 2016 n'a pas trouvé de différence significative de la FA entre les patients en EDC et les sujets sains. Cette étude a trouvé une corrélation négative de la FA avec la sévérité de la dépression mesurée par l'échelle de Hamilton au niveau du gyrus orbito-frontal médian droit. Cette étude a utilisé la DTI en 64 directions et dans l'analyse statistique, elle a inclus l'âge, le sexe et le lieu d'inclusion comme co-variable.

L'imagerie de diffusion identifie non seulement les altérations de la connexion structurelle des patients en EDC mais aussi le changement de la topographie de ces connexions. Pourtant, les conclusions n'ont pu s'accorder à cause des différences de la population d'étude, des paramètres d'acquisition d'IRM et des méthodes du traitement de données (la tractographie, le seuillage, le modèle statistique,...).

Selon ces études précédentes, on a montré que les patients en EDC avaient des altérations de la fonction et de la structure cérébrale, ainsi que leur topographie neuronale. En imagerie fonctionnelle et structurelle, les activations anormales et des réductions du volume cérébrales sont notées modifiées après des traitements de la dépression, surtout au système limbique, au réseau du mode par défaut. En imagerie de la diffusion, les connexions structurelles cérébrales des déprimés semblent aussi modifiées. Pourtant, selon notre connaissance, le changement ou la récupération éventuelle de ces connexions structurelles après le traitement avec l'antidépresseur ne sont pas encore éclairés dans l'étude de l'imagerie de diffusion. D'ailleurs les conclusions dans les études précédentes de diffusion sur la dépression sont limitées et cela est dû à plusieurs facteurs :

- Les caractéristiques<sup>117-120</sup> des patients pourraient affecter des connexions cérébrales mais elles ne sont pas tout le temps prises en compte.
- L'affection potentielle à long terme de l'antidépresseur sur la structure cérébrale est négligée.

- Les tenseurs de diffusion sont en faible direction. Comme la FA peut varier en fonction du nombre de directions du tenseur<sup>121</sup>, et un minimum de 30 directions est demandé pour fournir une résolution adéquate pour estimer FA<sup>122</sup>. Les tenseurs de diffusion sont en faible direction : cela va réduire l'exactitude du résultat.

- La FA est utilisée la plus souvent dans ces études, les autres propriétés de l'anisotropie ne sont pas toutes exploitées.

Devant cette situation, nous voudrions mener une étude sur la relation de la dépression, de l'antidépession et les connexions structurelles cérébrales en prenant en compte ces facteurs de limitation des études précédentes.

Tableau 1. Les études d'imagerie de la diffusion sur la dépression utilisant l'analyse de graphe.

Etude	Patients		Témoins	IRM	Régions d'intérêt totales	Pondération des connexions	Seuillage	Correction du p-value	Conclusion
	N	Caractéristiques							
Korgaonkar et al. <sup>113</sup> 2011	95	Adultes Naïf ou sans l'AD > 5 demi-vies HDRS-17 ≥ 16	102 sujets sains	IRM 3T DTI en 42 directions	84	Nombre de fibres nerveuses	Seuil multiple % de la densité des connexions (S), (10% < S < 30% chaque seuillage augmente 1%)	Bonferroni	Pas de différence significative au niveau global et local de la topographie neuronale.
Qin et al. <sup>123</sup> 2014	29	Adultes L'information sur l'utilisation de l'AD non enregistrée HDRS-17 ≥ 20	30 sujets sains	IRM 1,5T DTI en 25 directions	396	FA	Non	FDR	Pas de différence significative au niveau global de la topographie neuronale. Patients en EDC ont la centralité anormale au cortex frontal, au cortex pariétal, au cortex temporal et au système limbique.
Ajilore et al. <sup>124</sup> 2014	40	Adultes Sans l'AD > 2 semaines HDRS-17 ≥ 15	43 sujets sains	IRM 3T DTI en 32 directions	87	Nombre de fibres nerveuses	Non	FDR	Pas de différence significative au niveau global et local de la topographie neuronale.
Charlton et al. <sup>125</sup> 2015	28	Personnes âgées Sans l'AD > 2 semaines HDRS-17 ≥ 15	48 sujets sains	IRM 3T DTI en 32 directions	87	Nombre de fibres nerveuses	Non	FDR	Pas de différence significative au niveau global de la topographie neuronale. La centralité des patients en EDC augmente au cortex préfrontal, au gyrus cingulaire et diminue au lobe temporal.
Tymofiyeva et al. <sup>114</sup>	57	Adolescents 80% naïf à l'AD	41 sujets	IRM 3T DTI en 30	90	FA	Non	Bonferroni	Pas de différence significative au niveau global de la



2017		Children's Depression Rating Scale-Revised $\geq 55$	sains	directions					topographie neuronale. Le noyau caudé des déprimés reçoivent moins de connexions que celui des témoins.
Lu et al. <sup>115</sup> 2017	21	Adultes 1 <sup>er</sup> épisode < 1an Naïf à l'AD HDRS-17 $\geq 18$	25 sujets sains	IRM 3T DTI en 32 directions	90	(FA * Nombre de fibres nerveuses)	Seuil multiple % de la densité des connexions (S), (5% < S < 40% chaque seuillage augmente 1%)	FDR	Les patients déprimés ont l'indice du réseau petit monde (Small-world index) plus faible que les témoins. Pas de différence significative au niveau local de la topographie neuronale.

# OBJECTIFS

## Objectif principal

- Etudier le connectome structurel des patients en EDC avant et après 3 mois de traitement avec venlafaxine.

## Objectifs secondaires

- Etudier la relation de l'EDC dans le passé, du traitement antérieur de l'AD et le connectome structurel actuel des patients en cours d'EDC.

- Etudier la relation de la réponse à venlafaxine à 3 mois du traitement avec le connectome structurel des patients en EDC.

# METHODOLOGIE

## 1. Population étudiée

### 1.1. Modalité d'inclusion

#### Patients

Tous les patients diagnostiqués d'EDC hospitalisés ou consultants dans le service de Psychiatrie d'Adultes du CHU de Bicêtre entre 01/02/2014 et 31/01/2017, qui répondent aux critères décrites ci-dessous sont inclus dans l'étude :

*Critères d'inclusion* : les patients doivent répondre à tous les critères de l'inclusion.

- Hommes et femmes âgés entre 18 et 65 ans.
- Acceptant de participer à l'étude.
- Diagnostiqués d'EDC selon les critères de DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder).
  - Sévérité selon HDRS-17 (Hamilton Depression Rating Scale) supérieure à 17.
  - Nécessitant l'instauration d'un traitement antidépresseur en monothérapie par venlafaxine.
- Naïf de traitement anti dépresseur, ou n'ayant pas reçu de l'antidépresseur depuis un mois.

*Critères de non inclusion* : les patients qui présentent un des critères ci-dessous ne sont pas inclus dans l'étude.

- Grossesse en cours.
- Toute pathologie médicale non stable et/ou significative, selon l'appréciation du clinicien.
  - Ayant d'autre trouble mental (trouble bipolaires ; trouble psychotique ; trouble du comportement alimentaire de type anorexie mentale ou boulimie ; dépendance à l'alcool, à l'héroïne ou aux psychostimulants).
- Symptomatologie psychiatrique d'origine organique, selon l'appréciation du clinicien.

- Contre-indication à une IRM : tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible ; corps étranger métallique oculaire, pacemaker, neuro-stimulateur, implants cochléaires, valve cardiaque métallique, clips vasculaires anciennement implanté sur anévrisme crânien.

### Contrôles

Les volontaires sains sont recrutés par le Centre de Recherche Clinique du CHU de Bicêtre. Ils sont évalués ponctuellement à l'inclusion et ne reçoivent aucun traitement. Ils sont des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans, acceptant de participer à l'étude. Ils ne sont pas inclus dans l'étude s'ils présentent un des critères ci-dessous :

- Episode dépressif actuel ou symptomatologie dépressive ou anxieux actuel.
  - Antécédents psychiatriques personnels.
  - Traitement actuel ou antérieur par antidépresseur.
  - Traitement actuel par médicaments psychotropes.
  - Grossesse en cours.
  - Toute pathologie médicale non stable et/ou significative, selon l'appréciation du clinicien.
- Contre-indication à une IRM : tout matériel médicale électronique implanté de manière inamovible ; corps étranger métallique oculaire, pacemaker, neuro-stimulateur, implants cochléaires, valve cardiaque métallique, clips vasculaires anciennement implanté sur anévrisme crânien.

### **1.2. Modalité d'évaluation**

Les patients sont évalués 2 fois, à l'inclusion et à 3 mois, sur l'état clinique et sur l'IRM cérébrale. A leur évaluation à l'inclusion, leur antécédents de dépression sont aussi notés (le nombre d'épisode et les antidépresseurs utilisés).

Les contrôles sont évalués une seule fois à l'inclusion sur l'état clinique et sur l'IRM cérébrale.

Tous les patients inclus dans l'étude sont traités avec l'IRSN - l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine). Ils ont eu éventuellement les traitements complémentaires selon leur état physique et psychologique à l'inclusion. Le choix

de la venlafaxine repose sur le fait qu'il s'agit d'un antidépresseur parmi les plus prescrits, efficace et bien toléré chez les sujets déprimés, quelle que soit la sévérité de l'épisode et les antécédents d'épisodes dépressifs.

## **2. Protocole d'IRM**

Cette étude a été réalisée avec l'appareil d'IRM Philips Achieva 3 Tesla, l'antenne SENSE Head coil de 32 canaux.

On a utilisé une séquence anatomique pondérée en T1 en utilisant l'écho gradient ultra-rapide avec préparation de l'aimantation (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo - MPRAGE) et une séquence de tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging-DTI) avec le gradient de diffusion appliqué dans 60 directions de l'espace (diffusion dite à haute résolution angulaire, High Angular Resolution Diffusion Imaging - HARDI).

Pour l'image anatomique T1, le temps de répétition (repetition time- TR) = 7ms, le temps d'écho (echo time - TE) = 3,4ms, l'angle de bascule = 8°, le champ de vue = 280x280x180mm pour 180 coupes, la taille d'un voxel égale à 0,8x0,8x1 mm, résultant une matrice de 350x350 pixels par coupe.

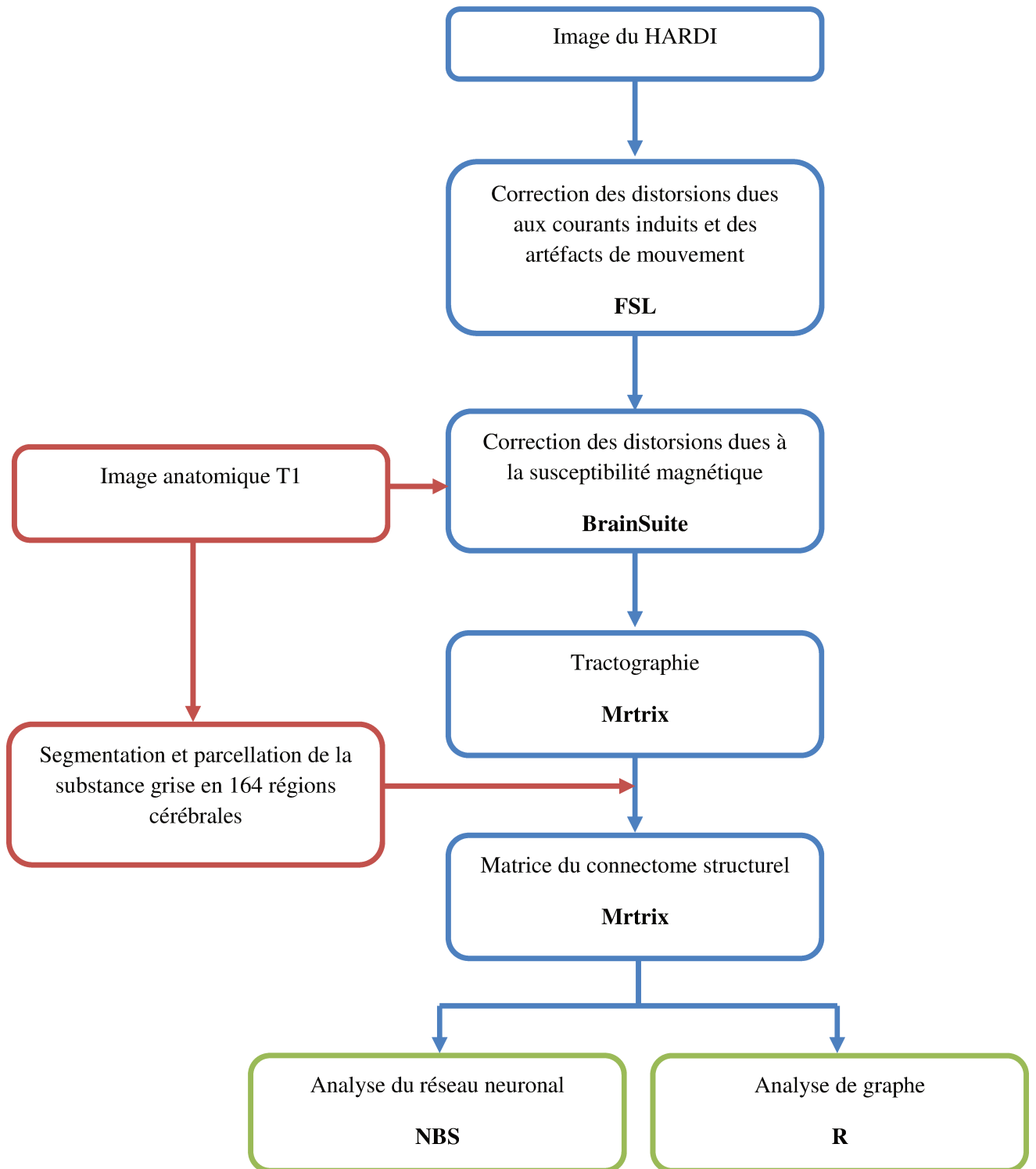
Pour l'image de DTI de 60 directions, TR = 8500ms, TE = 81ms ; le premier volume est acquis sans diffusion,  $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$  ; pour les 60 volumes suivants acquis avec le gradient de diffusion des 60 directions,  $b = 1500 \text{ s.mm}^{-2}$ . L'acquisition parallèle avec la reconstruction dans le domaine image SENSE (SENSitivity Encoding), TR/TE= 8260/76ms, l'angle de bascule=90°, le champ de vue = 256x256x128mm pour 64 coupes, résultant des voxels isotropiques de 2mm.

Les plans de référence sont déterminés à partir de la première séquence de repérage : coupes sagittales dans l'axe du sinus longitudinal supérieur ; coupes axiales, dans le plan CA-CP (commissure blanche antérieure / commissure blanche postérieure) ; coupes coronales perpendiculaires aux coupes axiales. L'artefact de mouvement sévère est vérifié manuellement par l'inspection visuelle.

### 3. Traitement des images et analyse des données

#### 3.1. Traitement des images

Les étapes du traitement des images se résument de manière suivante :



Les courants induits de Foucault et la susceptibilité magnétique peuvent créer des distorsions d'étirement et de cisailles sur les images de diffusion, qui pourraient fausser les connexions cérébrales tracé à partir de ces images. Il faut donc les corriger avant de réaliser la tractographie. D'abord, les distorsions dues aux courants induits et les minimes artéfacts de mouvement étaient corrigés par l'outil EDDY<sup>126</sup> de FSL v5.0 (FMRIB Software Library, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>). Le volume de chaque tenseur de diffusion était recalé au volume sans diffusion b0 par la transformation affinée (transformation linéaire incluant la rotation, la translation, le zoom et la torsion). Puis, la correction des distorsions dues à la susceptibilité magnétique a été faite avec l'aide de l'image anatomique T1 en utilisant technique d'INVERSION<sup>127</sup> du BrainSuite-Magnetic resonance image analysis tools (<http://brainsuite.org/>). Comme l'image anatomique T1 ne tient pas compte de la distorsion géométrique, cette technique d'INVERSION exploite la relation approximative de contrastes inversés des séquences T1 et T2 pour corriger les distorsions de l'image de diffusion en utilisant la transformation rigide (transformation linéaire incluant la rotation et la translation). Les images de HARDI et de T1 sont alignées après cette étape.

La tractographie est générée à partir de l'image du HARDI par le logiciel Mrtrix (Mrtrix software package, <https://github.com/MRtrix3/mrtrix3>). Premièrement, les distributions de l'orientation des fibres (Fiber Orientation Distribution) sont dérivées par la méthode de Déconvolution Sphérique Contrainte<sup>128</sup> (Constrained Spherical Deconvolution) avec le degré harmonique  $l_{max} = 8$ . C'est une fonction harmonique sphérique, à partir de laquelle l'orientation des fibres pourrait être identifiée pour la tractographie. L'algorithme probabiliste (iFOD2<sup>129</sup>) a été ensuite utilisé pour tracer les fibres nerveuses. L'algorithme génère 10 millions de fibres de longueur de 10 mm minimum. La tractographie à contrainte anatomique (Anatomically-Constrained Tractography framework<sup>130</sup>) basée sur l'information anatomique a été utilisé pour améliorer la qualité des faisceaux. Les fibres ont été autorisées à être tronquées et retracées si une terminaison structurelle médiocre était rencontrée, et ont été rognées si elles traversent l'interface SG-SB. Le point de départ (seed) a été sélectionné dynamiquement en utilisant le modèle du filtrage informatisé sphérique-déconvolution des tractogrammes (Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms –SIFT–model<sup>131</sup>). 10 millions de fibres ont ensuite été filtrées jusqu'à un million pour déterminer un sous-ensemble des fibres restructurés, de sorte que les densités des fibres dans la substance blanche soient aussi proches que possible des densités de fibres estimées à l'aide du modèle SIFT.

La parcellisation de la substance grise corticale d'images structurales pondérées en T1 a été traitée à l'aide du logiciel Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Cette procédure incluant les étapes de prétraitement comme la correction de signal non-uniforme, la normalisation spatiale et signale, et le décapage du crâne (skull stripping). Logiciel Freesurfer réalise la parcellation des régions anatomiques corticales (74 régions pour chaque hémisphère) selon l'atlas Destrieux<sup>132</sup>. D'après les auteurs du logiciel Mrtrix, Freesurfer ont une variabilité élevée dans la segmentation répétée des régions sous corticales<sup>133</sup>. On a pour cette raison utilisé l'outil FIRST<sup>134</sup> du FSL couplé avec la méthode d'estimation du volume spatial<sup>130</sup> afin de définir 8 structures sous-corticales : les noyaux accumbens, l'amygdale, le noyau caudé, l'hippocampe, le pallidum, le putamen, le thalamus et la partie ventrale du diencephale. Au total, 164 régions cérébrales (82 pour chaque hémisphère) ont été étudiées ([Annexe 2](#)).

La construction du réseau neuronal du connectome structurel a été faite par Mrtrix. Dans cette étude, les nœuds représentent 164 régions cérébrales et les liens/connexions sont pondérés par les métriques du connectome (la  $\bar{D}$ , la FA, la  $D_{\perp}$ , la  $D_{//}$  et la densité des fibres nerveuses entre ces régions cérébrales - Dens).

Pour chaque patient, une matrice symétrique de taille 164x164 du réseau neuronal a été construite à chaque évaluation. 164 lignes et 164 colonnes de la matrice représentent 164 régions cérébrales, et les valeurs de la matrice sont des liens/connexions neuronaux pondérés de cette personne. Les métriques du connectome structurel pour chaque lien ont été calculées suivant les étapes : 1. Ces métriques sont calculées pour le cerveau entier à partir de l'image HARDI ; 2. Pour chaque point le long de la fibre nerveuse, une valeur interpolée trilineaire de ces métriques a été acquise à partir de la tractographie ; 3. Ensuite, une moyenne des valeurs au long de chaque fibre nerveuse a été estimée afin de produire «une moyenne » pour cette fibre ; 4. Pour chaque lien/connexion, une valeur moyenne a été calculée à partir des « moyennes » des fibres composantes de ce lien ; i.e. chaque lien du connectome structurel a été calculé par le principe « moyenne de la moyenne » pour chaque métrique.

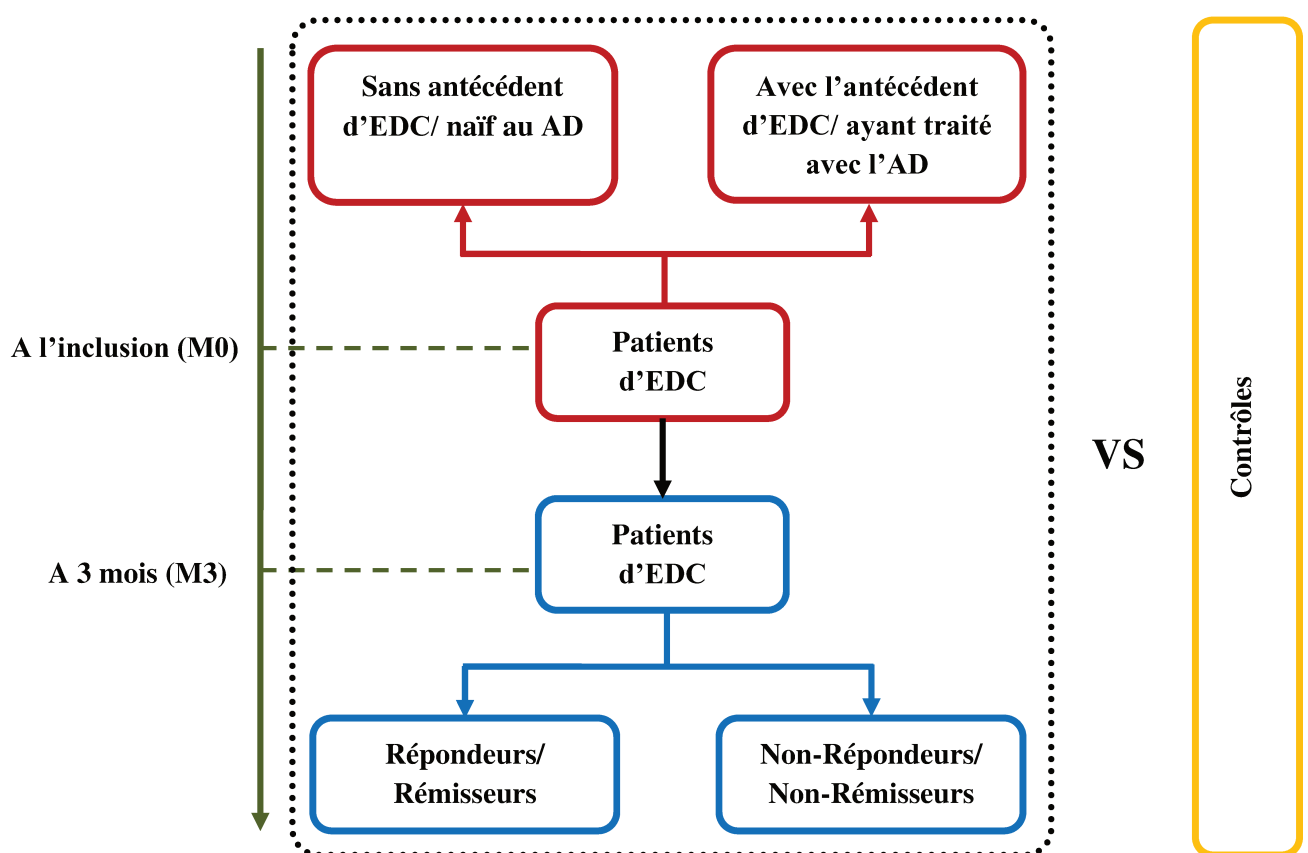
Les connexions de type « auto-connectée » ne sont pas étudiées dans cette étude. Toutes les valeurs diagonales de la matrice du connectome sont déterminées à 0.



### 3.2. Analyse des données

#### Stratégie d'analyse

Cette étude comprend 2 parties : une partie rétrospective pour chercher les affections des traitements antérieurs de l'AD et les épisodes dépressifs dans le passé sur le connectome structurel actuel des patients en EDC ; et une partie prospective pour le but d'identifier la variation du connectome structurel des patients en EDC après 3 mois de traitement avec l'AD (venlafaxine). Le modèle de régression linéaire a été utilisé pour l'analyse statistique de cette étude. Voici le schéma d'analyse statistique :



**a. Etudier la relation des épisodes dépressifs dans le passé, du traitement antérieur de l'AD et le connectome structurel actuel des patients en cours d'EDC.**

Afin de répondre à cet objectif, on a fait 2 analyses consécutives : une analyse de la relation des épisodes dépressifs dans le passé et le connectome structurel actuel des patients en cours d'EDC ; et une analyse de la relation du traitement antérieur de l'AD et le connectome structurel actuel des patients en cours d'EDC.

i. La relation des épisodes dépressifs dans le passé et le connectome structurel actuel *des patients en cours d'EDC* :

Tous les patients à M0 sont divisés en 2 groupes basés sur leur antécédent de dépression : un groupe des patients avec l'antécédent d'EDC (PaEDC) et un autre groupe des patients sans antécédent d'EDC (PsEDC). L'analyse statistique entre 3 groupes de participants (2 groupes de patients et 1 groupe de contrôles) s'est fait avec le modèle régression linéaire. Comme l'âge<sup>117,118</sup>, le sexe<sup>119</sup>, le tabagisme<sup>120</sup> et l'antécédent d'utilisation de l'AD sont un potentiel d'affections sur les connexions cérébrales, ils sont ajoutés dans le modèle comme covariables. Les variables sont codés en numérique. L'âge est codé selon l'âge des participants. Le sexe masculin est codé par le numéro 1 et le sexe féminin est codé par le numéro 2. Le tabagisme et l'antécédent d'utilisation de l'AD sont codés par les numéros 0 et 1 ; 0 pour « Non » et 1 pour « Oui ». La variable dépendante est la mesure du connectome structurel. Le modèle utilisé est comme suit :

Connectome structurel à M0 ~ Participants (Contrôles, PaEDC et PsEDC) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'utilisation de l'AD

ii. *La relation du traitement antérieur de l'AD* et le connectome structurel actuel *des patients en cours d'EDC* :

Tous les patients à M0 sont divisés en 2 groupes basés sur leur antécédent d'utilisation de l'AD : un groupe des patients avec l'antécédent d'utilisation de l'AD (PaAD) et un autre groupe des patients sans antécédent d'utilisation de l'AD (PsAD). On a aussi utilisé le modèle régression linéaire pour l'analyse statistique entre 3 groupes de participants (2 groupes de patients et 1 groupe de contrôles). L'âge, le sexe, le tabagisme et l'antécédent d'EDC sont ajoutés étant covariables avec les codages comme dans l'analyse ci-dessus. La variable dépendante est la mesure du connectome structurel. Le modèle utilisé est comme suit :

Connectome structurel à M0 ~ Participants (Contrôles, PaAD et PsAD) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'EDC

iii. Variation du connectome structurel *selon le nombre d'épisode de dépression antécédent et la durée du traitement antérieur de l'AD* des patients en EDC :

On étudie la variation du connectome structurel des patients en EDC selon leur antécédent de dépression, les contrôles sont pour cette raison retirés de la liste des observations. Les coefficients des variables « Antécédent d'utilisation de l'AD » et « Antécédent d'EDC » sont utilisés pour inspecter le sens de la variation. Ces variables sont codés en numériques, le nombre d'épisode dépressif antérieur est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'EDC » et nombre de mois du traitement antérieur de l'AD est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'utilisation de l'AD ». Le modèle utilisé est comme suit :

$\text{Connectome structurel à M0} \sim \hat{\text{Age}} + \text{Sexe} + \text{Tabagisme} + \text{Antécédent d'utilisation de l'AD} + \text{Antécédent d'EDC}$
--

**b. Etudier le connectome structurel des patients en EDC avant et après 3mois de traitement avec venlafaxine.**

Tous les patients qui avaient fini 2 évaluations sont inclus à cette analyse.

i. Différence du connectome structurel entre les patients en EDC et les contrôles à l'inclusion et à 3 mois :

On a analysé consécutivement les contrôles avec les patients à M0 et à M3. L'âge, le sexe, le tabagisme, l'antécédent d'utilisation de l'AD et l'antécédent d'EDC sont inclus dans le modèle étant covariables. Ces variables sont codés en numériques, le nombre d'épisode dépressif antérieur est utilisé pour codé la variable « Antécédent d'EDC » et le nombre de mois du traitement antérieur de l'AD est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'utilisation de l'AD ». Les modèles utilisés sont comme suit :

$\text{Connectome structurel à M0} \sim \text{Participants (Contrôles et Patients)} + \hat{\text{Age}} + \text{Sexe} + \text{Tabagisme} + \text{Antécédent d'utilisation de l'AD} + \text{Antécédent d'EDC}$
--

$\text{Connectome structurel à M3} \sim \text{Participants (Contrôles et Patients)} + \hat{\text{Age}} + \text{Sexe} + \text{Tabagisme} + \text{Antécédent d'utilisation de l'AD} + \text{Antécédent d'EDC}$
--

ii. Relation de la variation du connectome structurel et la variation de la sévérité de la dépression entre 2 évaluations (à l'inclusion et à 3 mois) :

La modification de la sévérité de la dépression est mesurée par le changement de la note d'HDRS-17 entre 2 évaluations ( $\Delta_{M3-M0} \text{HDRS} - 17$ ). La différence du connectome

structurel entre 2 évaluations a été obtenue par la soustraction des métriques du connectome structurel ( $\Delta_{M3-M0}$ Connectome structurel). Le coefficient de la variable  $\Delta_{M3-M0}$ HDRS – 17 est utilisé pour inspecter le sens de la variation. Le modèle utilisé est comme suit :

$$\Delta_{M3-M0}\text{Connectome structurel} \sim \Delta_{M3-M0}\text{HDRS} - 17$$

iii. Relation de la variation du connectome structurel *entre 2 évaluations et l'antécédent* de dépression, les caractéristiques de patient :

La différence du connectome structurel entre 2 évaluations a été obtenue par la soustraction des métriques du connectome structurel ( $\Delta_{M3-M0}$ Connectome structurel) . L'âge, le sexe, le tabagisme, l'antécédent d'utilisation de l'AD et l'antécédent d'EDC sont inclus dans le modèle étant covariables. Ces variables sont codés en numériques, le nombre d'épisode dépressif antérieur est utilisé pour codé la variable « Antécédent d'EDC » et le nombre de mois du traitement antérieur de l'AD est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'utilisation de l'AD ». Les coefficients des covariables sont utilisés pour inspecter le sens de la variation. Les modèles utilisés sont comme suivant :

$$\Delta_{M3-M0}\text{Connectome structurel} \sim \hat{\text{Âge}} + \text{Sexe} + \text{Tabagisme} + \text{Antécédent d'utilisation de l'AD} + \text{Antécédent d'EDC}$$

### **c. Etudier la relation de l'amélioration clinique après 3 mois de traitement avec venlafaxine et le connectome structurel des patients en cours d'EDC.**

Deux attributs fréquents d'amélioration clinique sont la réponse à l'AD et la rémission de la dépression. La réponse ou la rémission à 3 mois du traitement avec venlafaxine est identifiée par l'échelle de dépression d'HDRS-17<sup>135</sup>. La réponse au traitement traduit l'amélioration symptomatique sous traitement. La réponse à l'AD d'un patient serait attribuée si sa note HDRS-17 à 3 mois diminuerait de plus de 50% de sa note à l'inclusion. Le concept de rémission est défini par la réponse après 8 à 12 semaines de traitement antidépresseur<sup>136</sup>. On considère en général que la rémission symptomatique est rapide en l'absence de symptômes dépressifs après 8 à 12 semaines de traitement. Dans cette étude, la rémission de la dépression d'un patient serait attribuée si sa note HDRS-17 à 3 mois serait inférieure ou égale à 7.

i. Le connectome structurel et la réponse à 3 mois du traitement avec venlafaxine des patients en EDC :

Les patients sont divisés en 2 groupes : les Répondeurs ont le pourcentage d'amélioration de note initiale d'HSRD-17 plus de 50% et les patients ont le pourcentage d'amélioration inférieur ou égal à 50% sont les Non-Répondeurs. L'âge, le sexe, le tabagisme, l'antécédent d'utilisation de l'AD et l'antécédent d'EDC sont inclus dans le modèle étant covariables. Ces variables sont codées en numériques, le nombre d'épisodes dépressif antérieurs est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'EDC » et le nombre de mois du traitement antérieur de l'AD est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'utilisation de l'AD ». Les analyses statistiques entre les Contrôles, Répondeurs et Non-Répondeurs sont faites à 2 évaluations séparément (M0 et M3). Les modèles utilisés sont comme suit :

Connectome structurel à M0 ~ Participants (Contrôles, Répondeurs et Non-Répondeurs) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'utilisation de l'AD + Antécédent d'EDC
Connectome structurel à M3 ~ Participants (Contrôles, Répondeurs et Non-Répondeurs) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'utilisation de l'AD + Antécédent d'EDC

ii. Le connectome structurel et la rémission à 3 mois du traitement avec venlafaxine des patients en EDC :

Les patients sont divisés en 2 groupes : les patients en rémission (PeRm) ont la note HSRD-17 à M3 inférieure ou égale à 7 et les patients ont la note à M3 supérieur à 7 sont les patients en non-rémission (PeNRm). L'âge, le sexe, le tabagisme, l'antécédent d'utilisation de l'AD et l'antécédent d'EDC sont inclus dans le modèle étant covariables. Ces variables sont codées en numériques, le nombre d'épisodes dépressif antérieurs est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'EDC » et le nombre de mois du traitement antérieur de l'AD est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'utilisation de l'AD ». Les analyses statistiques entre les Contrôles, PeRm et PeNRm sont faites à 2 évaluations séparément (M0 et M3). Les modèles utilisés sont comme suit :

Connectome structurel à M0 ~ Participants (Contrôles, PeRm et PeNRm) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'utilisation de l'AD + Antécédent d'EDC
Connectome structurel à M3 ~ Participants (Contrôles, PeRm et PeNRm) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'utilisation de l'AD + Antécédent d'EDC

iii. Relation de la variation du connectome structurel entre 2 évaluations et l'amélioration clinique des patients en EDC :

La variation du connectome structurel entre 2 évaluations a été obtenue par la soustraction des métriques du connectome structurel ( $\Delta_{M3-M0}$ Connectome structurel). La relation de la variation du connectome structurel est analysée consécutivement avec la réponse à l'AD et avec la rémission de la dépression. L'âge, le sexe, le tabagisme, l'antécédent d'utilisation de l'AD et l'antécédent d'EDC sont inclus dans le modèle étant covariables. Ces variables sont codées en numériques, le nombre d'épisodes dépressif antérieurs est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'EDC » et le nombre de mois du traitement antérieur de l'AD est utilisé pour coder la variable « Antécédent d'utilisation de l'AD ». Les modèles utilisés sont comme suit :

$\Delta_{M3-M0}$ Connectome structurel ~ Participants (Répondeurs et Non-Répondeurs) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'utilisation de l'AD + Antécédent d'EDC
$\Delta_{M3-M0}$ Connectome structurel ~ Participants (PeRm et PeNRm) + Âge + Sexe + Tabagisme + Antécédent d'utilisation de l'AD + Antécédent d'EDC

### Analyse statistique

L'étude du connectome structurel comprend 2 approches : l'analyse du réseau neuronal et l'analyse de graphe.

#### **a. Analyse du réseau neuronal**

Le logiciel NBS1.2<sup>137</sup> (Network Based Statistics) a été utilisé pour l'analyse du réseau neuronal à partir des matrices du connectome structurel. Le NBS est analogue des méthodes statistiques en cluster utilisées dans les études d'imagerie avec les comparaisons multiples. Cette méthode traite le problème de comparaison multiple posé par les données massives du connectome cérébral en évaluant l'hypothèse au niveau des sous-réseaux interconnectés plutôt que des connexions individuelles. Les hypothèses sont testées avec le test du t de Student, le p-value corrigé par FWER est calculé pour chaque composant en utilisant le test de permutation.

Dans cette étude, pour chaque hypothèse, le NBS réalise d'abord un test t de Student pour chaque connexion du réseau neuronal. La matrice du connectome de l'étude est construite sur 164 régions cérébrales. Il faut donc réaliser 164x164 tests. Les connexions dont

le t-value est supérieur à 2,7 (premier seuillage) forme une composante. Le NBS va ensuite faire des permutations, les matrices du connectome des participants sont mélangées 10 mille fois. A chaque permutation, la taille du composant est notée. Le p-value unilatéral corrigé de FWER pour une composante de taille donnée est ensuite estimé comme la proportion de permutations pour lesquelles la plus grande composante était de la même taille ou plus grande. Le p-value pour cette étude est défini à 0,05. C'est-à-dire si la différence des participants est réellement significative, la taille de sa composante fait partie des 500 plus grandes composantes ( $0,05 \times 10000$ ). Les résultats aléatoires des permutations des données doivent avoir une taille plus petite.

### **b. Analyse de graphe**

Les mesures de la connectivité globale et locale selon la théorie de graphe sont calculées pour chaque participant avec l'aide de l'outil Brain Connectivity Toolbox<sup>22</sup> (<https://sites.google.com/site/bctnet/>). Les matrices du connectome structurel sont binarisées avant d'entrer dans les calculs. Au niveau global, on mesure : 1. La densité ; 2. L'efficacité globale et 3. L'indice du réseau petit monde (Small-world index) du réseau. Les caractéristiques des nœuds locaux sont aussi calculés : 1. Le degré ; 2. La centralité d'intermédiarité ; 3. L'efficacité locale de chaque nœud. L'analyse statistique entre les groupes de participants est réalisée avec logiciel R 3.2.3. Des calculs qui ont le bon modèle d'ajustement sont retenus. La correction des comparaisons multiples était faite avec la méthode de Bonferroni<sup>138</sup>, p-value du F-test est inférieur à 0,016 pour les évaluations de mesures globales (correction pour le nombre de mesure, i.e.  $0,05/3$ ), et à 0,0003 pour les évaluations de mesures locales (correction pour le nombre de nœud, i.e.  $0,05/164$ ). Des résultats du modèle, qui réponse à la correction de Bonferroni, ont le p-value inférieur à 0,05 seraient notés significatives. Les modèles qui ont un bon ajustement (c'est-à-dire le p-value du F-test inférieur à 0,05) mais ne qualifie pas de la correction de Bonferroni seraient étudiés. Par la suite, sur ces modèles, les variables explicatives intéressées par l'étude ayant un p-value inférieur à 0,05 seraient notées « tendance d'être significative ».

# RESULTATS

Entre mars 2014 et mars 2017, on a inclus 56 patients et 31 sujets sains de contrôles satisfaisants aux critères de l'étude. Ils sont en majorité droitiers. 36 patientes et 21 contrôles sont des femmes. L'âge moyen est de 34 ans chez les patients et de 36 chez les contrôles. Les patients ont un taux de tabagisme significativement plus élevé que celui des contrôles. La moyenne de HDRS-17 à l'admission est 26,23 pour les patients et 1,61 pour les contrôles (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques de 56 patients et de 31 sujets sains de contrôles.

	Patients n (%) ou moyenne (± DS)	Contrôles n (%) ou moyenne (± DS)	p-value
Femme	36 (64,3%)	21 (67,7%)	0,75 ( $\chi^2$ )
Age (an)	33,86 (± 12,31)	35, 6 (± 12,85)	0,54 (t-test)
Latéralisation (G /D/A)	4/49/3	2/28/1	0,89 ( $\chi^2$ )
Tabagisme	20 (35,7%)	4 (12,9%)	<b>0,02</b> ( $\chi^2$ )
HDRS-17	26,23 (±5,29)	1,61 (± 2,5)	<b>&lt; 2,2e-16</b> (t-test)

27 patients ont eu l'EDC avec une moyenne de 1,52 (± 0,94) épisodes dans leur antécédent. 17 patients parmi eux ont reçu un traitement de l'AD pour leur dépression pour une durée de 26,5 mois en moyenne. Sur 29 patients qui n'avaient pas été déprimés, 5 ont utilisé l'AD pour d'autres indications (Figure 5) pendant une moyenne de 12,7 mois. Cette répartition est significativement différente ( $p_{\chi^2} = 0,001$ ). L'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont les plus utilisés, il n'y a que 2 patients qui sont traités avec l'AD tricyclique et tétracyclique.



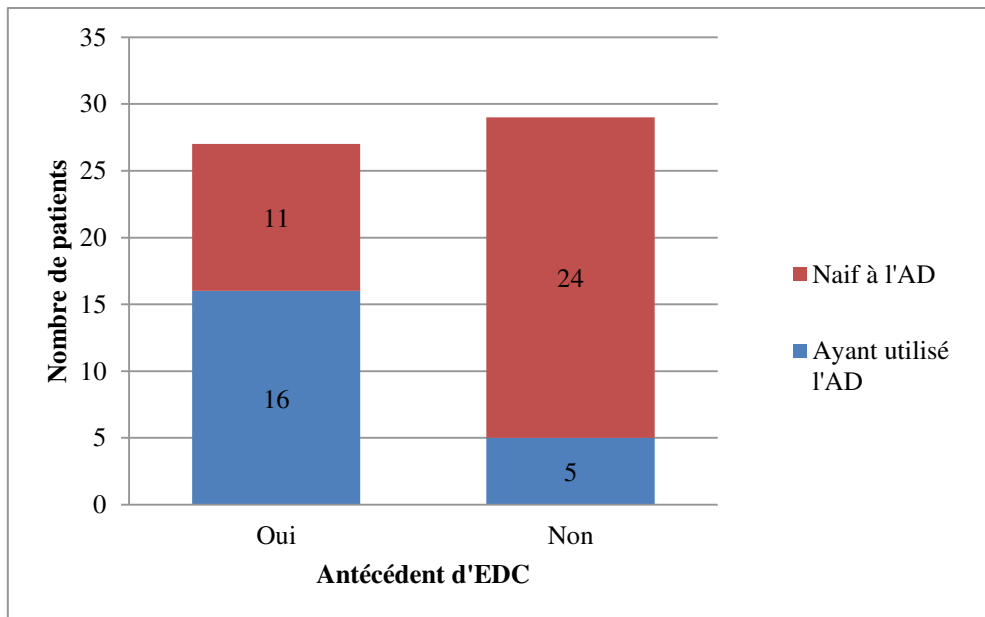


Figure 5. Distribution des patients ayant utilisé l'AD dans les groupes avec et sans antécédent d'EDC, sur un échantillon de 56 patients.

## 1. Relation de l'EDC dans le passé, du traitement antérieur de l'AD et le connectome structural actuel des patients en cours d'EDC.

### 1.1. Antécédent d'EDC et le connectome structural des patients en cours d'EDC

#### Analyse du réseau neuronal

Après avoir ajouté l'âge, le sexe, le statut de tabagisme et l'antécédent d'utilisation d'AD dans le modèle, on a trouvé que les patients avec l'antécédent d'EDC (PaEDC) ont une FA plus faible que les patients sans antécédent d'EDC (PsEDC) dans 142 connexions (moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,54 \pm 0,18$  ; Figure 6) qui relie 90 régions cérébrales. Ils ont aussi une FA plus faible que les Contrôles dans 125 connexions (moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,48 \pm 0,2$  ; Figure 7) qui relie 105 régions cérébrales.

PaEDC ont pourtant la  $\bar{D}$  et  $D_{\perp}$  plus élevée que les Contrôles respectivement de l'ordre de 190 connexions (moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,57 \pm 0,15$  ; Figure 8) et de 200 connexions (moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,53 \pm 0,16$  ; Figure 9) cérébrales. Les connexions marquant ces différences se localisent en majorité à l'hémisphère gauche inférieur. Il n'y a pas de différence significative de connexions neuronales entre les PsEDC et les contrôles.

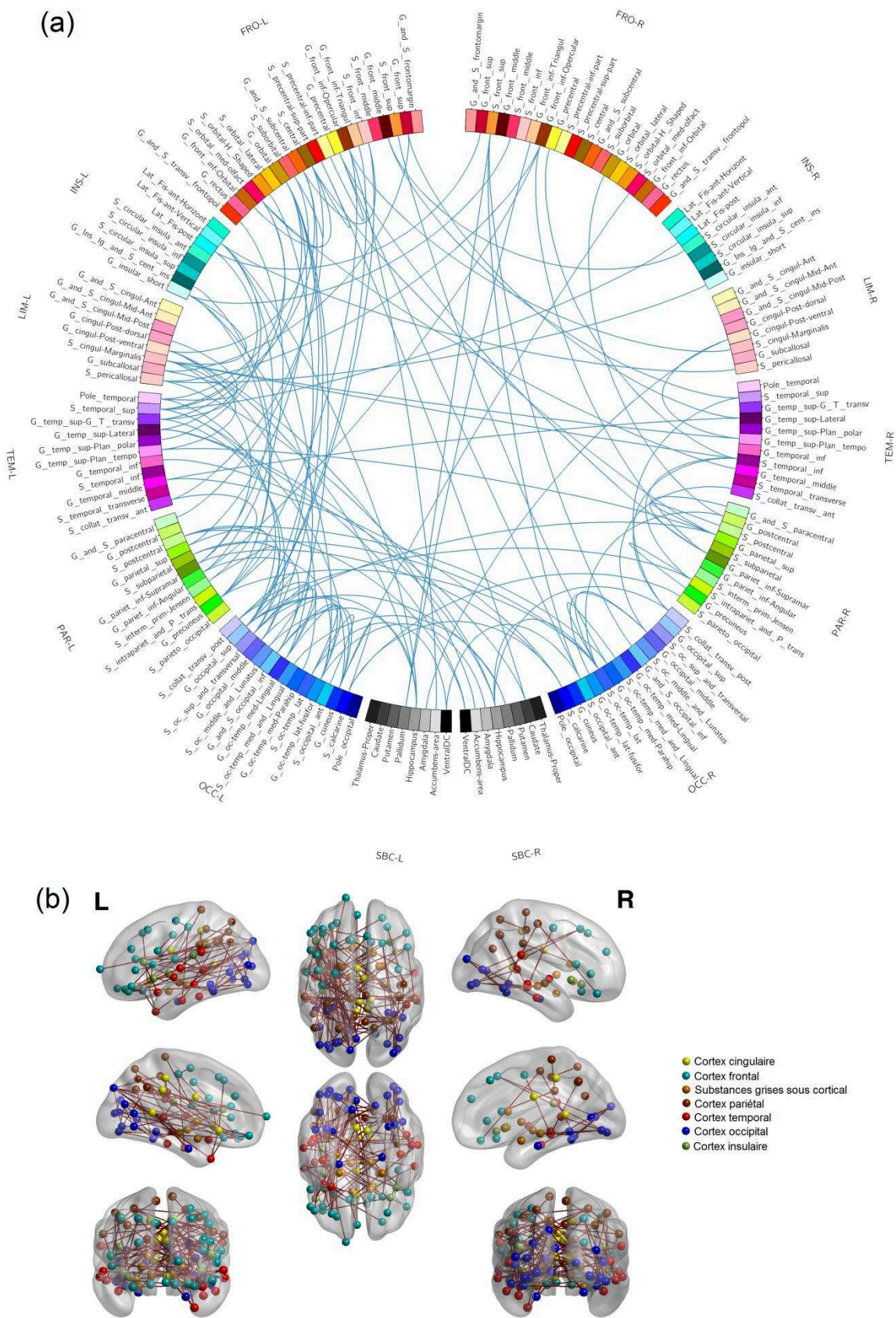


Figure 6. Connexions cérébrales des PaEDC dont la FA est plus faible que celles des contrôles, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



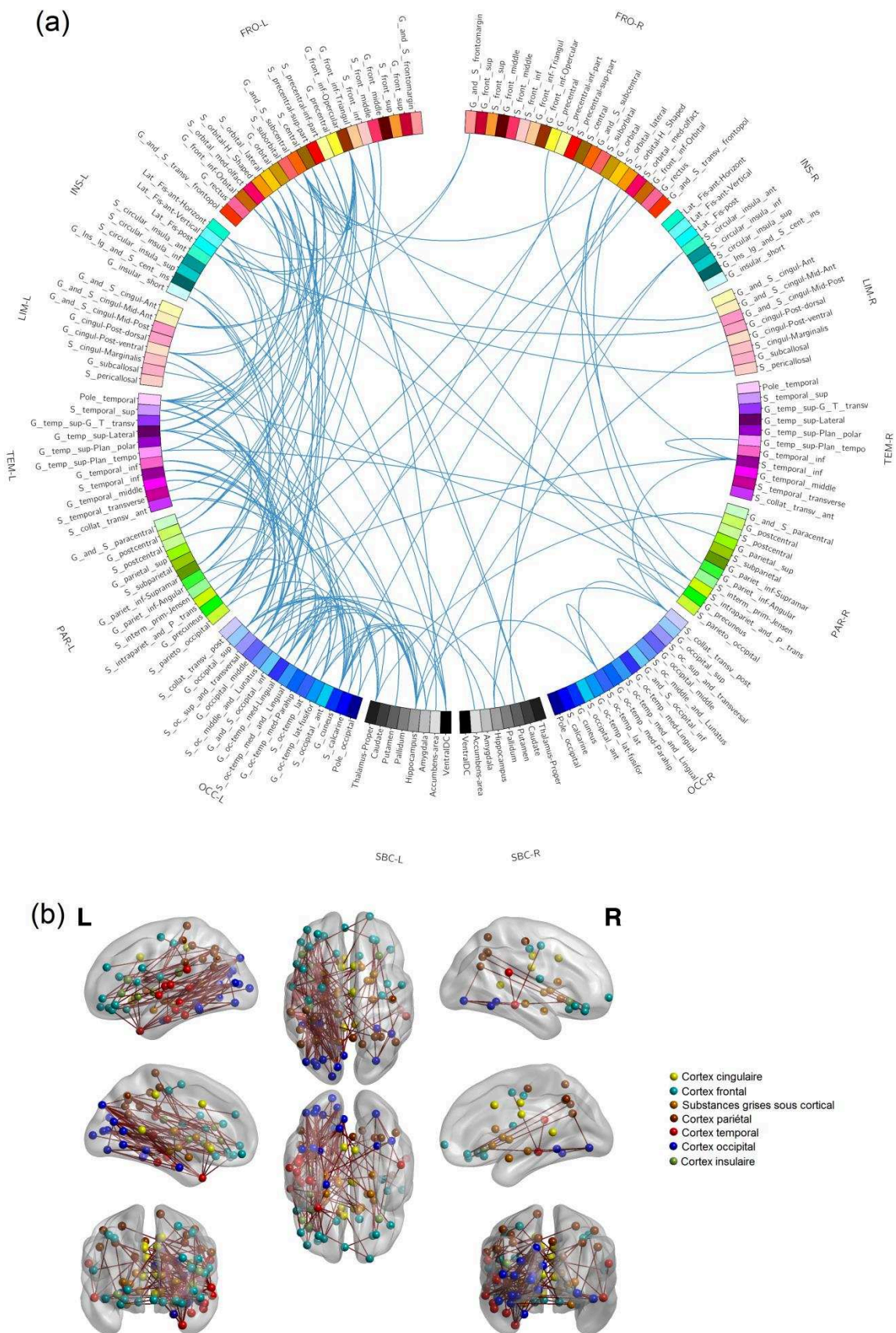


Figure 7. Connexions cérébrales des PaEDC dont la FA est plus faible que celles des PsEDC, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b)

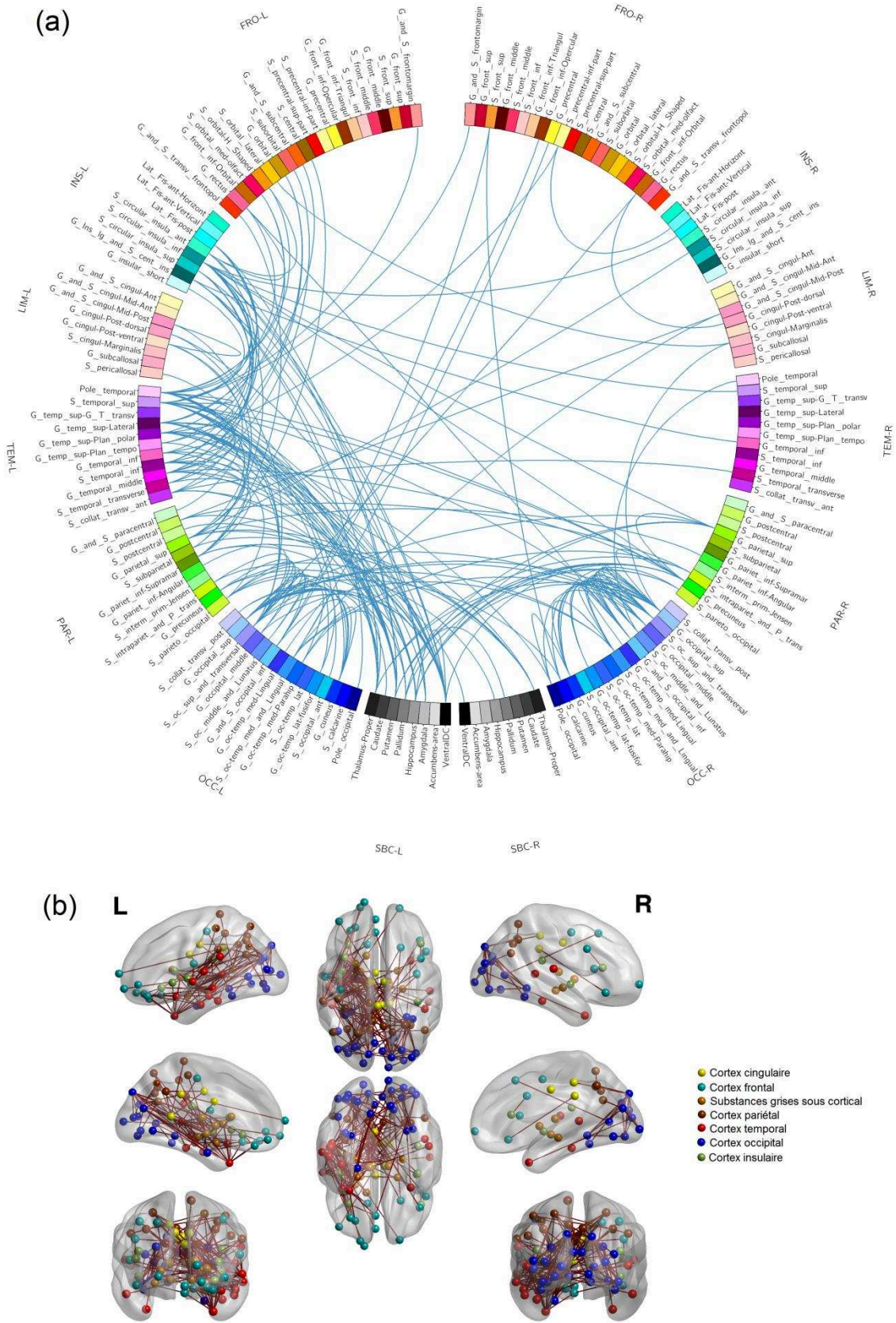


Figure 8. Connexions cérébrales des PaEDC dont la  $\bar{D}$  est plus élevée que celles des contrôles, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



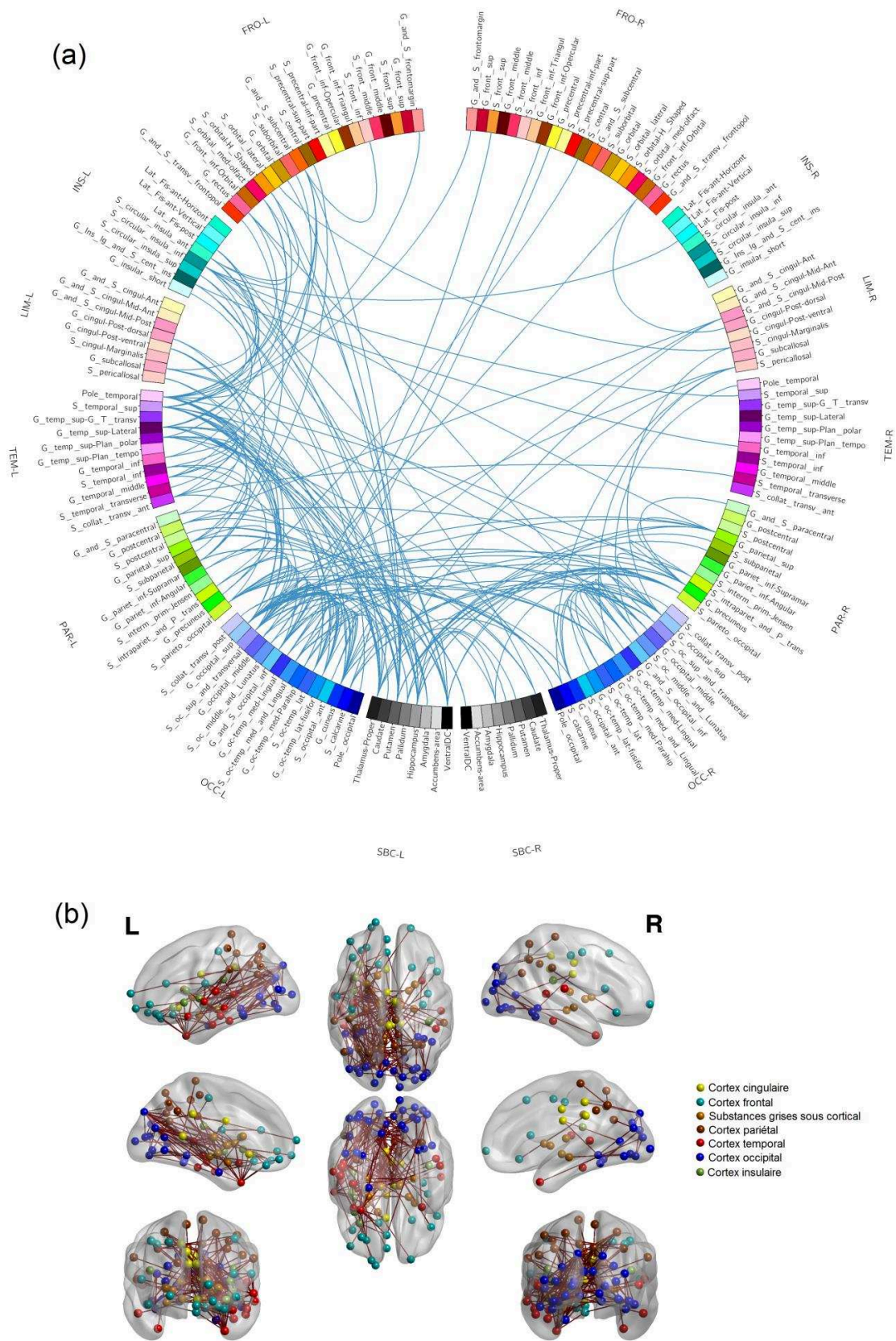


Figure 9. Connexions cérébrales des PaEDC dont la  $D_{\perp}$  est plus élevée que celles des contrôles, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).

### Analyse de graphe :

Il n'y a pas de différence au niveau global de graphe entre les PsEDC, les PaEDC et les Contrôles. Par contre, au niveau local, le degré du gyrus temporal moyen gauche des Contrôles est significativement plus élevé que celui des PaEDC ( $117 \pm 11,3$  vs  $113,1 \pm 13,1$  ; la taille d'effet Cohen's  $d = 0,31$ ; Figure 10) et des PsEDC ( $117 \pm 11,3$  vs  $110,8 \pm 12,8$  ; la taille d'effet Cohen's  $d = 0,51$ ; Figure 11) après la correction de Bonferroni. Il n'y a pas d'autres différences trouvées après à la correction Bonferroni. Les nœuds dont le p-value est inférieur à 0,05 mais son modèle ne qualifie pas la correction de Bonferroni (p-value du F-test est inférieur à 0,0003 mais supérieur à 0,05) ont une tendance à marquer la différence. Ces nœuds sont notés dans les Figure 10, Figure 11 et Figure 27 ([Annexe 3](#)). Les PaEDC et les PsEDC ont tendance à avoir un degré plus faible que les Contrôles. L'efficacité locale des segments antérieur et supérieur du sillon circulaire de l'insula gauche des PsEDC et des Contrôles est plus élevée que celle des PaEDC. Il n'y a pourtant pas de différence de l'efficacité locale entre des PsEDC et des Contrôles dans cette région là mais la tendance est au niveau du lobe occipital.

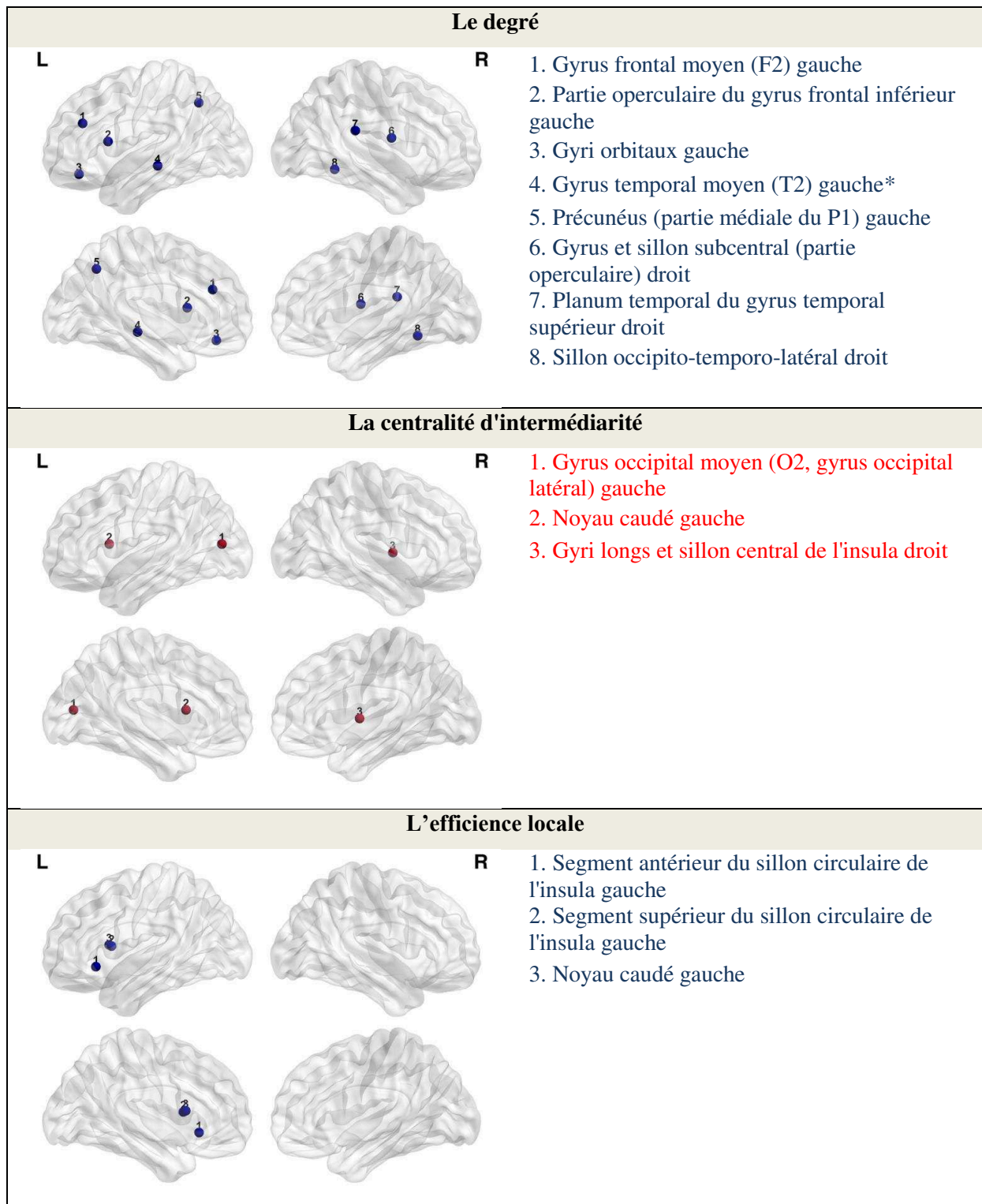


Figure 10. Les noeuds des PaEDC dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles ;

\* : le nœud qualifie de la correction de Bonferroni.

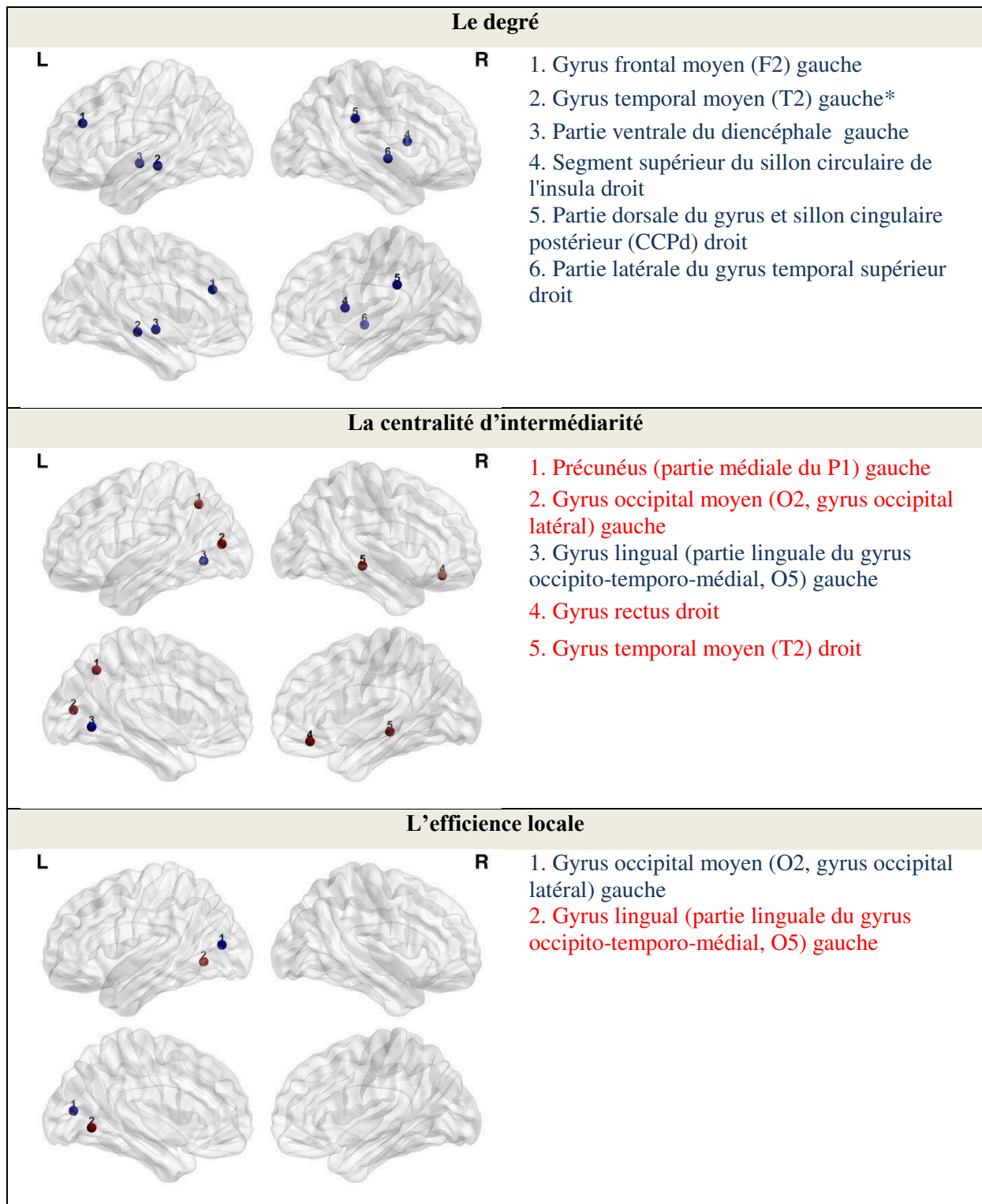


Figure 11. Les nœuds des PsEDC dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles.

\* : le nœud qualifie de la correction de Bonferroni.



## **1.2. Antécédent d'utilisation de l'AD et le connectome structurel des patients en cours d'EDC**

### Analyse du réseau neuronal

Contrairement aux résultats dans l'analyse de l'antécédent de l'EDC, après avoir ajouté l'âge, le sexe, le statut de tabagisme et l'antécédent d'EDC dans le modèle, on a trouvé que les patients ayant utilisé de l'AD (PaAD) ont la FA plus élevée que les patients n'ayant jamais utilisé de l'AD (PsAD) (Figure 12) et les contrôles (Figure 13). Les connexions cérébrales des PaAD dont la FA est plus élevée que celles des PsAD (500 connexions reliant 149 régions, moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,67 \pm 0,17$ ) sont plus nombreux que celles des Contrôles (284 connexions reliant 132 régions, moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,69 \pm 0,23$ ). Ces différences viennent presque de toutes les régions cérébrales.

Les PaAD ont pourtant la  $\bar{D}$  et la  $D_{\perp}$  plus faible que les PsAD dans consécutives 131 connexions (moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,61 \pm 0,18$  ; Figure 14) et 289 (moyenne de la taille d'effet Cohen's  $d = 0,63 \pm 0,17$  ; Figure 15) connexions cérébrales. Il n'y a pas de différence significative des métriques des connexions neuronales entre les PsAD et les contrôles.

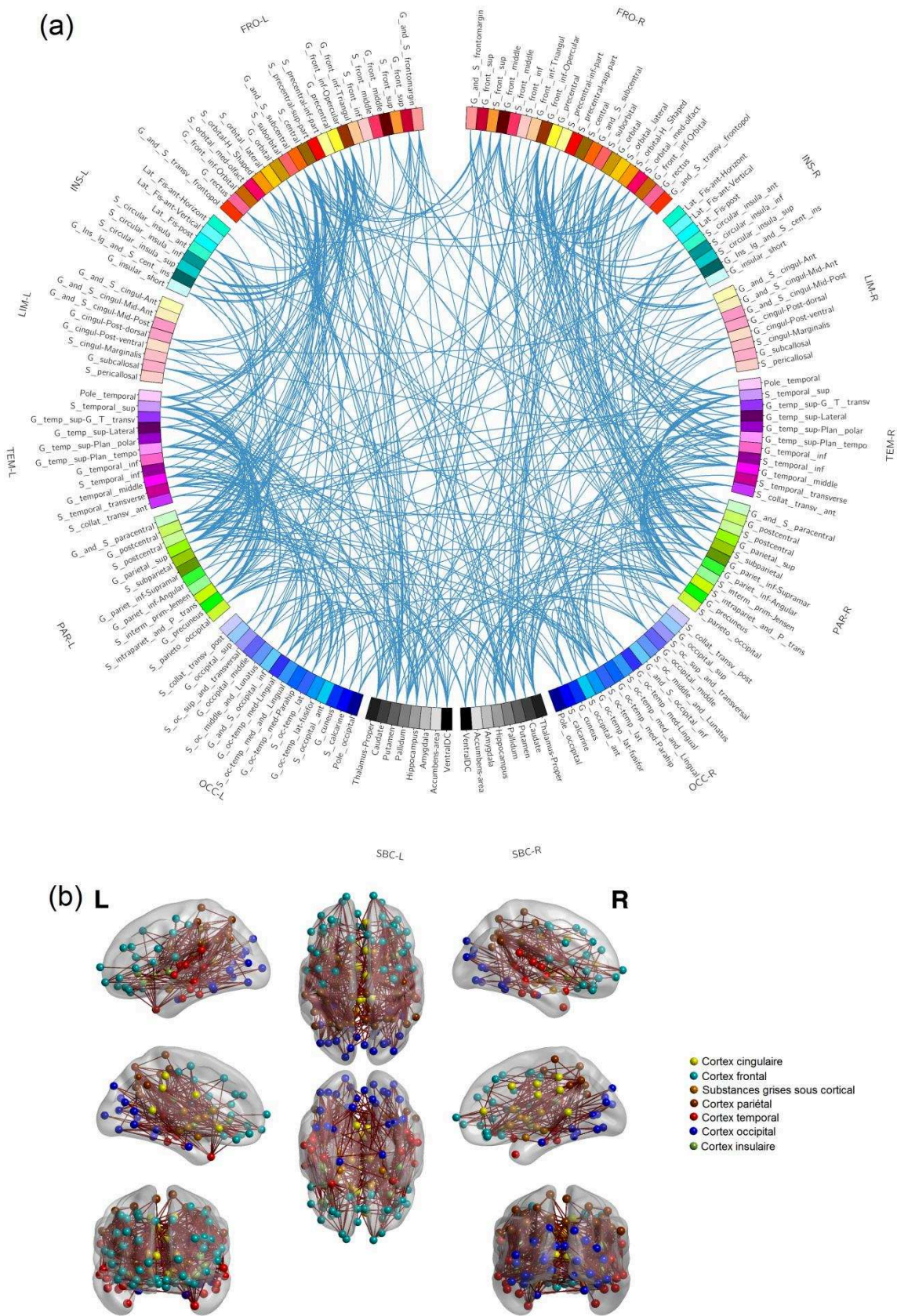


Figure 12. Connexions cérébrales des PaAD dont la FA est plus élevée que celles des PsAD, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



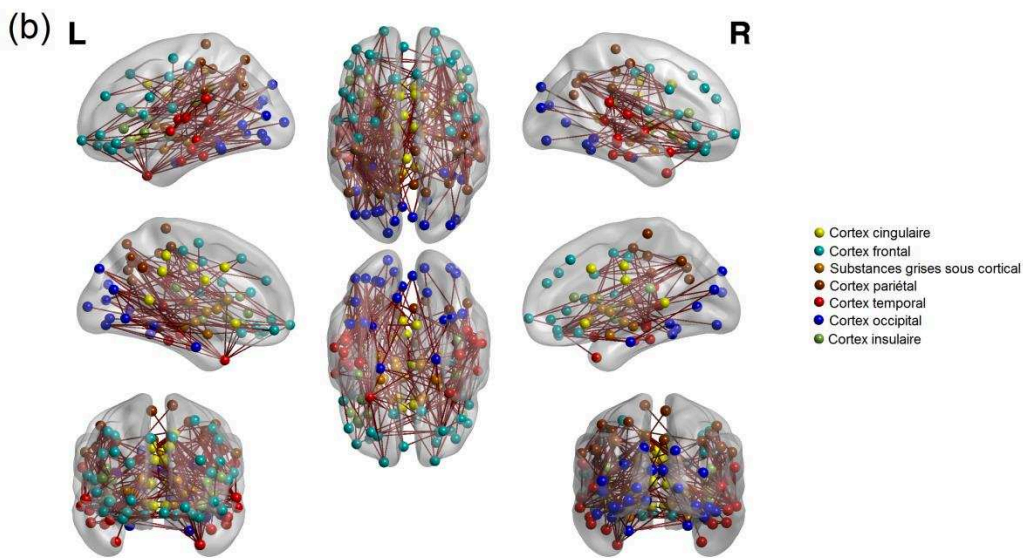
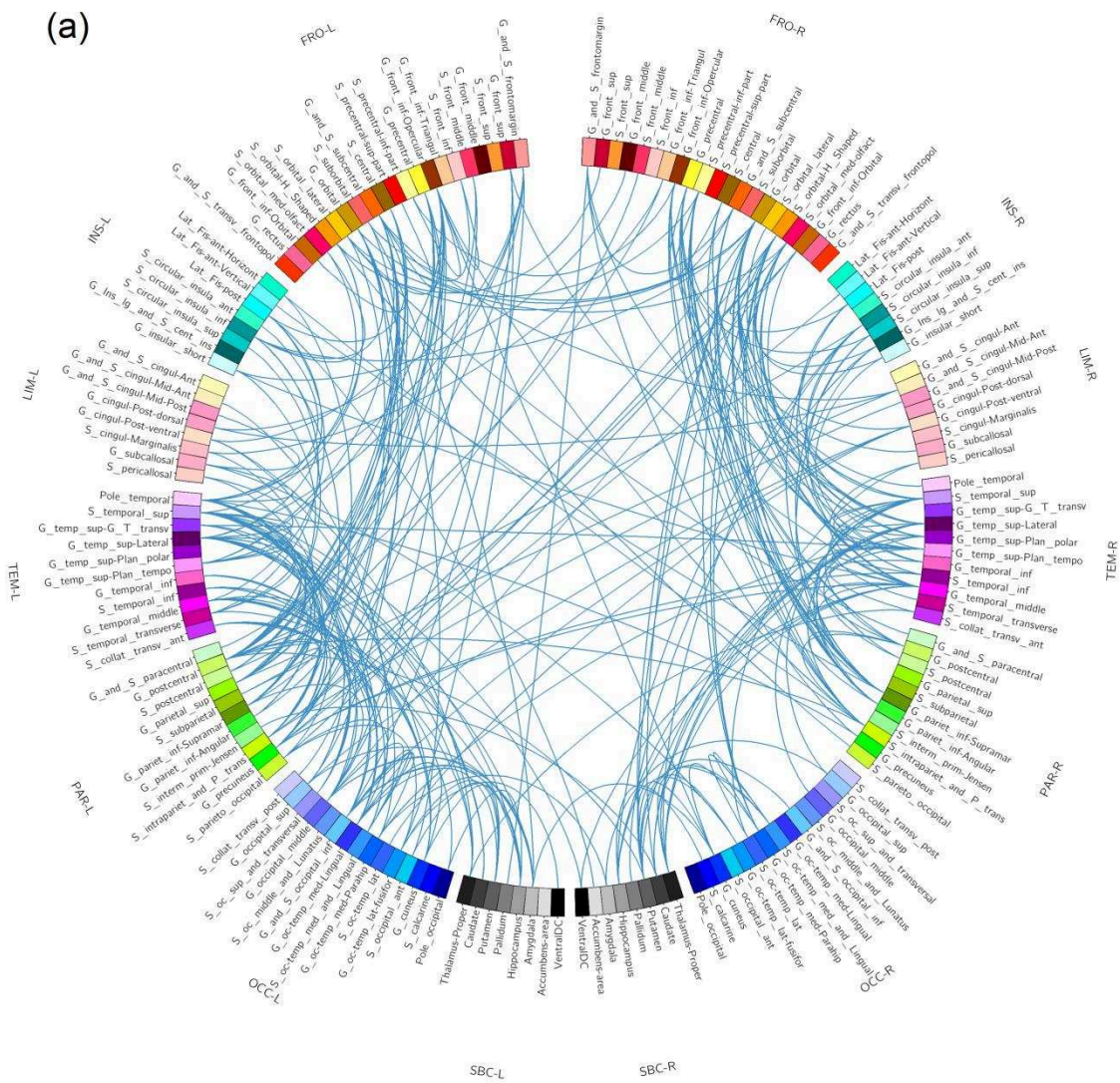


Figure 13. Connexions cérébrales des PaAD dont la FA est plus élevée que celles des contrôles, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).

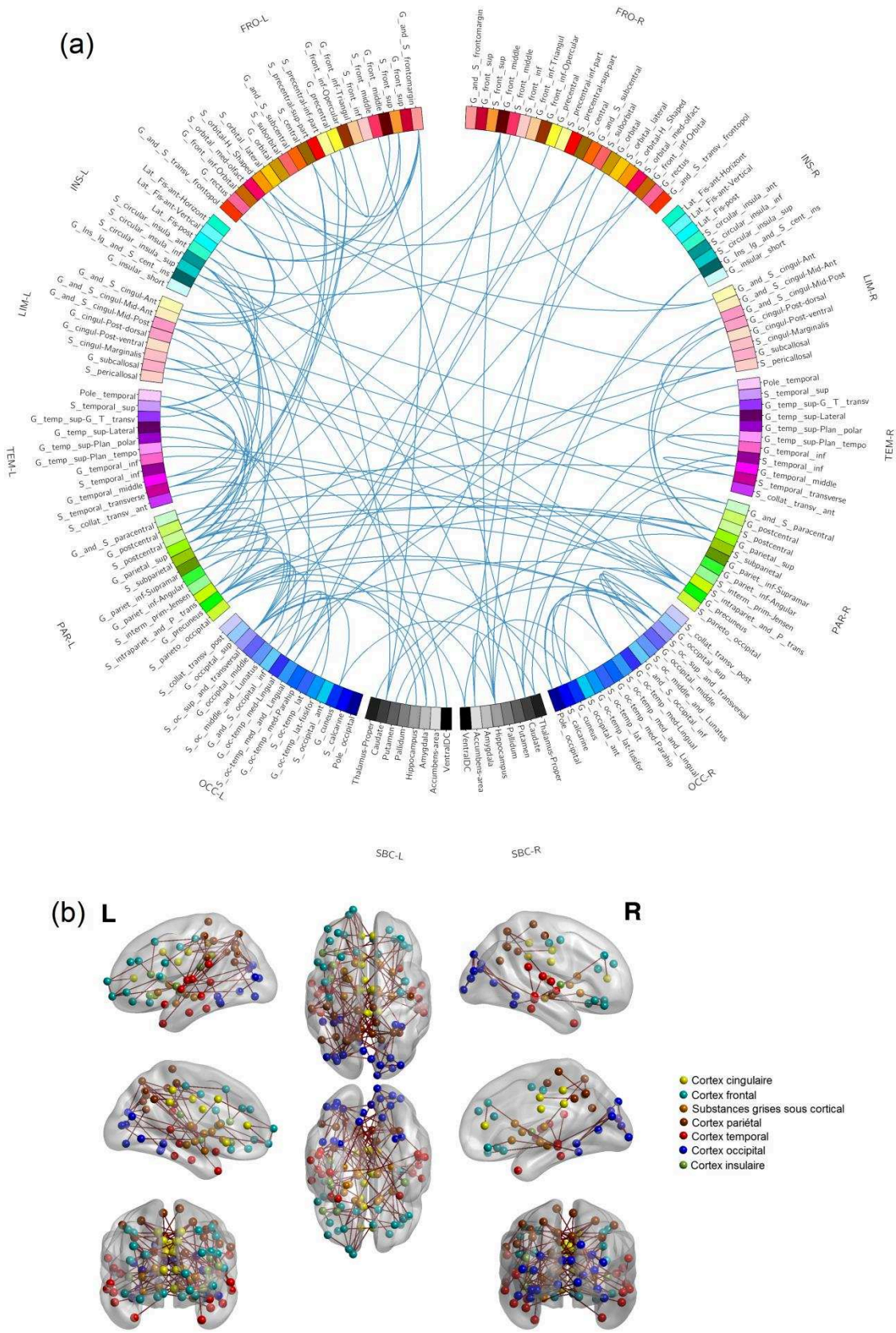


Figure 14. Connexions cérébrales des PaAD dont la  $\bar{D}$  est plus faible que celles des PsAD, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



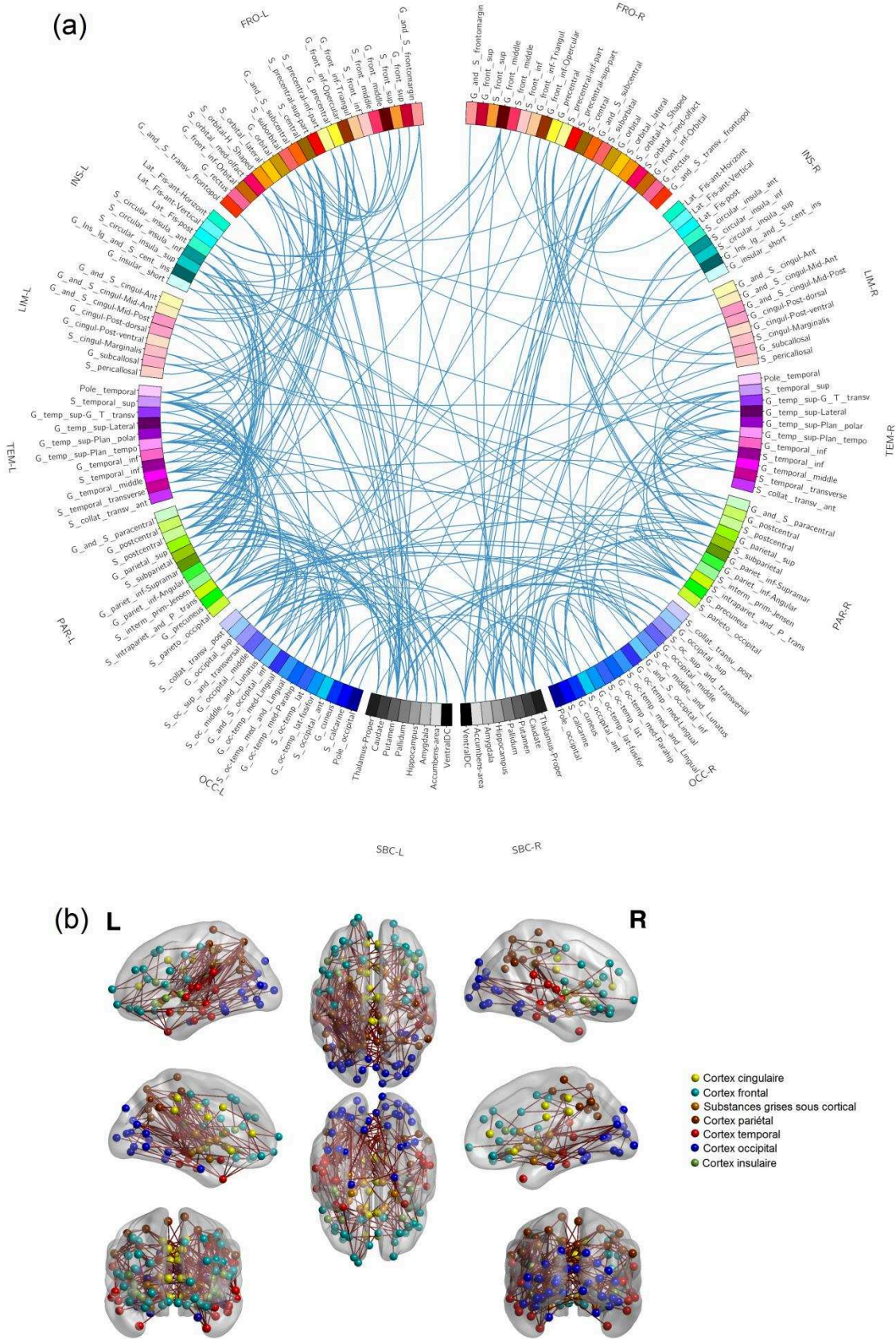


Figure 15. Connexions cérébrales des PaAD dont la  $D_{\perp}$  est plus faible que celles des PsAD, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).

### Analyse de graphe :

En comparant le graphe des PaAD, les PsAD et les Contrôles, il n'y a pas de différence de mesures globales entre eux mais le degré du gyrus temporal moyen gauche marque encore un résultat significatif. Le degré de ce nœud des Contrôles et des PaAD est plus élevé que celui des PsAD ( $117 \pm 11,3$  vs  $108,7 \pm 13,5$  ; la taille d'effet Cohen's  $d = 0,66$  et  $116,9 \pm 10,3$  vs  $108,7 \pm 13,5$  ; la taille d'effet Cohen's  $d = 0,69$ ). Il n'y a pas d'autre différence trouvée après à la correction Bonferroni. Les nœuds qui s'expriment une tendance à différencier significativement sont notés dans les Figure 28 ([Annexe 3](#)), Figure 16 et Figure 17. Les PaAD ont tendance à avoir l'efficiences centralité plus élevée que les PsAD et les Contrôles. Entre les PaAD et les Contrôles, on note le sillon central gauche et le segment supérieur du sillon circulaire de l'insula droit. Des PaAD ont les degrés et les centralités d'intermédiarité plus faibles et les efficiences locales de ces neuds plus élevées que les Contrôles. La centralité d'intermédiarité du noyau caudé gauche et de l'hippocampe droit des PaAD sont plus faible que celles des PsAD, tandis que les résultats sont dans l'autre sens pour l'efficiences locale. Les PsAD ont une tendance à avoir le degré plus faible que les Contrôles.

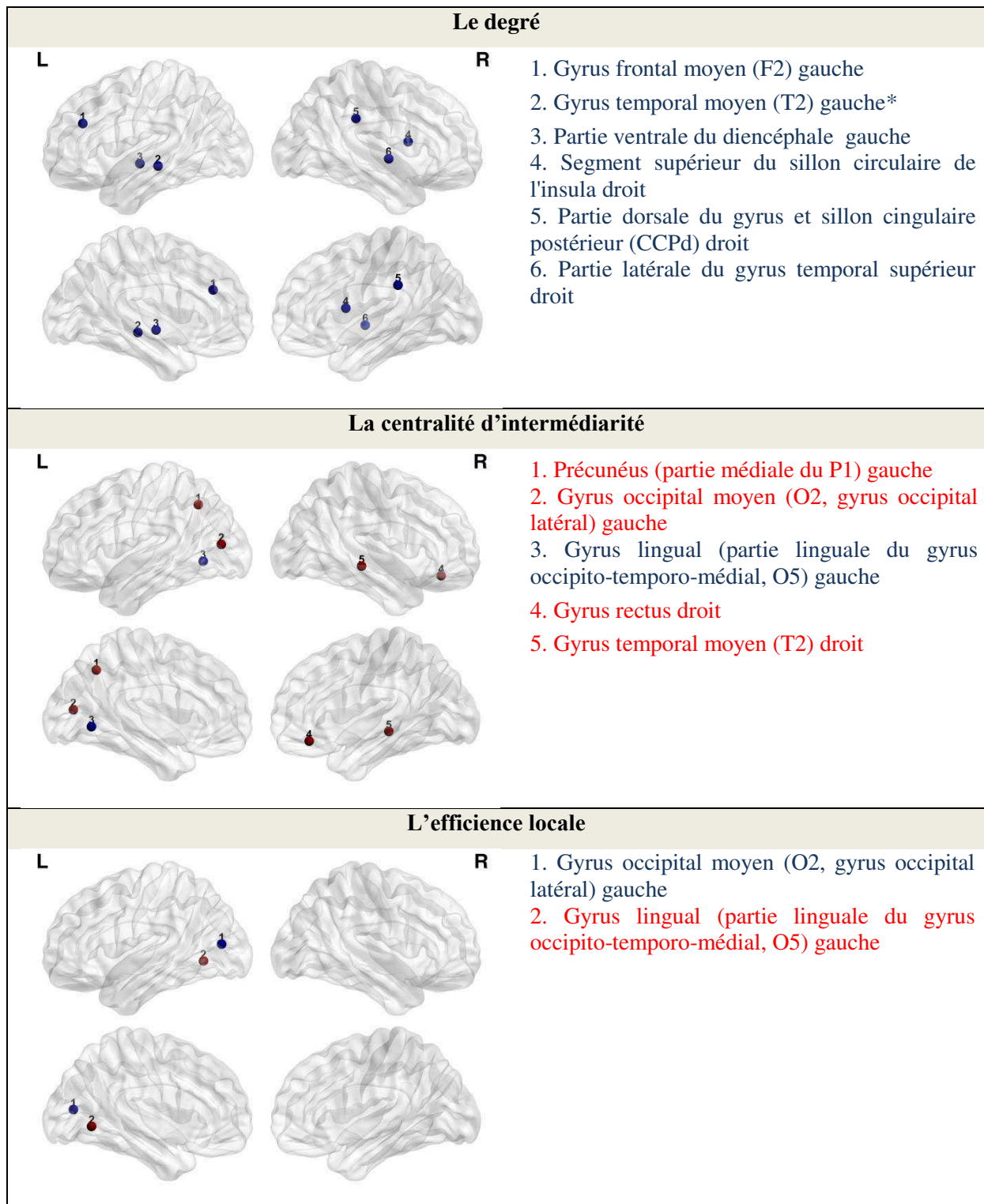


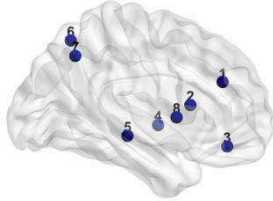
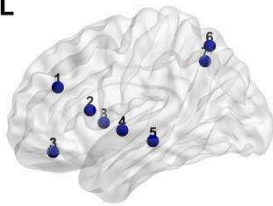
Figure 16. Les nœuds des PsAD dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles.

\* : le nœud qualifie de la correction de Bonferroni.

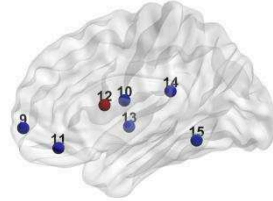
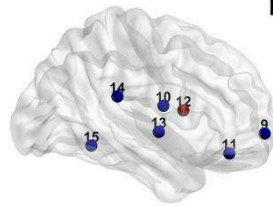


## Le degré

L



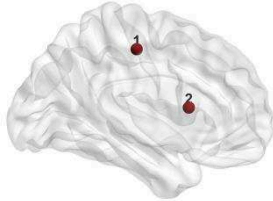
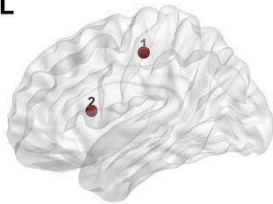
R



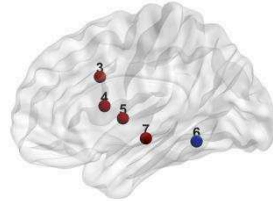
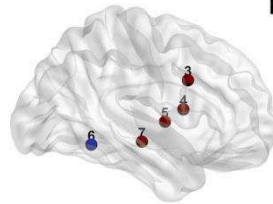
1. Gyrus frontal moyen (F2) gauche
2. Partie operculaire du gyrus frontal inférieur gauche
3. Gyri orbitaux gauche
4. Partie latérale du gyrus temporal supérieur gauche
5. Gyrus temporal moyen (T2) gauche\*
6. Lobule pariétal supérieur (partie latérale du P1) gauche
7. Précunéus (partie médiale du P1) gauche
8. Putamen gauche
9. Gyrus et sillon fronto marginal (de Wernicke) droit
10. Gyrus et sillon subcentral (partie operculaire) droit
11. Gyri orbitaux droit
12. Segment supérieur du sillon circulaire de l'insula droit
13. Partie latérale du gyrus temporal supérieur droit
14. Planum temporal du gyrus temporal supérieur droit
15. Sillon occipito-temporo-latéral droit

## La centralité d'intermédiarité

L



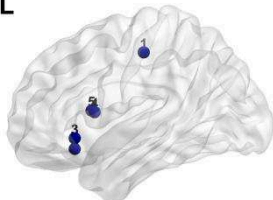
R



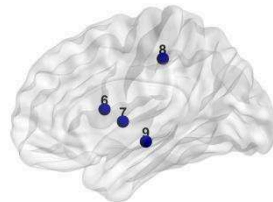
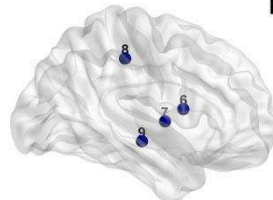
1. Sillon central (scissure de Rolando) gauche
2. Noyau caudé gauche
3. Partie inférieure du sillon précentral droit
4. Segment supérieur du sillon circulaire de l'insula droit
5. Gyri longs et sillon central de l'insula droit
6. Sillon occipito-temporo-latéral droit
7. Hippocampe droit

## L'efficacité locale

L



R



1. Sillon central (scissure de Rolando) gauche
2. Sillon orbito-médial (sillon olfactif) gauche
3. Segment antérieur du sillon circulaire de l'insula gauche
4. Segment supérieur du sillon circulaire de l'insula gauche
5. Noyau caudé gauche
6. Segment supérieur du sillon circulaire de l'insula droit
7. Gyri longs et sillon central de l'insula droit
8. Sillon postcentral droit
9. Hippocampe droit



Figure 17. Les nœuds des PsAD dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des PaAD.

\* : le nœud qualifie de la correction de Bonferroni.

### **1.3. Variation du connectome structurel selon le nombre d'épisodes de dépression antécédent et la durée du traitement antérieur de l'AD des patients en EDC**

#### Analyse du réseau neuronal

En prenant en compte l'âge, le sexe et le tabagisme de l'individu, la FA et la  $D_{\perp}$  des connexions neuronales varient avec la durée du traitement antérieur de l'AD des patients en EDC. L'augmentation de la durée du traitement antérieur de l'AD induit une augmentation de la FA des 197 connexions (Figure 18) et une diminution de la  $D_{\perp}$  des 203 connexions (Figure 19). Les connexions qui ont la  $D_{\perp}$  corrélée négative avec la durée du traitement de l'AD se trouvent nombreuses dans les connexions inter-frontales.

Bien que les PaEDC aient la FA plus faible que les PsEDC (cf. Figure 7), le nombre d'épisode de dépression antécédent de ces patients ne varient pas avec les métriques de la connexion neuronales.

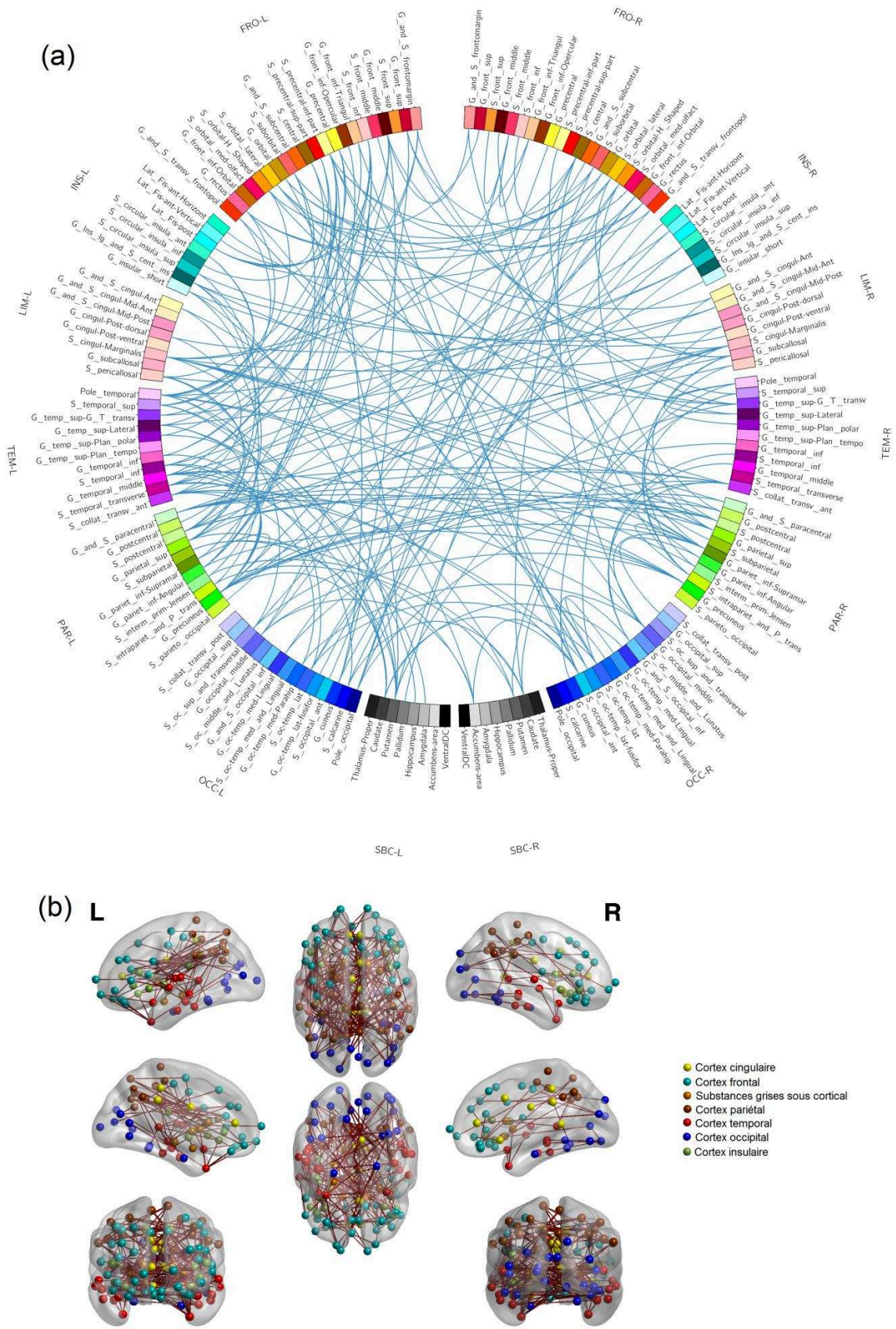


Figure 18. Connexions cérébrales dont la FA augmente avec la durée du traitement de l'AD des patients en EDC, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



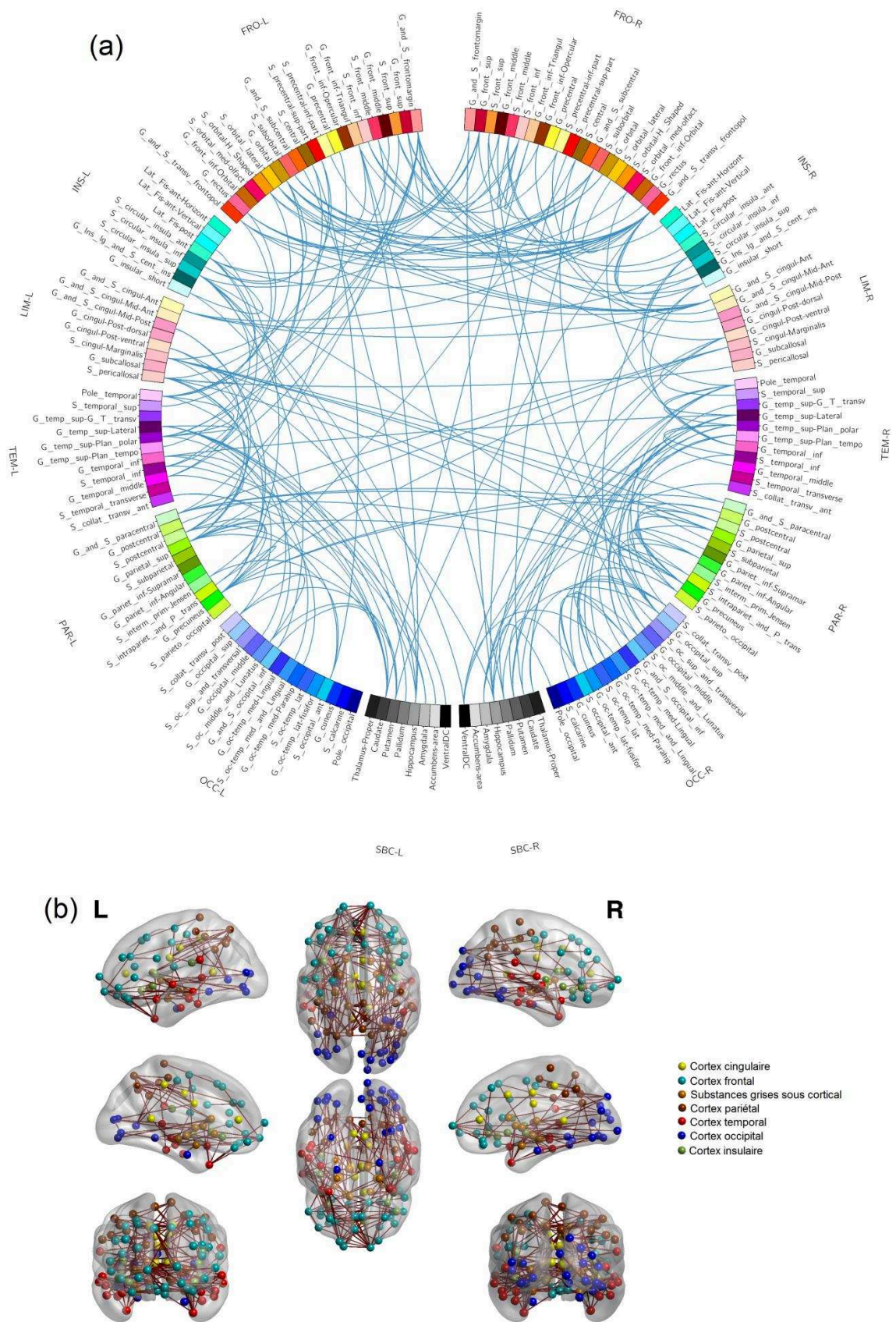


Figure 19. Connexions cérébrales dont la  $D_1$  diminue avec la durée du traitement de l'AD des patients en EDC, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).

### Analyse de graphe

Il n'y a pas de résultats significatifs au niveau global ou local de graphe neuronal après la correction de Bonferroni. Par contre, l'efficacité locale des noyaux acumbens gauche, sillon occipito-temporo-médial et sillon lingual gauche a tendance à augmenter avec la durée d'utilisation antérieure de l'AD des patients en EDC. Pourtant, la centralité d'intermédiarité des noyaux accumbens gauche diminue et celle du sillon pariéto-occipital gauche augmente avec la durée d'utilisation antérieure de l'AD des patients en EDC (Figure 29, [Annexe 3](#)).

Le degré du sillon postcentral gauche diminue et celui de la partie triangulaire du gyrus frontal inférieur droit augmente avec le nombre d'épisodes dépressifs avant des patients en EDC. Les résultats similaires pour la centralité d'intermédiarité de ces 2 nœuds (Figure 30, [Annexe 3](#)).

## **2. Le connectome structurel des patients en EDC avant et après 3 mois de traitement avec venlafaxine.**

Sur 56 patients inclus dans l'étude, 37 patients ont eu l'évaluation d'imagerie à 3 mois ; 11 patients n'ont pas eu d'IRM due au problème technique de la machine ; 2 patients ont changé de traitement pour cause d'effets secondaires et du virage de l'humeur ; 6 patients n'ont pas fait d'IRM pour les raisons personnelles (enceinte, claustrophobe,...). Il n'y a pas de différence significative de l'âge, du sexe, de la latéralisation entre ces patients et les contrôles. Après 3 mois de traitement avec venlafaxine, le niveau de la sévérité HDRS-17 des patients diminue significativement, de 26,49 en moyenne au 7,29 en moyenne. Pourtant, il reste encore plus élevé que celui des sujets sains (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques de 31 contrôles et de 37 patients à l'inclusion et à 3 mois du traitement.

	Patients n (%) ou moyenne (± DS)		Contrôles n (%) ou moyenne (± DS)	p-value		
	M0	M3		C vs M0	C vs M3	M0 vs M3
n	37		31			
Femme	26 (70,3%)		21 (67,7%)	0,82 ( $\chi^2$ )		
Age	33,6 (± 12,61)		35,6 (± 12,85)	0,52 (t-test)		
Latéralisation (G/D/A)	3/31/3		2/28/1	0,76 (F-test)		
Tabagisme	12 (32,4%)		4 (12,9%)	0,06 ( $\chi^2$ )		
HDRS-17	26,49 (± 5,5)	7,29 (± 6,6)	1,61 (± 2,5)	< <b>2,2e-16</b> (t-test)	<b>2,42e-05</b> (t-test)	<b>3,779e-16</b> (t-test apparié)

Parmi ces 37 patients, 16 avaient eu l'EDC avec une moyenne de 1,56 ( $\pm$  1,03) épisodes dans leur antécédent. 11 patients parmi eux ont reçu un traitement de l'AD pour leur dépression, pour une durée moyenne de 25 mois. Sur 21 patients qui n'avaient pas été déprimés, 5 ont utilisé l'AD pour autres indications pour une durée moyenne de 12,7 mois (Figure 20).

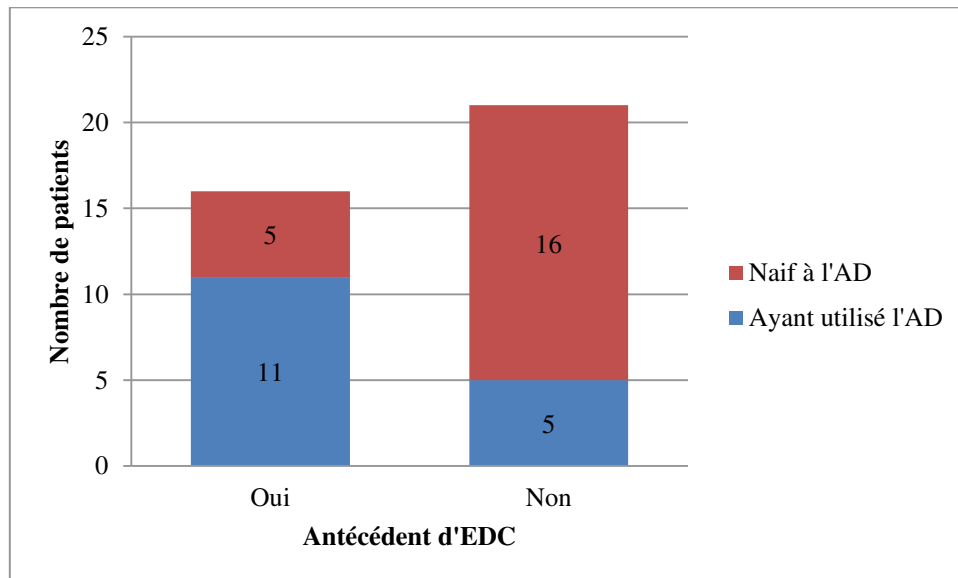


Figure 20. Distribution des patients ayant utilisé l'AD dans les groupes avec et sans antécédent d'EDC, sur un échantillon de 37 patients.

Comme l'EDC dans le passé et le traitement antérieur de l'AD ont des impacts sur le connectome structurel cérébral (cf. [Résultat 1.](#)), ces données sont ajoutées dans le modèle statistique.

## **2.1. Différence du connectome structurel entre les patients en EDC et les contrôles à l'inclusion et à 3 mois.**

### Analyse du réseau neuronal

En prenant en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, le nombre d'épisode de dépression dans le passé et la durée du traitement antérieur de l'AD, il n'y pas de différence significative des métriques des connexions neuronales entre les patients en EDC et les Contrôles à l'inclusion et à 3 mois.

### Analyse de graphe

En prenant en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, le nombre d'épisode de dépression dans le passé et la durée du traitement antérieur de l'AD, il n'y a aussi pas de différence significative du graphe neuronal au niveau global et local entre les patients en EDC et les Contrôles à l'inclusion et à 3 mois après la correction de Bonferroni.

Pourtant, le gyrus lingual gauche des patients à M0 a tendance à avoir la centralité d'intermédiarité plus faible et l'efficacité plus élevée que celles des Contrôles (Figure 31, [Annexe 3](#)). Cette tendance reste jusqu'à M3, et on ajoute que le degré et la centralité d'intermédiarité du gyrus et sillon fronto marginal (de Wernicke) droit et des gyri longs et sillon central de l'insula droit des patients à M3 sont plus élevés que ceux des Contrôles. Le degré de la partie ventrale du diencephale gauche des patients à M3 est par contre plus faible que celui des Contrôles (Figure 32, [Annexe 3](#)).

## **2.2. Relation de la variation du connectome structurel et la variation de la sévérité de la dépression entre 2 évaluations (à l'inclusion et à 3 mois).**

### Analyse du réseau neuronal

En utilisant le modèle de régression linéaire, on n'a pas trouvé de relation linéaire entre la variation des métriques des connexions neuronales ( $\Delta_{M3-M0}FA$ ,  $\Delta_{M3-M0}DM$ ,  $\Delta_{M3-M0}DR$ ,  $\Delta_{M3-M0}DA$ ,  $\Delta_{M3-M0}$ Densité de fibres nerveuses) et la variation de la sévérité ( $\Delta_{M3-M0}HDRS-17$ ) entre 2 évaluations. Pendant les 3 premiers mois de l'EDC traité avec venlafaxine, l'évolution clinique de la sévérité n'est pas liée à la variation structurelle des connexions cérébrales.

### Analyse de graphe

La variation clinique des patients en EDC n'est pas liée à la variation de la topographie globale et locale de leur réseau neuronal après la correction de Bonferroni. Pourtant, on note que l'amélioration clinique ( $\Delta_{M3-M0}HDRS-17$  diminue) accompagne l'augmentation ( $\Delta_{M3-M0}$  augmente) du degré de 29 nœuds et de l'efficacité locale de 19 nœuds, mais avec la diminution ( $\Delta_{M3-M0}$  diminue) de la centralité d'intermédiarité de 11 nœuds (Figure 33, [Annexe 3](#)). Quant au gyrus sous-calleux droit, l'amélioration clinique accompagne l'augmentation de son degré et sa centralité d'intermédiarité mais avec la diminution de son efficacité locale.

### **2.3. Relation de la variation du connectome structurel entre 2 évaluations et l'antécédent de dépression, les caractéristiques de patient.**

#### Analyse du réseau neuronal

Le nombre d'épisodes de dépression dans le passé des patients ne lie pas la variation structurelle des connexions cérébrales pendant les 3 premiers mois de l'EDC actuel traité avec venlafaxine, tandis que la durée de l'utilisation de l'AD a une relation linéaire négative avec l'évolution de la  $D_{//}$  (257 connexions, Figure 21) et de la  $\bar{D}$  (262 connexions, Figure 22).

Sur le plan des caractéristiques des patients, le sexe n'a pas de relation linéaire avec la variation structurelle des connexions cérébrales pendant leurs 3 premiers mois de l'EDC actuel traité avec venlafaxine. Portant, une relation linéaire négative a été observée entre l'âge et la variation de la  $D_{//}$  (253 connexions, Figure 23) entre 2 évolutions, cette relation est très remarquée dans les connexions fronto-pariétales et les connexions entre lobe frontal et les noyaux gris centraux.

Une relation linéaire négative a été aussi observée entre le tabagisme avec l'évolution de la FA (160 connexions, Figure 24) et la densité des fibres nerveuses (194 connexions, plus remarquant à l'hémisphère gauche, Figure 25). Les fumeurs ont la variation de la FA et de la densité de fibres nerveuses entre 2 évaluations plus faible que celles de non-fumeurs.



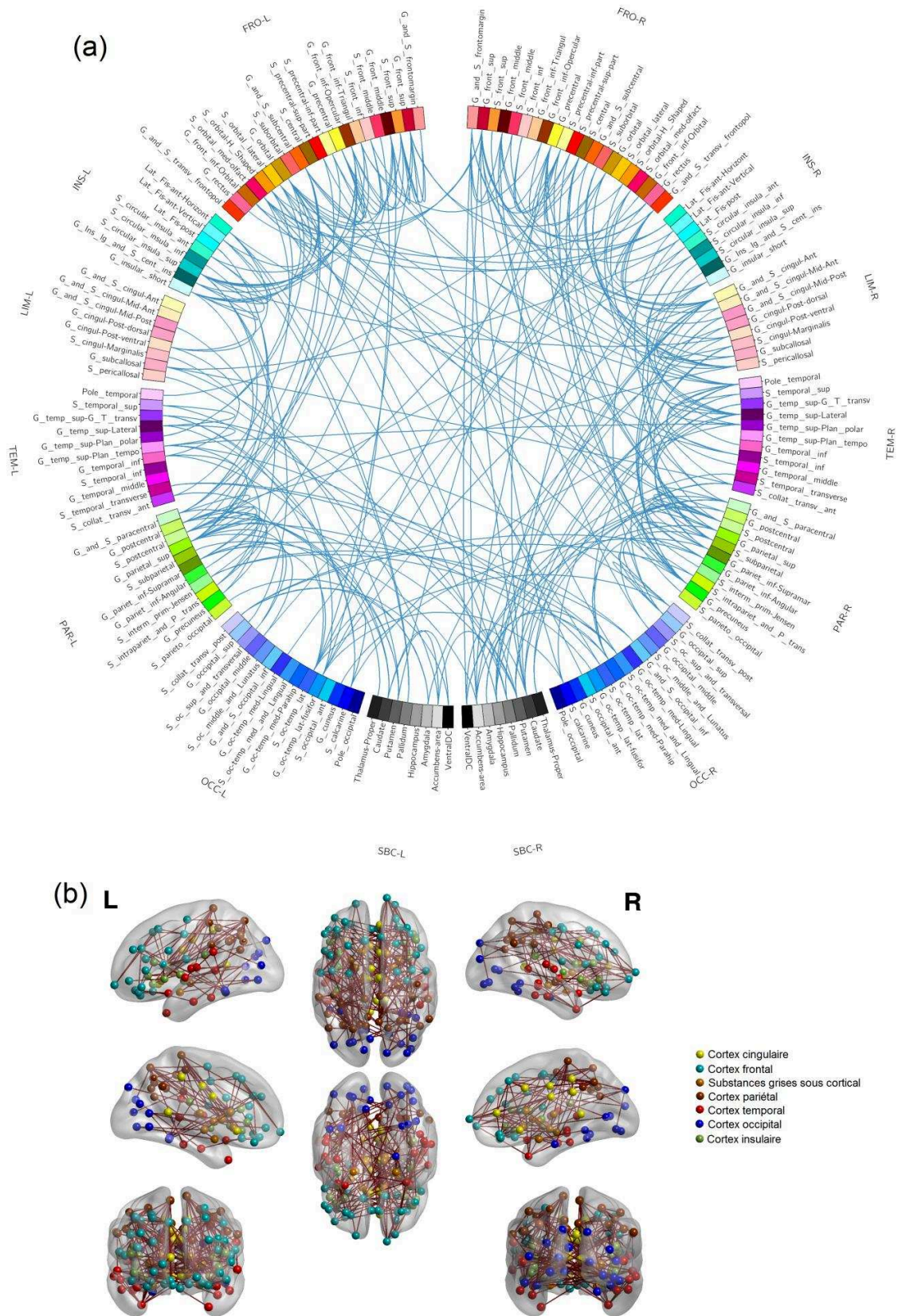


Figure 21. Connexions cérébrales dont la variation  $\Delta_{M3-M0}D_{//}$  ayant une relation linéaire négative avec la durée du traitement antérieur de l'AD des patients, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



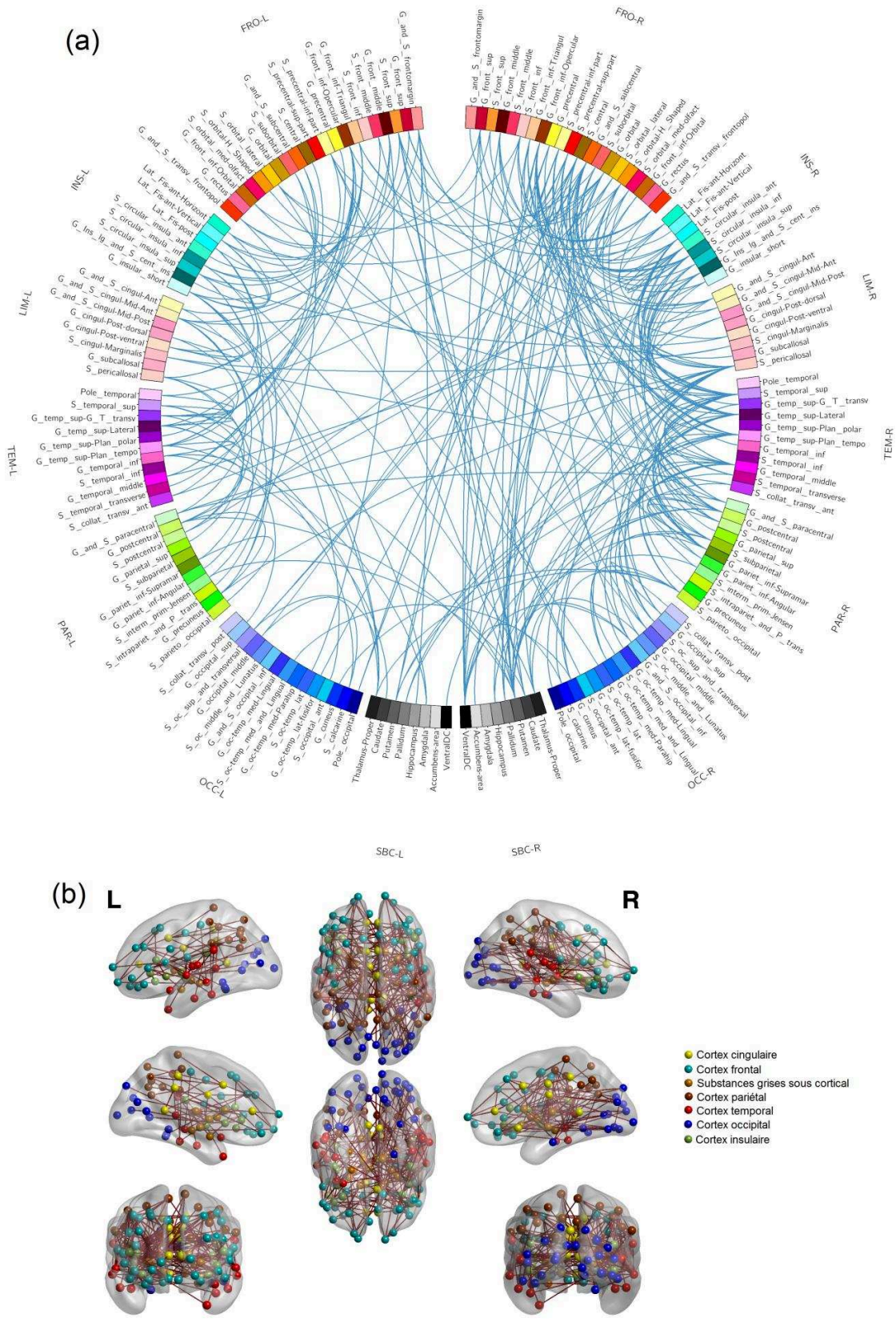


Figure 22. Connexions cérébrales dont la variation  $\Delta_{M3-M0}\bar{D}$  ayant une relation linéaire négative avec la durée du traitement antérieur de l'AD des patients, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



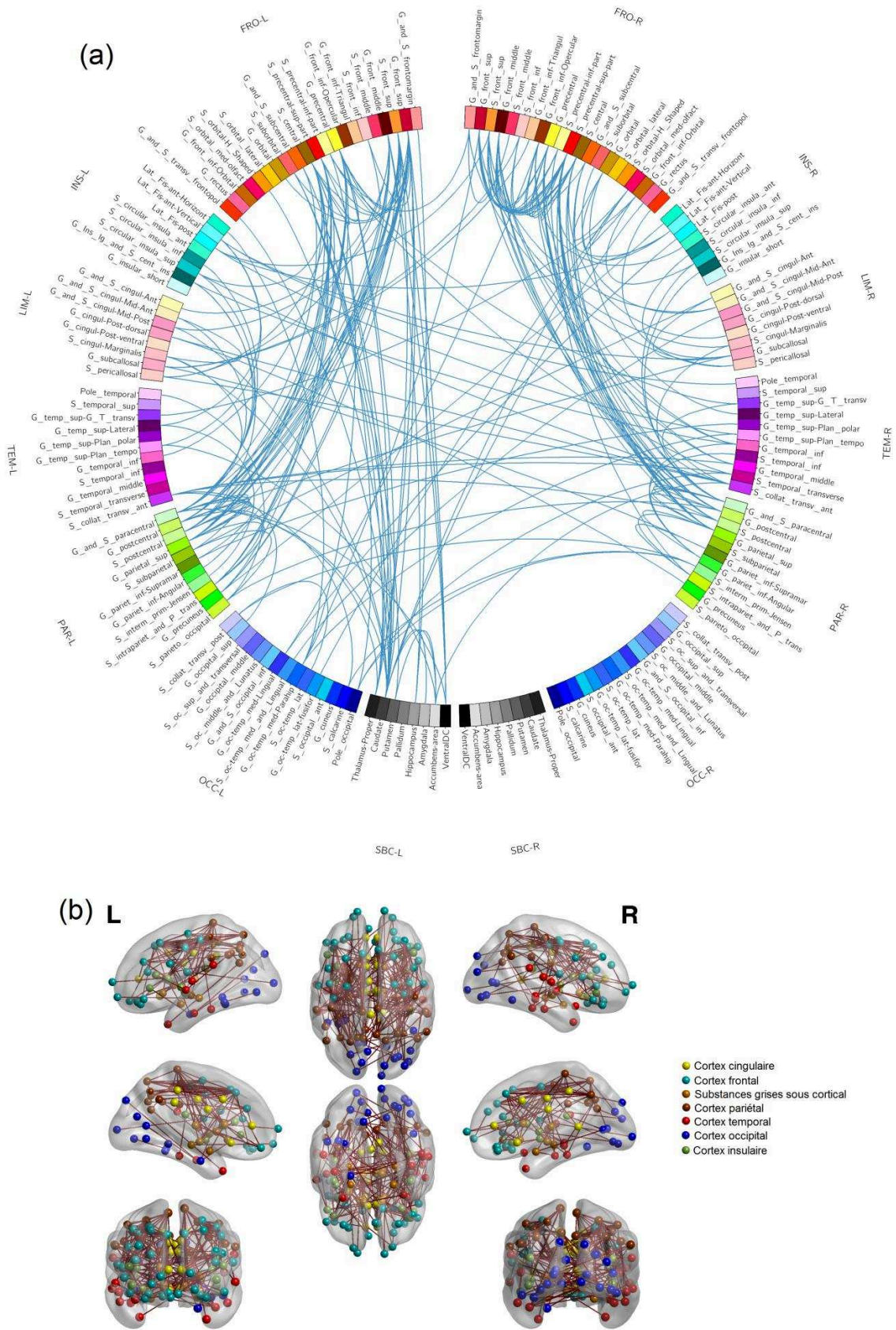


Figure 23. Connexions cérébrales dont la variation  $\Delta_{M3-M0}D_{//}$  ayant une relation linéaire négative avec l'âge des patients, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).

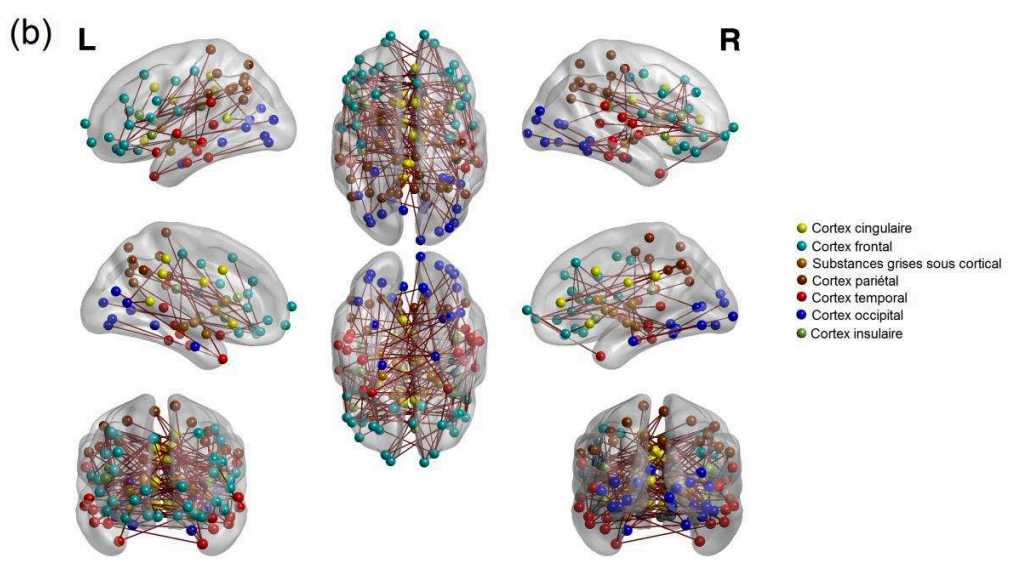
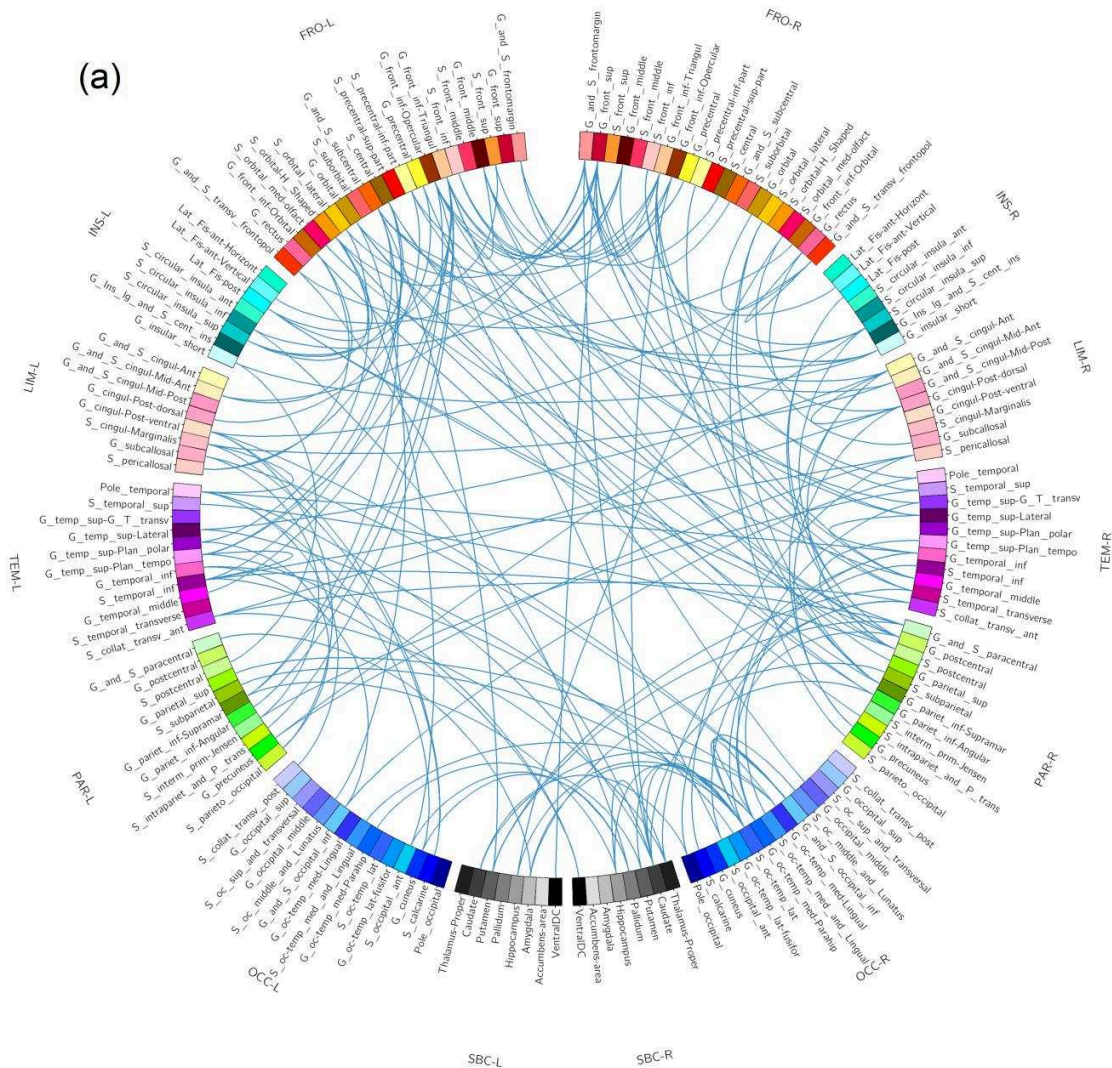


Figure 24. Connexions cérébrales dont la variation  $\Delta_{M3-M0}FA$  ayant une relation linéaire négative avec l'état de tabagisme des patients, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).



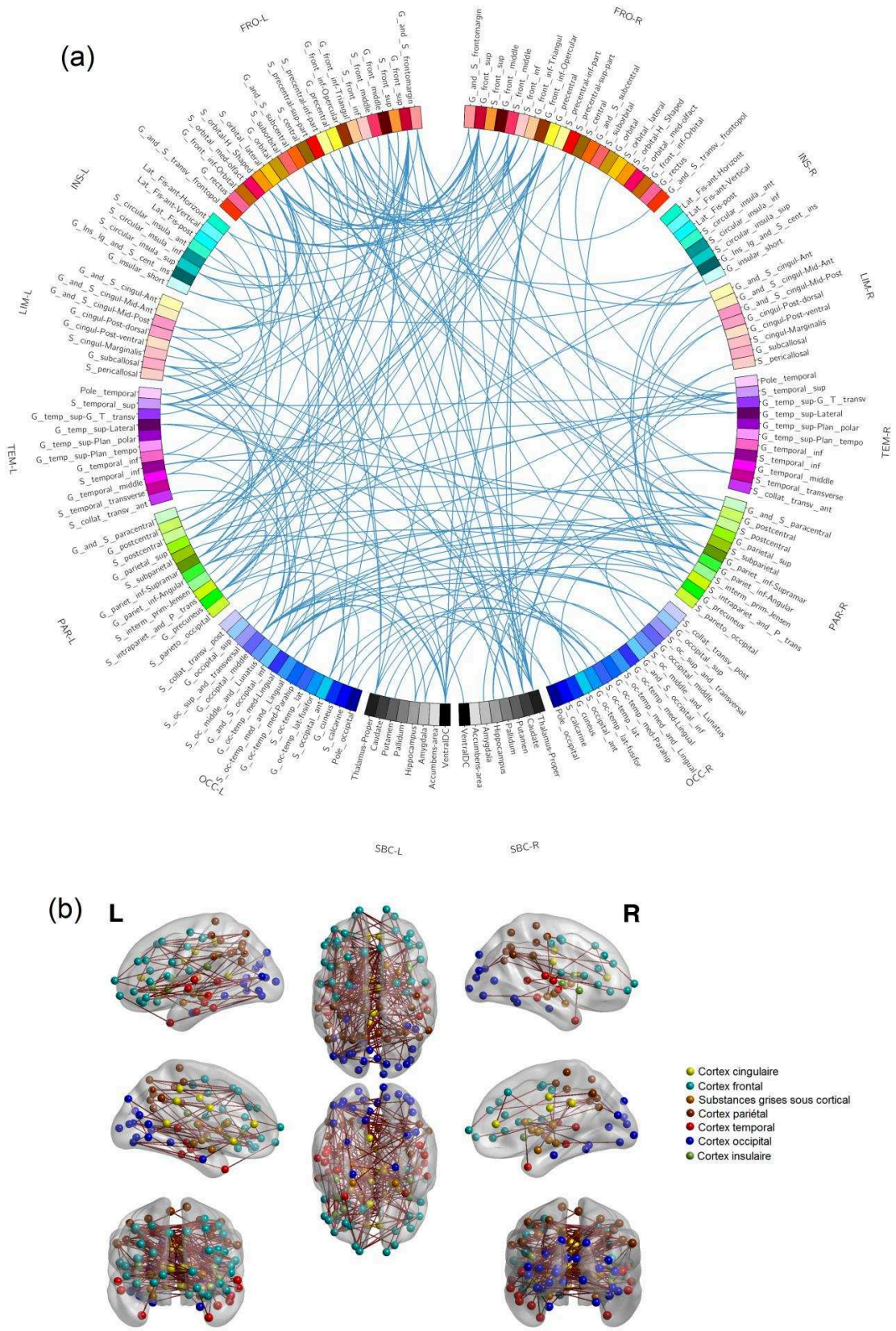


Figure 25. Connexions cérébrales dont la variation  $\Delta_{M3-M0}$  Densité de fibres nerveuses ayant une relation linéaire négative avec l'état de tabagisme des patients, illustrées par la connectogramme (a) et la reconstruction (b).

### Analyse de graphe

Il n'y a aucun résultat de cette analyse réponse à la correction de Bonferroni. Certains nœuds montrent une tendance à être significative.

Les patients qui ont des épisodes dépressifs répétitifs ont tendance à avoir la variation du degré qui diminue et de la centralité d'intermédiarité qui augmente à M3 (Figure 34, [Annexe 3](#)). Parmi ces nœuds, les plus intéressants sont le degré du sillon orbitaire gauche, la centralité d'intermédiarité du thalamus droit, du putamen droit et de la partie ventrale du diencephale droit. La variation de l'efficacité locale du gyrus sous-calleux gauche augmente et celle du gyrus occipital supérieur gauche et du putamen droit diminue avec le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs des patients.

Quant à la durée du traitement antérieur de l'AD, elle n'a pas de relation avec la variation de degré des nœuds des patients entre 2 évaluations (Figure 35, [Annexe 3](#)). Pourtant, la variation de la centralité d'intermédiarité de 4 nœuds augmente aussi avec la durée du traitement antérieur de l'AD. Plus la durée du traitement de l'AD que les patients avaient pris est long, plus la variation de l'efficacité locale du gyrus et du sillon fronto-polaire transverse gauche est grande et celle des noyaux accumbens est petite.

Selon les caractéristiques, les patients âgés, féminins, non-fumeur ont tendance à avoir le degré plus élevé à la deuxième évaluation (Figure 36, Figure 37, Figure 38, [Annexe 3](#)). La relation de l'âge de patients et la variation de la centralité d'intermédiarité et de l'efficacité locale change en fonction de nœud. Les femmes et les non-fumeurs ont tendance à avoir la centralité d'intermédiarité plus faible et l'efficacité locale plus élevée à la deuxième évaluation.

### **3. La relation de la réponse à venlafaxine à 3mois du traitement et le connectome structurel des patients en EDC**

Sur 37 patients ayant eu l'évaluation complète (à l'inclusion et à 3 mois), 29 patients répondent au traitement et 8 patients (21,6% des patients) ne répondent pas au traitement. Ils ont une diminution de sévérité de 83,8% et de 27,31% en moyenne de la note HDRS-17 initial. Parmi ces 29 répondants, il y a 26 patients qui ont une note de sévérité de HDRS-17 inférieure ou égale à 7, qualifient le critère de la rémission. Il n'y a pas de différence significative de l'âge, du sexe, de la latéralisation et du tabagisme entre ces groupes. Quant à

la sévérité de la dépression de HDRS-17, la différence reste significative même à 3 mois du traitement de l'AD malgré l'amélioration (Tableau 4).

Tableau 4. Caractéristiques de l'amélioration clinique des patients et des contrôles.

	Patients n (%) ou moyenne (± DS)		Contrôles n (%) ou moyenne (± DS)	p-value
	Répondeur	Non-Répondeur		
n	29	8	31	
Femme	19 (65,5%)	7 (87,5%)	21 (67,7%)	0,58 (F test)
Age	33,3 (± 13)	34,5 (± 11,7)	35,6 (± 12,85)	0,78 (Anova)
Latéralisation (G /D/A)	3 / 24 / 2	0 / 7 / 1	2 / 28 / 1	0,7 (F test)
Tabagisme	10 (34,5%)	2 (25%)	4 (12,9%)	0,13 (F test)
HDRS-17 M0	26,82 (±5,2)	25,25 (± 6,82)	1,61 (± 2,5)	< <b>2e-16</b> (Anova)
HDRS-17 M3	4,34 (±3,76)	18 (± 4,24)	1,61 (± 2,5)	< <b>2e-16</b> (Anova)
	Rémisseur	Non-Rémisseur		
n	26	11	31	
Femme	17 (65,4%)	9 (81,8%)	21 (67,7%)	0,69 (F test)
Age	31,9 (± 11,7)	37,6 (± 14,2)	35,6 (± 12,9)	0,372 (Anova)
Latéralisation (G /D/A)	3 / 21 / 2	0 / 10 / 1	2 / 28 / 1	0,68 (F test)
Tabagisme	9 (34,6%)	3 (27,3%)	4 (12,9%)	0,15 (F test)
HDRS-17 M0	26,23 (± 5,1)	27,1 (±6,6)	1,61 (± 2,5)	< <b>2e-16</b> (Anova)
HDRS-17 M3	3,38 (± 2,37)	16,55 (±4,6)	1,61 (± 2,5)	< <b>2e-16</b> (Anova)

### 3.1. Le connectome structurel et la réponse à 3 mois du traitement avec venlafaxine des patients en EDC

#### Analyse du réseau neuronal

En prenant en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, le nombre d'épisodes dépressifs dans le passé et la durée du traitement antérieur de l'AD, il n'y a pas de différence significative des métriques des connexions neuronales entre les Répondeurs, les Non-Répondeurs et les Contrôles à l'inclusion et à 3 mois.

#### Analyse de graphe

Il n'y a pas de différence significative de la topographie globale et locale entre les Répondeurs, Non-Répondeurs et les Contrôles après la correction de Bonferroni. Pourtant, les Non-Répondeurs marquent une tendance à avoir les différences du degré de la centralité d'intermédiarité et de l'efficacité locale avec les Répondeurs et les Contrôles à M0 (Figure

40, Figure 41, [Annexe 3](#)). Les Non-Répondeurs à M0 ont le degré plus élevé que les Répondeurs et les Contrôles au niveau du gyrus et du sillon fronto-polaire transverse gauche et de la partie antérieure du gyrus et sillon cingulaire moyen gauche. Ils ont aussi l'efficacité locale plus élevée que les Répondeurs et les Contrôles dans 5 nœuds au sillon orbito-médial gauche, à l'insula gauche et au gyrus temporal supérieur gauche et droit. Ils ont la centralité d'intermédiarité plus faible aux gyri courts de l'insula gauche et plus élevée au sillon marginal droit que les Répondeurs et les Contrôles.

A l'inclusion, il y a peu de différence entre de la topographie local des Répondeurs et Contrôles (Figure 39, [Annexe 3](#)) et elles ne sont pas significatives après la correction de comparaison multiple de Bonferroni. A la deuxième évaluation, il n'y a pas non plus de différence significative de la topographie globale et locale entre les Répondeurs, les Non-Répondeurs et les Contrôles. Ils présentent pourtant une tendance à se différencier au niveau local. On a noté une minime différence entre les Répondeur vs les Contrôles (Figure 42, [Annexe 3](#)), et une similarité des différences entre les Non-Répondeurs vs les Contrôles et les Non-Répondeurs vs les Répondeurs (Figure 42, Figure 43, Figure 44, [Annexe 3](#)).

La différence de la centralité d'intermédiarité et de l'efficacité locale au gyrus lingual gauche entre les Répondeurs et les Contrôles à M0 persiste jusqu'à M3. A M0, il n'y a aucune différence du degré de leurs nœuds entre eux, or, on observe à la deuxième évaluation que les Répondeurs ont une tendance à avoir le degré de la partie ventrale du diencephale gauche plus faible et des gyri long et du sillon central de l'insula droit plus élevés que ceux des Contrôles.

A M3, les Non-Répondeurs ont le degré plus élevé que les Répondeurs et les Contrôles au gyrus et sillon fronto-polaire transverse gauche, au gyrus et sillon cingulaire antérieur gauche et au gyrus et sillon fronto marginal (de Wernicke) droit. Ils ont en plus le degré plus faible que les Répondeurs au sillon de Jensen gauche et au sillon frontal inférieur droit. Les Non-Répondeurs ont aussi la centralité d'intermédiarité et l'efficacité locale plus élevées que les Répondeurs et les Contrôles. Ces nœuds se situent en majorité au lobe frontal et temporal, à l'hippocampe et au gyrus cingulaire antérieur.

### **3.2. Le connectome structurel et la rémission à 3 mois du traitement avec venlafaxine des patients en EDC**

#### Analyse du réseau neuronal

On a obtenu le même résultat que ci-dessus en comparant les métriques des connexions neuronales des patients en rémission (PeRm), des patients en non-rémission (PeNRm) et des contrôles. A l'inclusion et à 3 mois, ils n'ont pas de différence significative en tenant en compte de l'âge, du sexe, du tabagisme, du nombre d'épisodes dépressifs dans le passé et de la durée du traitement antérieur de l'AD.

#### Analyse du graphe

En comparant les PeRm, les PeNRm et les Contrôles à M0, on n'a pas trouvé de différence significative du graphe au niveau global entre eux après la correction de Bonferroni. Les PeRm ont pourtant la centralité d'intermédiarité significativement plus élevée que les PeNRm à l'hippocampe droit ( $118,25 \pm 23,7$  vs  $101,9 \pm 16,6$  ; la taille d'effet Cohen's  $d = 0,8$ ) (Figure 26).

Les PeRm à M0 ont tendance à avoir la centralité d'intermédiarité plus faible et l'efficacité locale plus élevée que les Contrôles au niveau du gyrus lingual gauche (Figure 45, [Annexe 3](#)). Les PeNRm ont à leur tour la tendance à avoir le degré et la centralité d'intermédiarité plus élevés que ceux des Contrôles (Figure 46, [Annexe 3](#)). Ces nœuds se situent en majorité à la région fronto-pariétale.

A M3, il n'y a toujours pas de différence significative de graphe au niveau global entre les PeRm, les PeNRm et les Contrôles. La différence à M0 de la centralité d'intermédiarité entre les PeRm et les PeNRm à l'hippocampe droit n'existe plus à M3 (Figure 49, [Annexe 3](#)).

On a observé que la centralité d'intermédiarité plus faible et l'efficacité locale plus élevée au gyrus lingual gauche des PeRm vs les Contrôles à M0 persiste à M3 (Figure 47, [Annexe 3](#)). Les PeNRm à M3 ont aussi la centralité d'intermédiarité plus faible et l'efficacité locale plus élevée au gyrus lingual gauche que ceux des Contrôles (Figure 48, [Annexe 3](#)).



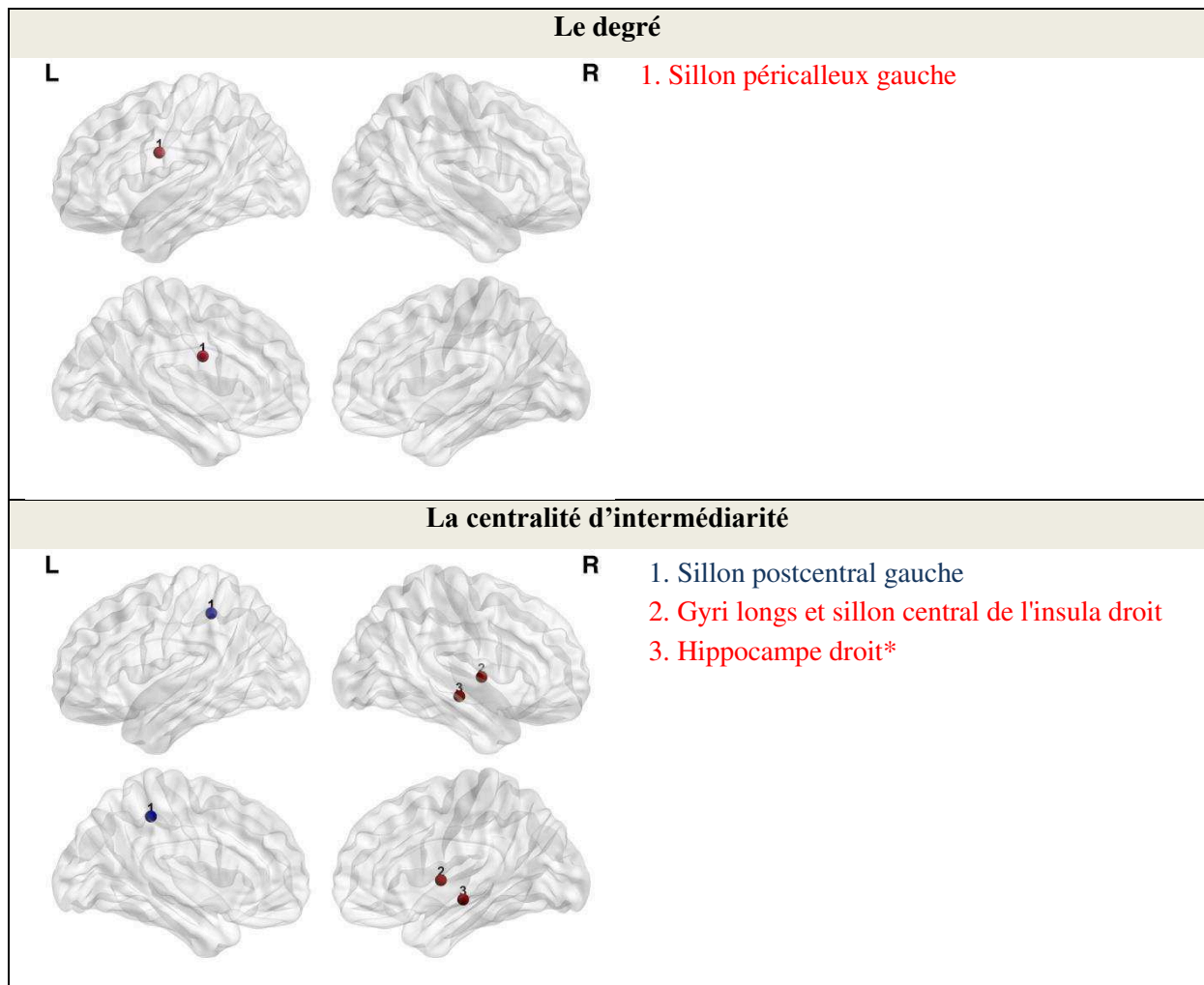


Figure 26. Les nœuds des PeRm dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des PeNRm à M0.

\* : le nœud qualifie de la correction de Bonferroni.

### 3.3. Relation de la variation du connectome structurel entre 2 évaluations et la réponse à l'AD des patients en EDC

#### Analyse du réseau neuronal

Il n'y a pas de différence significative de la variation des métriques des connexions neuronales entre les RP et NRp ni entre les Rm et NRm en prenant en compte de l'âge, du sexe, du tabagisme, du nombre d'épisodes dépressifs dans le passé et de la durée du traitement antérieur de l'AD.

### Analyse de graphe

Il n'y a pas de différence significative de la variation des mesures globales et locales entre les Répondeurs et Non-Répondeurs après la correction de Bonferroni.

Les Répondeurs ont tendance à avoir la variation du degré et de la centralité d'intermédiarité plus élevée et de l'efficacité locale plus faible que celles des Non-Répondeurs au sillon marginal (partie du sillon cingulaire) droit (Figure 50, [Annexe 3](#)). La variation du degré des Répondeurs est plus élevée que celle des Non-Répondeurs au niveau du lobe temporo-occipital.

Il n'y a pas de différence significative de la variation des mesures globales et locales entre les PeRm et PeNRm après la correction de Bonferroni. La tendance est moins marquée dans cette comparaison (Figure 51, [Annexe 3](#)). La différence se situe en majorité dans le lobe temporo-occipital. Parmi ces nœuds, les PeRm ont la variation de la centralité d'intermédiarité plus élevée à la partie antérieure du gyrus et sillon cingulaire moyen gauche et plus faible à hippocampe droit que celles des PeNRm.

# DISCUSSION

## 1. Résumé du résultat

En recherchant une relation du connectome structurel à l'inclusion des patients et leur antécédent de dépression, on a trouvé que :

- La FA des PaAD est plus élevée que celle des PsAD et des Contrôles. La  $\bar{D}$  et  $D_{\perp}$  des PaAD sont plus faibles que celles des PsAD. Aucune différence entre des PsAD et des Contrôles.
- La FA des PaEDC est plus faible que celle des PsEDC et des Contrôles. La  $\bar{D}$  et  $D_{\perp}$  des PaEDC sont plus élevées que celles des Contrôles, dans les connexions plutôt postéro-inférieur gauche. Aucune différence entre des PsEDC et des Contrôles.
- Nombre d'EDC antérieur n'est pas corrélé avec le connectome structurel actuel des patients.
- La durée d'utilisation antérieure de l'AD est corrélée positivement avec la FA et corrélée négativement avec la  $D_{\perp}$  actuelle des patients.
- Le degré du gyrus temporal moyen gauche des Contrôles et des PaAD est plus élevé que celui des PsAD. Le degré de cette région des Contrôles est aussi plus élevé que celui des PaEDC et des PsEDC.

Il n'y a pas de différence du réseau neuronal entre les patients et les Contrôles à M0 et à M3 en tenant en compte de leurs caractéristiques et antécédent. La topographie locale a tendance à différencier mais le test n'est pas significatif après la correction de Bonferroni.

L'évolution symptomatique clinique ne lie pas l'évolution du connectome structurel en 3 mois. En cherchant une relation de la modification du connectome structurel après 3 mois de traitement et l'antécédent dépressif et les caractéristiques des patients, on a trouvé que :

- La durée d'utilisation antérieure de l'AD est corrélée négativement à l'évolution de la  $D_{//}$  et la  $\bar{D}$  des patients après 3 mois de traitement. Le nombre d'EDC antérieur n'est pas corrélé avec l'évolution du connectome structurel des patients.

- En tenant en compte d'autres covariables, l'âge est corrélé négativement avec la variation de la  $D_{//}$  entre 2 évaluations dans les connexions fronto-pariétales et entre lobe frontal et les noyaux gris centraux.

- Les fumeurs ont l'évolution de la FA et de la densité de fibres nerveuses entre 2 évaluations plus faible que celles de non-fumeurs.

Dans la recherche une relation entre la réponse à l'AD et le connectome structurel, on a constaté que :

- Il n'y a pas de différence du réseau neuronal entre les Rp, les NRp et les C ; ni entre les PeRm, les PeNRm et les C à M0 et à M3.

- La centralité d'intermédiarité des PeRm est plus élevée que celle des PeNRm à l'hippocampe droit à M0.

- Les évolutions du connectome structurel des Rp et des NRp ne sont pas différées.

- Les évolutions du connectome structurel des PeRm et des PeNRm ne sont pas différées.

## 2. Signification du résultat

### Anisotropie du réseau neuronal des patients en EDC

Cette étude a trouvé que les PaAD ont la FA plus élevée que les C et les PsAD, il est accompagné d'une diminution de la  $\bar{D}$  et de la  $D_{\perp}$ . Contrairement, les PaEDC ont la FA plus faible que les C et les PsEDC en accompagnant une augmentation de la  $\bar{D}$  et de la  $D_{\perp}$ . Comme la diffusivité axiale  $D_{//}$  n'a pas marqué une différence significative entre les patients en EDC et les sujets sains, la modification de la FA pourrait être due au changement de la diffusivité radiale  $D_{\perp}$ . Selon ce qu'on a montré avant, la FA est sensible à l'intégrité microstructurelle (Figure 4), elle très est sensible aux caractéristiques tissulaires neuronales : la myélinisation, le diamètre des axones, la densité des fibres et l'organisation des fibres. Dans cette étude, le nombre de fibres nerveuses de chaque connexion n'est pas différent entre les groupes et il n'y a aucune modification de la morphologie macroscopique cérébrale observée, l'antécédent de la dépression et de l'antidépresseur pourraient donc lier à la modification de la FA par l'intermédiaire de la variation de la myélinisation des connexions neuronales.

La diminution de l'épaisseur de la gaine de myéline des connexions cérébrales des patients déprimés a été notée dans l'étude d'autopsie<sup>139</sup> ou l'étude d'imagerie quantitative<sup>140</sup> en comparant aux sujets sains. Cette diminution de l'épaisseur de la gaine de myéline a été trouvée par tout du cerveau, en particulier dans la substance blanche profonde, aux noyaux accumbens et à la région préfrontale latérale. La causalité de la relation entre la modification de la gaine de myéline et la dépression n'est pas encore confirmée. Pourtant, chez des patients déprimés, on a trouvé des anomalies dans la fonction de l'oligodendrocyte, qui joue le rôle de myélinisation axonale, et ces anomalies sont dues probablement aux raisons génétiques<sup>141,142</sup>.

Quant à l'augmentation de l'anisotropie suite à utilisation de l'AD à long terme, cela pourrait être lié au facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). Le BDNF est un facteur de croissance bien étudié qui sert de nombreuses fonctions essentielles dans le système nerveux central. Une de ses actions importantes est la promotion de la myélinisation du système nerveux central par un effet direct sur les oligodendrocytes<sup>143,144</sup>. En outre, l'AD a augmenté les activités BDNF et son expression n'apparaît qu'après un traitement de longue durée avec l'AD<sup>38,145</sup>. Par conséquent, un traitement à long terme avec l'AD pourrait augmenter la myélinisation de la fibre nerveuse, ce qui explique l'augmentation la FA des connexions cérébrales du patient avec l'antécédent d'utilisation de l'AD.

En analysant les affections du TTT antérieur de l'AD et ancien épisode dépressif sur le connectome structurel actuel des patients en cour d'EDC, on a trouvé que les PaAD ont la FA plus élevée que les contrôles et les PsAD. On a aussi trouvé les connexions dont la FA augmente avec la durée d'utilisation de l'AD dans le passé. Ces connexions ne sont pas toutes identiques aux connexions dont la FA des PaAD est plus élevée que les contrôles ou les PsAD. Il se peut que les patients qui ont utilisé de l'AD de longue durée ne soient pas nombreux, lorsqu'on a moyenné leur valeur de la FA pour les tests statistiques, son augmentation est devenue négligeable ;

On a constaté dans cette étude qu'à l'inclusion et à 3 mois, les patients en EDC n'ont pas de différence significative de l'anisotropie des connexions cérébrales aux sujets sains en prenant en compte leur antécédent de dépression et leurs caractéristiques. Ça signifie qu'un patient de premier épisode n'ayant jamais utilisé de l'AD ne présente pas encore d'anomalie structurelle de ses connexions neuronales. La diminution de l'anisotropie n'apparaît qu'après un certain temps et elle pourrait être corrigée par l'antidépresseur. Ces conclusions sont d'accord avec le résultat des études de l'IRM de diffusion précédente<sup>113,114</sup> malgré la nuance de méthodologie. Les résultats de ces études favorisent l'hypothèse que la connectivité

structurelle des patients en EDC est plus faible que celle des sujets sains. Pourtant, l'information sur l'antécédent de la dépression et de l'utilisation de l'AD de leur échantillon n'a pas été exploitée, ces études ne donc peuvent pas distinguer si la diminution de l'anisotropie des patients est due à l'épisode actuel ou à ceux d'avant ? Cette ambiguïté trouve réponse par le résultat de notre étude : c'est bien que l'antécédent de la dépression lie à la diminution de l'anisotropie cérébrale.

Une modification du réseau neuronal a été notée après 8 séances d'électro-convulsivothérapies des patients en EDC du premier épisode et naïfs de l'AD<sup>146</sup> dans une étude de la diffusion de type tractographie. Pourtant, faute de comparaison aux sujets sains, l'information sur cette modification de connexion manque de détail : elle pourrait être une normalisation ou une réorganisation. Dans cette étude, il n'y a pas de différence significative de l'anisotropie des connexions cérébrales entre les patients en EDC et les sujets sains avant et après 3 mois de traitements avec venlafaxine.

Des études fonctionnelles et volumétriques ont identifié des anomalies dans la fonction et le volume cérébral des patients déprimés. Et ces anomalies sont modifiés après les traitements de la dépression (cf. [Introduction 2.4.](#)). Pourtant, les études de l'IRM fonctionnelle sur la prédiction de la réponse à l'AD ne donnent pas de résultat significatif. L'étude de l'IRM fonctionnelle au repos a effectué des analyses à baseline et à post-traitement chez 14 patients déprimés traités par escitalopram pendant 8 semaines<sup>147</sup>. Cette étude a évalué la modification de l'homogénéité régionale fronto-limbique en utilisant le signal BOLD au repos. Bien que des changements dans l'homogénéité régionale aient été démontrés, il n'y avait pas de différences de base significatives entre les 9 patients en rémission et les 5 autres. Une autre étude d'IRM fonctionnelle avec stimulation<sup>148</sup> a trouvé le même résultat. Le test Stroop Colour and Word a été utilisé dans cette étude en tant que tâche cognitive pour l'imagerie fonctionnelle avant et après 6 semaines de traitement au citalopram ou à la réboxétine chez 20 patients atteints de l'EDC, dont 10 seraient en rémission. Aucune différence significative dans le signal régional BOLD n'a été observée entre les patients en rémission et les patients en non-émission avant ou après le traitement de l'AD. De même, l'activité cérébrale lors de la visualisation d'images représentant des expressions faciales tristes a été étudiée avec l'IRM fonctionnelles de 19 patients déprimés avant et après ayant été traités avec de la fluoxétine pendant 8 semaines. Le résultat de cette étude ne trouve pas de différence significative en imagerie entre 8 patients en rémission et 11 autres en non-rémission<sup>149</sup>.

En imagerie structurelle, les résultats sur la réponse à l'AD de la dépression sont divers. Une corrélation entre la taille de l'hippocampe et la rémission clinique a également été démontrée chez 46 patients déprimés traités avec diverses classes d'AD (ISRS, IRSN, mirtazapine, bupropion) pendant 8 semaines avec un taux de rémission de 30%. Les auteurs ont analysé séparément les volumes régionaux d'hippocampe et ont trouvé chez les patients en rémission une taille considérablement plus grande du corps et de la queue de l'hippocampe, mais pas de la tête de l'hippocampe<sup>150</sup>. Un essai clinique sur la dépression tardive (late-life depression) a inclus 158 patients qui ont suivi 12 semaines de traitement avec sertraline et il a trouvé que le petit volume hippocampe à baseline est associé à la non-rémission de la dépression<sup>151</sup>. Contrairement aux études mentionnées au-dessus, la taille globale de l'hippocampe n'était pas associée à la réponse au traitement de l'AD. Pourtant, lorsque les groupes de patients étaient analysés séparément selon le sexe, les femmes en rémission présentaient des volumes d'hippocampe droit significativement plus élevés que les femmes en non-rémission après 8 semaines de traitement avec fluoxétine<sup>152</sup>.

Une étude de diffusion de type tractographie a comparé la FA des patients en rémission et les siennes pendant la dépression<sup>153</sup>. Elle a trouvé que ces patients ont une modification de la FA au niveau du cingulum et cette modification est corrélée avec la diminution de la dépression après 6 mois en moyenne de traitement avec l'AD. Malgré le faible effectif (15 patients) et le manque de comparaison avec les sujets sains, cette étude suggère que la modification de l'anisotropie cérébrale ne pourrait être détectée probablement qu'à partir du 6<sup>ème</sup> mois d'utilisation de l'AD.

Dans notre étude, les répondeurs, les non-répondeurs à l'AD et les sujets sains n'ont pas de différence anisotropique à l'inclusion et à 3 mois du traitement en prenant en compte leur antécédent et leur caractéristique. Cette conclusion est cohérente avec notre résultat ci-dessus : le changement de l'anisotropie des connexions cérébrales de la dépression n'apparaît pas tout de suite au premier épisode, il faut un exposé à long terme. Il ajoute dans la conclusion que ce changement structurel n'est pas sélectif, il est pareil pour les répondeurs et les non-répondeurs.

En analysant la corrélation de l'antécédent, des caractéristiques des patients et l'évolution de l'anisotropie entre l'inclusion et à M3, on a trouvé que l'évolution clinique n'est pas liée à l'évolution anisotropique cérébrale. La sévérité de la dépression des patients diminue significativement après 3 mois de traitement (HDRS = 26,49 à l'inclusion vs 7,29 à M3 ; p-value = 3,779e-16 ; Tableau 3), l'anisotropie des connexions n'est au contraire pas



modifié pendant ces 3 mois, en comparant avec les sujets sains. Ce résultat n'est pas en accord avec l'étude ultérieure<sup>153</sup>, cette différence est due peut-être à une durée de suivi différente des 2 études (3mois vs 6 mois). Par contre, notre étude a trouvé que la modification de la diffusivité axiale ( $\Delta_{M3-M0}D_{//}$ ) est corrélée négativement avec la durée d'utilisation antérieure de l'AD et l'âge des patients. Il faut noter aussi que les propriétés de l'anisotropie des patients ne sont pas différentes de ceux de sujets sains à l'inclusion et à M3 : cette modification de la diffusivité axiale doit varier autour de la valeur normale. Cette modification de la diffusivité axiale liée au âge a été observée chez les sujets sains<sup>154</sup> et pourrait être due à la dégénération axonale<sup>28</sup> ou à la perturbation du microstructure neuronal<sup>154</sup>. Il est pourtant intéressant que la majorité des connexions dont la  $\Delta_{M3-M0}D_{//}$  corrélée négativement avec l'âge relie le cortex fronto-pariétal ipsilatéral et le cortex frontal avec les noyaux gris centraux gauches ; aucune connexion entre le cortex frontal et les noyaux gris centraux droits n'est significative (Figure 23). Les anomalies fonctionnelles des connexions fronto-pariétal exprimées par la distractibilité ont été trouvées chez les personnes âgées<sup>155</sup>. Quant aux connexions entre le cortex frontal et les noyaux gris centraux, leur perturbation est plus pathogénique, elle est liée à l'apathie des patients<sup>156</sup>.

Plus intéressant encore, l'évolution entre 2 évaluations de la FA ( $\Delta_{M3-M0}FA$ ) et la densité des fibres ( $\Delta_{M3-M0}Dens$ ) est corrélée négative avec l'état de tabagisme de patients déprimés : les patients fumeurs ont la  $\Delta_{M3-M0}FA$  et la  $\Delta_{M3-M0}Dens$  plus faible que ceux qui ne fument pas. Dans la littérature, on sait que le tabagisme augmente la connectivité fonctionnelle et diminue le nombre de fibres nerveuses<sup>157</sup> du cerveau mûr. Les tabagismes ont aussi la FA dans l'hippocampe et la mémoire immédiate plus faible que celles des non-fumeurs. L'altération de la FA est également observée chez les tabagismes avec le trouble déficit de l'attention hyperactivité<sup>158</sup>, la schizophrénie<sup>159,160</sup>, le syndrome clinique isolé<sup>161</sup>. L'évolution de l'intégrité de la substance blanche plus faible chez les patients tabagismes déprimés est observée la première fois dans cette étude selon notre connaissance. Les résultats de cette étude sur la relation de l'évolution anisotropique et les caractéristiques des patients déprimés confirment la littérature et permettent d'identifier le réseau neuronal affecté par ces éléments chez des patients déprimés.

### Analyse de graphe

En recherchant la liaison entre antécédent et la topographie neuronale des patients, il n'y a pas de différence significative au niveau global (la densité ; l'efficacité globale et l'indice du réseau petit monde du réseau - Small-world index). Par contre, au niveau local, on voit que le degré des nœuds des PaAD est plus élevé que ceux des PsAD et des sujets sains, il se peut que l'augmentation de la FA des PaAD accompagne en augmentation le degré et l'efficacité locale des nœuds. Or, ces nœuds ne sont pas retenus après la correction de Bonferroni sauf le gyrus temporal moyen gauche. Son degré des sujets sains et des PaAD est plus élevé que celui des PsAD. Dans le même argument, la diminution de la FA chez les PaEDC pourrait être liée à la diminution du degré et de l'efficacité locale des PaEDC en les comparant aux sujets sains. Seulement le degré du gyrus temporal moyen gauche des PaEDC est plus faible que celui des sujets sains après la correction de la comparaison multiple de Bonferroni. Ce n'est pas une région phare dans la recherche de l'EDC, elle a pourtant montré une relation avec ce trouble psychiatrique. La connectivité fonctionnelle entre le noyau caudé et le gyrus temporal moyen est corrélé négativement avec la sévérité de l'anhédonie des patients en EDC<sup>82</sup>. Les patients en EDC sont caractérisés par une réduction de la connectivité fonctionnelle entre l'insula antérieure et le gyrus temporal moyen et cette connectivité est corrélée avec l'inventaire de dépression de Beck, la sous-échelle d'anhédonie<sup>162</sup>. En comparant aux sujets sains, les patients en EDC ont relevés une réduction de la locale efficacité et une anomalie dans la centralité du gyrus temporal moyen dans l'analyse de graphe d'une étude d'imagerie de diffusion<sup>123</sup>. Cette étude a aussi trouvé d'autres résultats significatifs ; pourtant, elle a utilisé les tenseurs de faibles directions (25 directions) sur une machine d'IRM de 1,5 Tesla. Cette limitation de la technique pénalise l'exactitude du résultat. Le volume<sup>163</sup> et la connectivité fonctionnelle<sup>164</sup> du gyrus temporal moyen sont aussi diminués chez les patients avec le trouble d'anxiété. Le gyrus temporal moyen est impliqué dans les processus cognitifs, y compris la mémoire sémantique, le langage, la perception visuelle et l'intégration sensorielle en communiquant à l'hippocampe, l'insula, le précunéus,... Le résultat sur la diminution de connexions au gyrus temporal moyen, lié aux anciens épisodes de la dépression dans notre étude, supporte le rôle important de cette région dans la dépression qui a été trouvé dans les études fonctionnelles et structurelles avant. Notre étude ajoute à la première fois qu'une utilisation de l'AD pourrait faire augmenter les connexions à cette région.

En tenant compte des antécédents et des caractéristiques, la topographie locale des patients en EDC diffère de celle des sujets sains au gyrus lingual à l'inclusion: cette région est moins centrée dans le réseau neuronal des patients en EDC (la centralité d'intermédiarité diminue) mais les connexions de ses voisinages augmentent (l'efficacité locale plus élevée que les sujets sains) (Figure 31). Cette différence persiste jusqu'à la deuxième évaluation à 3 mois en ajoutant une différence du degré de nœud (Figure 32). Pourtant, ces différences ne passent pas la correction de Bonferroni. Dans le cerveau, le gyrus lingual se situe à la face interne du lobe occipital, derrière les hippocampes. Des études d'imagerie structurale et fonctionnelle antérieures ont suggéré que le volume gyrus lingual élevé est associé à une meilleure fluidité idéationnelle chez les personnes de faible quotient intellectuel<sup>165</sup> et que l'activation du gyrus lingual gauche est associée à de meilleures performances dans le traitement de la relation sémantique<sup>166</sup>. Plus précisément, la recherche montre systématiquement que le gyrus lingual est associé à la mémoire visuelle<sup>167</sup>, à l'imagerie de couleur vive<sup>168</sup>, et à l'imagerie du mouvement<sup>169</sup>. Une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur et le gyrus lingual a été trouvée chez les patients d'Alzheimer avec la dépression<sup>170</sup>. La surface du gyrus lingual est aussi associée à la sévérité de l'anxiété-dépression<sup>171</sup> et un volume du gyrus lingual élevé pourrait prédire une meilleure réponse à l'AD des patients en EDC<sup>172</sup>. Les résultats sur la modification de la topographie au gyrus lingual dans notre étude ne sont pas significatifs après la correction de comparaison multiple de Bonferroni mais cohérent avec les résultats des études fonctionnelles et volumétriques mentionnées ci-dessus. Pourtant, dans notre étude, la topographie des connexions du gyrus lingual ne lie pas la réponse au traitement de l'AD.

En étudiant la relation de la topographie locale et la réponse à l'AD des patients en EDC, on a trouvé que les PeRm ont la centralité d'intermédiarité significativement plus élevée à l'hippocampe droit que celle des PeNRm à l'inclusion (Figure 26). Or, les résultats de PeRm vs Contrôles et PeNRm vs Contrôles ne sont pas significatifs. En plus, ces groupes de patients et Contrôles ne montrent plus de différence significative à la deuxième évaluation à M3. Ça signifie que : (1) avant le traitement, les patients en EDC qui seraient en rémission à 3 mois ont la centralité d'intermédiarité de l'hippocampe droit plus élevée que celle des patients ne répondront pas au traitement ; (2) l'AD modifie la topographie des connexions des PeRm et aussi des PeNRm.

L'hippocampe est une région cérébrale qui attire beaucoup d'attention dans les études volumétriques des patients en EDC (cf. [Introduction 2.4.](#)). Leur volume de l'hippocampe est plus petit que celui de sujets sains<sup>92,93</sup> et un volume plus petit est lié à l'intention suicidaire<sup>94</sup> et aussi à la réponse aux traitements de la dépression<sup>95</sup>. Dans les études d'imagerie fonctionnelle, on a observé des activités anormales au niveau de l'hippocampe<sup>173</sup> et la centralité d'intermédiarité de cette région calculée sur le connectome fonctionnel est corrélée avec la sévérité de la dépression<sup>89</sup> des patients en EDC. Notre étude n'a pas trouvé de différence de la topographie structurelle des patients en EDC et celle des sujets sains ; mais on a noté une corrélation négative de l'évolution de la sévérité des patients et l'évolution de l'efficacité locale, et une corrélation négative de l'évolution de la sévérité des patients et l'évolution de la centralité d'intermédiarité de l'hippocampe droit (Figure 33). Ces résultats ne passent pas la correction de Bonferroni mais sont corrélés avec les résultats sur la réponse de l'AD (Figure 26) et contribuent à la connaissance de la dépression.

### **3. Points positifs de l'étude**

La substance blanche étudiée en IRM de diffusion a été abordée par 2 principales méthodes : par la tractographie des fibres nerveuses ou par l'analyse basée sur voxel (y compris la statistique spatiale basée sur les faisceaux : Tracts-based spatial statistics –TBSS). Le résultat de ce dernier est des voxels significatifs qui sont repérables sur l'image du cerveau. Bien qu'avec cette méthode on peut identifier la localisation exacte des zones anormales, elle a pourtant des limites. Comme on l'a mentionné avant (cf. [Introduction 1.1.](#)), chez l'adulte, le diamètre d'un axone myélinisé est de 1 à 17 $\mu$ m, et d'une surface de 1  $\mu$ m<sup>2</sup>, il y a des milliers d'axones traversants<sup>8</sup>. Ces fibres nerveuses dans chaque volume millimétrique pourraient être parallèles, divergentes, croisées, embrassées, courbées<sup>9</sup> (Figure 3) et elles ont même allure de la diffusion sur l'image d'IRM. La distinction de ces faisceaux est impossible en ne regardant qu'un groupe de voxels. La conclusion d'anomalie d'un faisceau basée sur les résultats des régions de l'intérêt serait donc hâtive tant que l'orientation des faisceaux n'est pas confirmée. L'étude du réseau neuronal par le connectome structurel pourrait résoudre ce problème : on identifie les fibres nerveuses anormales avec les régions qu'ils relient.

Les propriétés de l'anisotropie sont des éléments principaux dans l'analyse de la diffusion. Elles sont calculées sur les mesures de la séquence de DTI et peuvent donc varier en fonction du nombre de directions du tenseur<sup>121</sup>. Pour améliorer l'exactitude et la précision

de l'estimation du tenseur de diffusion, plus de 6 images pondérées en diffusion peuvent être acquises selon 6 directions non colinéaires et un minimum de 30 directions est demandé afin de fournir une résolution adéquate pour estimer les propriétés de l'anisotropie<sup>122</sup>. La majorité des études de diffusion sur la dépression utilise les tenseurs de faible direction (cf. [Introduction 2.4.](#)) qui pourraient limiter l'exactitude de leurs résultats.

Malgré une perte de données à la deuxième évaluation due à plusieurs causes, la population de patients à M3 reste suffisante pour garantir la puissance du résultat : (1) le nombre de patients (ils sont 56 à l'inclusion et 37 à M3) est en moyenne en comparant aux échantillons des études précédentes (Tableau 1) ; (2) les caractéristiques des patients ne sont pas différentes aux sujets sains à 2 évaluations (Tableau 2, Tableau 3); (3) la moyenne de la taille d'effet Cohen's d de l'étude est autour de 0,5. En plus, nous avons évité tous les biais pour le test statistique en effectuant: (1) le contrôle des facteurs qui pourraient affecter le résultat (l'antécédent et les caractéristique des participants) ; (2) la correction des comparaisons multiples par la méthode de NBS<sup>137</sup> ou de Bonféroni<sup>138</sup>.

Tous les patients dans notre étude sont naïfs de traitement anti dépresseur, ou n'ont pas reçu de l'antidépresseur depuis un mois. Ils ont tous besoin de traitement de l'AD monothérapie et ont reçu la même molécule (venlafaxine) pour leur dépression pendant leur participe à l'étude. Tous ces critères ont pour objectif de rassurer l'homogénéité des patients et de renforcer la puissance les analyses.

#### **4. Limitation et Perspectives de l'étude**

Cette étude donne un portrait global sur la relation entre la dépression, l'antidépresseur et le connectome structurel. Devant ce grand ensemble de résultats, une analyse plus approfondie dans chaque région cérébrale va disperser la vision et fragmenter le résultat. Pourtant, l'information plus détaillée des régions concernées est nécessaire et indispensable dans la connaissance de la dépression. Il est donc recommandé aux futures études de développer ce résultat en associant éventuellement plusieurs modalités d'imagerie (la diffusion, le volumétrie,...).

Le résultat a montré que l'AD a l'affection à long terme sur les connexions cérébrales. Pourtant, cette affection pourrait être différente selon des classements ou des molécules de l'AD<sup>44</sup>. Cette information n'a malheureusement pas pu être exploitée dans cette étude pour la

raison de faible effectif. Il y a seulement quelques patients qui avaient utilisé le même antidépresseur dans leur antécédent, l'analyse stratifiée dans ce cas-là va réduire la puissance du résultat. Dans le même argument, la similarité du connectome structurel entre patients vs sujets sains ou entre les patients à M3 (Rp vs NRp,...) pourrait être due au temps trop court pour la plasticité comme mentionné avant, elle pourrait être aussi due à la molécule étudiée (venlafaxine). Des répliques d'études ultérieures sur d'autres molécules de l'antidépresseur sont attendues.

Notre étude a trouvé que la dépression et l'antidépresseur affectent à long terme le connectome structurel cérébral. La durée pour que cette modification soit significative n'est pourtant pas encore identifiée. Une étude antérieure a suivi les patients au moins 6 mois<sup>153</sup> et a trouvé que ces patients ont la modification de la FA corrélée avec la diminution de la dépression. Dans notre étude, la modification de l'anisotropie n'est pas corrélée avec l'évolution de la sévérité des patients en 3 mois. Une étude de suivi à longue durée, au moins 6 mois, est nécessaire afin d'identifier le temps nécessaire pour que les affections de l'AD et la dépression sur le connectome structurel cérébral soient détectables.

Dans le connectome structurel, les propriétés de la diffusion sont calculées au long de la fibre. On peut donc identifier les fibres anomalies d'un faisceau, à partir desquelles on pourrait localiser un circuit altéré des connexions cérébrales d'une maladie. C'est un avantage de cette méthode, mais elle a pourtant une pénombre : on ne pourrait pas déterminer si cette anomalie soit diffuse ou locale sur la fibre nerveuse. Des études plus approfondies sur ces faisceaux renseigneront davantage d'informations sur la dépression.



# CONCLUSION

Sous la pression de la vie contemporaine, la dépression devient de plus en plus fréquente dans le monde entier. Parmi les troubles dépressifs, l'épisode dépressif caractérisé est la plus fréquente. Elle est prévue pour devenir la deuxième cause de décès et d'invalidité dans le monde en 2020 et ces souffrances individuelles répandues pourraient causer un gigantesque dégât pour l'économie national et mondial. Elle fait donc la maladie la plus étudiée dans le groupe des dépressions. En imagerie fonctionnelle, des activations cérébrales et des circuits neuronaux fonctionnels anormaux ont été observées chez les patients en EDC. Ces patients ont été trouvés avoir une réduction de la substance grise cérébrale, en particulier à hippocampe en imagerie structurale de volumétrie. Pourtant, le pattern des connexions cérébrales des patients en EDC en imagerie de diffusion est peu connu et incomplet. Par ailleurs, le connectome structurel construit à partir des images de tenseur de diffusion est une nouvelle méthode de « dissection virtuelle » des fibres nerveuses et pourrait renseigner de façon pertinente des modifications des circuits neuronaux. Nous avons donc étudié les connexions structurelles des patients en EDC en utilisant cette nouvelle approche.

L'objectif de cette étude est d'étudier la relation de la dépression, de l'antidépresseur et le connectome structurel des patients en EDC en IRM de diffusion par la tractographie. A travers cette étude, nous avons trouvé que les patients en EDC qui avaient eu de l'EDC dans leur antécédent ont l'anisotropie plus faible que ceux qui ne l'avaient jamais eu. Cette réduction de l'anisotropie ne s'accumule pas avec le nombre de l'épisode de dépression. Contrairement, une consommation de l'AD dans le passé des patients en EDC pourrait faire augmenter l'anisotropie des connexions cérébrales et l'augmentation de l'anisotropie est corrélée avec leur durée d'utilisation de l'AD. En ajoutant les caractéristiques des patients et les 2 affections opposées de l'ancien usage de l'AD et de l'ancien épisode de dépression dans le modèle statistique, les patients en EDC n'a pas de différence significative du connectome structurel au sujets sains à l'inclusion et à 3 mois de traitement avec l'AD venlafaxine. Les patients répondants à venlafaxine à 3 mois du traitement n'ont pas non plus de différence du connectome structurel à ceux qui ne répondent à venlafaxine à l'inclusion et à 3 mois de traitement. La topographie neuronale des groupes de patients semble avoir tendance à se différencier mais elle ne qualifie pas de correction de comparaison multiple. L'évolution clinique des patients traduite par la note de HDRS pendant le suivi de 3 mois n'accompagne pas l'évolution de l'anisotropie cérébrale.

En conclusion, les résultats de cette étude donnent une vision globale du connectome structurel de l'épisode dépressif caractérisé. Ils permettent d'identifier les affections à court terme et à long terme de la dépression et de l'antidépresseur sur le réseau neuronal. Ces résultats manquent pourtant des analyses détaillées dans chaque région cérébrale. Nous espérons qu'une recherche ultérieure plus approfondie pourrait compléter ces informations et, ensemble avec les résultats de notre étude, contribuer à mieux connaître la dépression.

# REFERENCE

1. Catani M, Thiebaut de Schotten M, Slater D, Dell'Acqua F. Connectomic approaches before the connectome. *NeuroImage*. 2013;80:2-13. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.109
2. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput Biol*. 2005;1(4):e42. doi:10.1371/journal.pcbi.0010042
3. Hagmann P. From diffusion MRI to brain connectomics. 2005. [http://biblion.epfl.ch/EPFL/theses/2005/3230/EPFL\\_TH3230.pdf](http://biblion.epfl.ch/EPFL/theses/2005/3230/EPFL_TH3230.pdf). Accessed February 4, 2015.
4. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994;103(3):247-254.
5. IRM du tenseur de diffusion et anisotropie. IMAIOS. <https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/irm-diffusion-tenseur/tenseur-diffusion>. Accessed December 11, 2017.
6. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-267.
7. Wiegell MR, Larsson HB, Wedeen VJ. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology*. 2000;217(3):897-903.
8. Edgar JM, Griffiths IR. Chapter 7 - White Matter Structure: A Microscopist's View. In: *Diffusion MRI (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2014:127-153. doi:10.1016/B978-0-12-396460-1.00007-X
9. Jbabdi S, Johansen-Berg H. Tractography: Where Do We Go from Here? *Brain Connect*. 2011;1(3):169-183. doi:10.1089/brain.2011.0033
10. Savadjiev P, Campbell JSW, Descoteaux M, Deriche R, Pike GB, Siddiqi K. Labeling of ambiguous subvoxel fibre bundle configurations in high angular resolution diffusion MRI. *NeuroImage*. 2008;41(1):58-68. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.01.028
11. Tuch, D.S., Weisskoff, R.M., Belliveau, J. W., Wedeen, V. J. High angular resolution diffusion imaging of the human brain. In: Philadelphia; 1999:321. <http://cds.ismrm.org/ismrm-1999/PDF2/321.pdf>. Accessed March 13, 2017.
12. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng W-YI, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2005;54(6):1377-1386. doi:10.1002/mrm.20642
13. Johansen-Berg H, Behrens TEJ, eds. *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to in-Vivo Neuroanatomy*. 2nd ed. London, UK ; Waltham, MA: Elsevier/Academic Press; 2014.
14. Descoteaux M, Deriche R, Knosche TR, Anwander A. Deterministic and Probabilistic Tractography Based on Complex Fibre Orientation Distributions. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(2):269-286. doi:10.1109/TMI.2008.2004424
15. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007;34(1):144-155. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.018

16. Lee J, Kim D-S. Divide et impera: Acceleration of DTI tractography using multi-GPU parallel processing. *Int J Imaging Syst Technol.* 2013;23(3):256-264. doi:10.1002/ima.22059
17. Xu M, Zhang X, Wang Y, et al. Probabilistic Brain Fiber Tractography on GPUs. In: 2012 IEEE 26th International Parallel and Distributed Processing Symposium Workshops PhD Forum. ; 2012:742-751. doi:10.1109/IPDPSW.2012.92
18. Alexanderson G. Euler and Königsberg's Bridges: A historical view. *Bull Am Math Soc.* 2006;43(4):567-573. doi:10.1090/S0273-0979-06-01130-X
19. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 1991;1(1):1-47.
20. Young MP. Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature.* 1992;358(6382):152-155. doi:10.1038/358152a0
21. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature.* 1998;393(6684):440-442. doi:10.1038/30918
22. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage.* 2010;52(3):1059-1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
23. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):186-198. doi:10.1038/nrn2575
24. Fornito A, Zalesky A, Bullmore ET. *Fundamentals of Brain Network Analysis.* Amsterdam ; Boston: Elsevier/Academic Press; 2016.
25. Bassett DS, Bullmore ET. Small-World Brain Networks Revisited. *The Neuroscientist.* 2017;23(5):499-516. doi:10.1177/1073858416667720
26. Alexander AL, Hurley SA, Samsonov AA, et al. Characterization of Cerebral White Matter Properties Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging Stains. *Brain Connect.* 2011;1(6):423-446. doi:10.1089/brain.2011.0071
27. Scholz J, Tomassini V, Johansen-Berg H. Chapter 14 - Individual Differences in White Matter Microstructure in the Healthy Brain. In: *Diffusion MRI (Second Edition).* San Diego: Academic Press; 2014:301-316. doi:10.1016/B978-0-12-396460-1.00014-7
28. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2007;4(3):316-329. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
29. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage.* 2002;17(3):1429-1436.
30. WHO | Depression. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Accessed March 29, 2016.
31. Beck F, GUIGNARD R., INPES. La dépression en France (2005-2010). *Santé Homme.* 2012;n° 421:43-45.
32. Inpes - Tentatives de suicide et pensées suicidaires en 2010. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2011/036.asp>. Accessed December 27, 2017.

33. World Health Organization. *Prévention du suicide: l'état d'urgence mondial*. Place of publication not identified: World Health Organization; 2015.
34. Asberg M, Thorén P, Träskman L, Bertilsson L, Ringberger V. "Serotonin depression"--a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*. 1976;191(4226):478-480.
35. Carlsson A, Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T. Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- $\alpha$ -ethyl-meta-tyramine. *Eur J Pharmacol*. 1969;5(4):357-366. doi:10.1016/0014-2999(69)90113-7
36. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):327-337.
37. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63-77. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.036
38. Lee B-H, Kim Y-K. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):231-235. doi:10.4306/pi.2010.7.4.231
39. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature. *PLOS Med*. 2005;2(12):e392. doi:10.1371/journal.pmed.0020392
40. Cowen PJ, Browning M. What has serotonin to do with depression? *World Psychiatry*. 2015;14(2):158-160. doi:10.1002/wps.20229
41. Publishing HH. What causes depression? *Harvard Health*. <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/what-causes-depression>. Accessed December 26, 2017.
42. American Psychiatric Association, ed. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publ; 2013.
43. Murray CJ, Lopez AD, Organization WH. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. 1996.
44. LE TRAITEMENT AD. BON USAGE DES MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DEPRESSIFS ET DES TROUBLES ANXIEUX DE L'ADULTE.
45. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:17-24. doi:10.4088/JCP.11096su1c.03
46. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, van Straten A. Interpersonal Psychotherapy for Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6):581-592. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10101411
47. M.D FNB, M.D MR, M.D TS. *Psychodynamic Treatment of Depression, Second Edition*. American Psychiatric Pub; 2016.
48. Practice Guidelines: APA Releases Guidelines on Treatment of Patients with Major Depressive Disorder - *American Family Physician*. <http://www.aafp.org/afp/2011/0515/p1219.html>. Accessed March 21, 2017.
49. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021

50. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):477-489. doi:10.4088/JCP.13r08815
51. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(4):543-551. doi:10.1038/npp.2012.237
52. Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1549-1560. doi:10.2147/NDT.S67477
53. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Chapter 18 - Deep brain stimulation for major depression. In: Lozano AM, Hallett M, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 116. Brain Stimulation. Elsevier; 2013:235-243. doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00018-8
54. Fovet T, Bubrovsky M, Poulet E. La stimulation du nerf vague (SNV). *Apport Neurosci À Psychiatr Clin*. 2014:141-57.
55. O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond. *Psychiatry Edgmont*. 2006;3(5):54-63.
56. Carreno FR, Frazer A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2017;14(3):716-727. doi:10.1007/s13311-017-0537-8
57. Su L, Cai Y, Xu Y, Dutt A, Shi S, Bramon E. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:321. doi:10.1186/s12888-014-0321-9
58. Li C-T, Su T-P, Wang S-J, Tu P-C, Hsieh J-C. Prefrontal glucose metabolism in medication-resistant major depression. *Br J Psychiatry*. 2015;206(4):316-323. doi:10.1192/bjp.bp.113.140434
59. Gregor Gryglewski, Rupert Lanzenberger, Georg S Kranz, Paul Cumming. Meta-Analysis of Molecular Imaging of Serotonin Transporters in Major Depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(7):1096-1103. doi:10.1038/jcbfm.2014.82
60. Heeger DJ, Ress D. WHAT DOES fMRI TELL US ABOUT NEURONAL ACTIVITY? *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(2):142-151. doi:10.1038/nrn730
61. Fu CHY, Williams SCR, Cleare AJ, et al. Attenuation of the Neural Response to Sad Faces in Major Depression by Antidepressant Treatment: A Prospective, Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(9):877-889. doi:10.1001/archpsyc.61.9.877
62. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(3):201-209. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.028
63. Zhong M, Wang X, Xiao J, et al. Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biol Psychol*. 2011;88(2-3):233-242. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.08.007
64. Peluso MAM, Glahn DC, Matsuo K, et al. Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res*. 2009;173(2):158-161. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.006



65. Chen C-H, Suckling J, Ooi C, et al. Functional Coupling of the Amygdala in Depressed Patients Treated with Antidepressant Medication. *Neuropsychopharmacology*. 2007;33(8):1909-1918. doi:10.1038/sj.npp.1301593
66. Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, et al. Reduced amygdala–prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(1):11-22. doi:10.1017/S1461145708008973
67. Matthews SC, Strigo IA, Simmons AN, Yang TT, Paulus MP. Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2008;111(1):13-20. doi:10.1016/j.jad.2008.05.022
68. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008;213(1-2):93-118. doi:10.1007/s00429-008-0189-x
69. Ongür D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol*. 2003;460(3):425-449. doi:10.1002/cne.10609
70. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2000;10(3):206-219.
71. Carballo A, Scheuerecker J, Meisenzahl E, et al. Functional connectivity of emotional processing in depression. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):272-279. doi:10.1016/j.jad.2011.06.021
72. Almeida JRC de, Versace A, Mechelli A, et al. Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):451-459. doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.024
73. Epstein J, Pan H, Kocsis JH, et al. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1784–1790.
74. Heller AS, Johnstone T, Shackman AJ, et al. Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(52):22445–22450.
75. Osuch EA, Bluhm RL, Williamson PC, Théberge J, Densmore M, Neufeld RWJ. Brain activation to favorite music in healthy controls and depressed patients: *NeuroReport*. 2009;20(13):1204-1208. doi:10.1097/WNR.0b013e32832f4da3
76. McCabe C, Cowen PJ, Harmer CJ. Neural representation of reward in recovered depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(4):667-677. doi:10.1007/s00213-009-1573-9
77. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, et al. Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Subjects with Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(6):702-710. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08081201
78. Smitha K, Akhil Raja K, Arun K, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*. 2017;30(4):305-317. doi:10.1177/1971400917697342
79. Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, Beckmann CF, Tendolkar I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:330-344. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.07.014

80. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):603-611. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0071
81. Connolly CG, Ho TC, Blom EH, et al. Resting-state functional connectivity of the amygdala and longitudinal changes in depression severity in adolescent depression. *J Affect Disord*. 2017;207:86-94. doi:10.1016/j.jad.2016.09.026
82. Yang X-H, Tian K, Wang D-F, et al. Anhedonia correlates with abnormal functional connectivity of the superior temporal gyrus and the caudate nucleus in patients with first-episode drug-naive major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017;218:284-290. doi:10.1016/j.jad.2017.04.053
83. Gudayol-Ferré E, Peró-Cebollero M, González-Garrido AA, Guàrdia-Olmos J. Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2015;9. doi:10.3389/fnhum.2015.00582
84. Kim K, Kim S-W, Myung W, et al. Reduced orbitofrontal-thalamic functional connectivity related to suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *Sci Rep*. 2017;7. doi:10.1038/s41598-017-15926-0
85. Du L, Zeng J, Liu H, et al. Fronto-limbic disconnection in depressed patients with suicidal ideation: A resting-state functional connectivity study. *J Affect Disord*. 2017;215:213-217. doi:10.1016/j.jad.2017.02.027
86. Zhang S, Chen J-M, Kuang L, et al. Association between abnormal default mode network activity and suicidality in depressed adolescents. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):337. doi:10.1186/s12888-016-1047-7
87. Zhang J, Wang J, Wu Q, et al. Disrupted Brain Connectivity Networks in Drug-Naive, First-Episode Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):334-342. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.018
88. Guo H, Cheng C, Cao X, Xiang J, Chen J, Zhang K. Resting-state functional connectivity abnormalities in first-onset unmedicated depression. *Neural Regen Res*. 2014;9(2):153-163. doi:10.4103/1673-5374.125344
89. Ye M, Yang T, Qing P, Lei X, Qiu J, Liu G. Changes of Functional Brain Networks in Major Depressive Disorder: A Graph Theoretical Analysis of Resting-State fMRI. *PLoS ONE*. 2015;10(9). doi:10.1371/journal.pone.0133775
90. Gao C, Wenhua L, Liu Y, et al. Decreased Subcortical and Increased Cortical Degree Centrality in a Nonclinical College Student Sample with Subclinical Depressive Symptoms: A Resting-State fMRI Study. *Front Hum Neurosci*. 2016;10. doi:10.3389/fnhum.2016.00617
91. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, et al. Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder: Meta-analysis and Comparison With Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):675-690. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.60
92. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):598-607.
93. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2009;34(1):41-54.

94. Colle R, Chupin M, Cury C, et al. Depressed suicide attempters have smaller hippocampus than depressed patients without suicide attempts. *J Psychiatr Res.* 2015;61:13-18. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.12.010
95. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):492-499.
96. Colle R, Segawa T, Chupin M, et al. Early life adversity is associated with a smaller hippocampus in male but not female depressed in-patients: a case-control study. *BMC Psychiatry.* 2017;17:71. doi:10.1186/s12888-017-1233-2
97. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, et al. Cellular Changes in the Postmortem Hippocampus in Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2004;56(9):640-650. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.022
98. Webb CA, Weber M, Mundy EA, Killgore WDS. Reduced gray matter volume in the anterior cingulate, orbitofrontal cortex and thalamus as a function of mild depressive symptoms: a voxel-based morphometric analysis. *Psychol Med.* 2014;44(13):2833-2843. doi:10.1017/S0033291714000348
99. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2004;161(1):99-108. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.99
100. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6):900-909. doi:10.1038/mp.2016.60
101. Singh MK, Kesler SR, Hosseini SMH, et al. Anomalous Gray Matter Structural Networks in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):777-785. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.005
102. Gong G, He Y, Chen ZJ, Evans AC. Convergence and divergence of thickness correlations with diffusion connections across the human cerebral cortex. *NeuroImage.* 2012;59(2):1239-1248. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.017
103. Ajilore O, Lamar M, Leow A, Zhang A, Yang S, Kumar A. Graph Theory Analysis of Cortical-Subcortical Networks in Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(2):195-206. doi:10.1016/j.jagp.2013.03.005
104. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2008;33(5):423-430.
105. Bensassi I, Lopez-Castroman J, Calati R, Courtet P. Hippocampal volume recovery after depression: Evidence from an elderly sample. *Eur Psychiatry.* 2017;41(Supplement):S170. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.01.2061
106. Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, Aldosary F, Blier P. A Prospective, Longitudinal Study of the Effect of Remission on Cortical Thickness and Hippocampal Volume in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(8). doi:10.1093/ijnp/pyv037

107. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*. 2006;31(4):1487-1505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
108. Wise T, Radua J, Nortje G, Cleare AJ, Young AH, Arnone D. Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016;79(4):293-302. doi:10.1016/j.biopsych.2015.03.004
109. Chen G, Hu X, Li L, et al. Disorganization of white matter architecture in major depressive disorder: a meta-analysis of diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics. *Sci Rep*. 2016;6. doi:10.1038/srep21825
110. LeWinn KZ, Connolly CG, Wu J, et al. White Matter Correlates of Adolescent Depression: Structural Evidence for Frontolimbic Disconnectivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(8):899-909.e7. doi:10.1016/j.jaac.2014.04.021
111. Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M. White matter lesions and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2014;56:56-64. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.05.005
112. Vasavada MM, Leaver AM, Espinoza RT, et al. Structural connectivity and response to ketamine therapy in major depression: A preliminary study. *J Affect Disord*. 2016;190:836-841. doi:10.1016/j.jad.2015.11.018
113. Korgaonkar MS, Fornito A, Williams LM, Grieve SM. Abnormal Structural Networks Characterize Major Depressive Disorder: A Connectome Analysis. *Biol Psychiatry*. 2014;76(7):567-574. doi:10.1016/j.biopsych.2014.02.018
114. Tymofiyeva O, Connolly CG, Ho TC, et al. DTI-based connectome analysis of adolescents with major depressive disorder reveals hypoconnectivity of the right caudate. *J Affect Disord*. 2017;207:18-25. doi:10.1016/j.jad.2016.09.013
115. Lu Y, Shen Z, Cheng Y, et al. Alternations of White Matter Structural Networks in First Episode Untreated Major Depressive Disorder with Short Duration. *Front Psychiatry*. 2017;8. doi:10.3389/fpsyt.2017.00205
116. Olvet DM, Delaparte L, Yeh F-C, et al. A COMPREHENSIVE EXAMINATION OF WHITE MATTER TRACTS AND CONNECTOMETRY IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: Research Article: White Matter FA and Connectometry in MDD. *Depress Anxiety*. 2016;33(1):56-65. doi:10.1002/da.22445
117. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):84-88. doi:10.1136/pgmj.2005.036665
118. Glisky EL. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: Riddle DR, ed. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3885/>. Accessed March 24, 2017.
119. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(2):823-828. doi:10.1073/pnas.1316909110
120. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The Effects of Tobacco Smoke and Nicotine on Cognition and the Brain. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):259-273. doi:10.1007/s11065-007-9035-9

121. Giannelli M, Cosottini M, Michelassi MC, et al. Dependence of brain DTI maps of fractional anisotropy and mean diffusivity on the number of diffusion weighting directions. *J Appl Clin Med Phys*. 2009;11(1):2927.
122. Jones DK. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study. *Magn Reson Med*. 2004;51(4):807-815. doi:10.1002/mrm.20033
123. Qin J, Wei M, Liu H, et al. Abnormal brain anatomical topological organization of the cognitive-emotional and the frontoparietal circuitry in major depressive disorder: Abnormal Brain Organization in Major MDD. *Magn Reson Med*. 2014;72(5):1397-1407. doi:10.1002/mrm.25036
124. Ajilore O, Lamar M, Kumar A. Association of brain network efficiency with aging, depression, and cognition. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2014;22(2):102-110. doi:10.1016/j.jagp.2013.10.004
125. Charlton RA, Leow A, GadElkarim J, et al. Brain connectivity in late-life depression and aging revealed by network analysis. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2015;23(6):642-650. doi:10.1016/j.jagp.2014.07.008
126. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*. 2016;125:1063-1078. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.019
127. Bhushan C, Haldar JP, Choi S, Joshi AA, Shattuck DW, Leahy RM. Co-registration and distortion correction of diffusion and anatomical images based on inverse contrast normalization. *NeuroImage*. 2015;115:269-280. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.050
128. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*. 2007;35(4):1459-1472. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.016
129. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions. In: *Proc. 18th Annual Meeting of the Intl. Soc. Mag. Reson. Med.(ISMRM)*. ; 2010:1670. [http://cds.ismrm.org/protected/10MProceedings/files/1670\\_4298.pdf](http://cds.ismrm.org/protected/10MProceedings/files/1670_4298.pdf). Accessed March 9, 2016.
130. Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*. 2012;62(3):1924-1938. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.005
131. Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. SIFT2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *NeuroImage*. 2015;119:338–351.
132. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*. 2010;53(1):1-15. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.010
133. Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. The effects of SIFT on the reproducibility and biological accuracy of the structural connectome. *NeuroImage*. 2015;104:253-265. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.10.004
134. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*. 2011;56(3):907-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.046

135. Corruble E. Dépression: concepts actuels. *L'Encéphale*. 2010;36:S104–S107.
136. Lecrubier Y. How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(s415):7–11.
137. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*. 2010;53(4):1197-1207. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.041
138. Dunn OJ. Multiple Comparisons among Means. *J Am Stat Assoc*. 1961;56(293):52-64. doi:10.1080/01621459.1961.10482090
139. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, Gearhart L, Viens CH, Hisley KC. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Res*. 2007;151(3):179-188. doi:10.1016/j.psychres.2006.12.019
140. Sacchet MD, Gotlib IH. Myelination of the brain in Major Depressive Disorder: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. *Sci Rep*. 2017;7(1):2200. doi:10.1038/s41598-017-02062-y
141. Aston C, Jiang L, Sokolov BP. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2005;10(3):309. doi:10.1038/sj.mp.4001565
142. Nave K-A, Ehrenreich H. Myelination and Oligodendrocyte Functions in Psychiatric Diseases. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(5):582-584. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.189
143. Xiao J, Wong AW, Willingham MM, van den Buuse M, Kilpatrick TJ, Murray SS. Brain-derived neurotrophic factor promotes central nervous system myelination via a direct effect upon oligodendrocytes. *Neurosignals*. 2010;18(3):186-202. doi:10.1159/000323170
144. Lundgaard I, Luzhynskaya A, Stockley JH, et al. Neuregulin and BDNF Induce a Switch to NMDA Receptor-Dependent Myelination by Oligodendrocytes. *PLoS Biol*. 2013;11(12). doi:10.1371/journal.pbio.1001743
145. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF — a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;102:72-79. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
146. Zeng J, Luo Q, Du L, et al. Reorganization of Anatomical Connectome following Electroconvulsive Therapy in Major Depressive Disorder. *Neural Plast*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/271674
147. Wang L, Li K, Zhang Q, et al. Short-term effects of escitalopram on regional brain function in first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder assessed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*. 2014;44(7):1417-1426. doi:10.1017/S0033291713002031
148. Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, et al. Differential effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on brain activity during a cognitive control task and neurofunctional prediction of treatment outcome in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2010;35(4):247-257. doi:10.1503/jpn.090081
149. Fu CHY, Mourao-Miranda J, Costafreda SG, et al. Pattern Classification of Sad Facial Processing: Toward the Development of Neurobiological Markers in Depression. *Biol Psychiatry*. 2008;63(7):656-662. doi:10.1016/j.biopsych.2007.08.020

150. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior Hippocampal Volumes Are Associated with Remission Rates in Patients with Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;64(10):880-883. doi:10.1016/j.biopsych.2008.06.027
151. Sheline YI, Disabato BM, Hranilovich J, et al. Treatment Course With Antidepressant Therapy in Late-Life Depression. *Am J Psychiatry*. 2012;169(11):1185-1193.
152. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1087-1090. doi:10.1016/S0006-3223(99)00296-6
153. Bracht T, Jones DK, Müller TJ, Wiest R, Walther S. Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression. *J Affect Disord*. 2015;170:143-149. doi:10.1016/j.jad.2014.08.031
154. Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard DV, Howard JH. Age-Related Differences in Multiple Measures of White Matter Integrity: A Diffusion Tensor Imaging Study of Healthy Aging. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):378-390. doi:10.1002/hbm.20872
155. Campbell KL, Grady CL, Ng C, Hasher L. Age differences in the frontoparietal cognitive control network: Implications for distractibility. *Neuropsychologia*. 2012;50(9):2212-2223. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.025
156. Levy R, Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cereb Cortex*. 2006;16(7):916-928. doi:10.1093/cercor/bhj043
157. Viswanath H, Velasquez KM, Thompson-Lake DGY, et al. Alterations in interhemispheric functional and anatomical connectivity are associated with tobacco smoking in humans. *Front Hum Neurosci*. 2015;9. doi:10.3389/fnhum.2015.00116
158. van Ewijk H, Groenman AP, Zwiers MP, et al. Smoking and the developing brain: altered white matter microstructure in attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(3):1180-1189. doi:10.1002/hbm.22695
159. Cullen KR, Wallace S, Magnotta VA, et al. Cigarette Smoking and White Matter Microstructure in Schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012;201(2):152-158. doi:10.1016/j.psychres.2011.08.010
160. Zhang X, Stein EA, Hong E. Smoking and schizophrenia independently and additively reduce white matter integrity between striatum and frontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2010;68(7):674-677. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.018
161. Durhan G, Diker S, Has AC, Karakaya J, Kurne AT, Oguz KK. Influence of cigarette smoking on white matter in patients with clinically isolated syndrome as detected by diffusion tensor imaging. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22(3):291-296. doi:10.5152/dir.2015.15415
162. Crowther A, Smoski MJ, Minkel J, et al. Resting-State Connectivity Predictors of Response to Psychotherapy in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(7):1659-1673. doi:10.1038/npp.2015.12
163. van Tol M-J, van der Wee NJA, van den Heuvel OA, et al. Regional Brain Volume in Depression and Anxiety Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1002. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.121
164. Yun J-Y, Kim J-C, Ku J, Shin J-E, Kim J-J, Choi S-H. The left middle temporal gyrus in the middle of an impaired social-affective communication network in social anxiety disorder. *J Affect Disord*. 2017;214:53-59. doi:10.1016/j.jad.2017.01.043



165. Jauk E, Neubauer AC, Dunst B, Fink A, Benedek M. Gray matter correlates of creative potential: A latent variable voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2015;111:312-320. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.002
166. Zhang H, Liu J, Zhang Q. Neural representations for the generation of inventive conceptions inspired by adaptive feature optimization of biological species. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2014;50:162-173. doi:10.1016/j.cortex.2013.01.015
167. Bogousslavsky J, Miklossy J, Deruaz JP, Assal G, Regli F. Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(5):607-614.
168. Olivetti Belardinelli M, Palmiero M, Sestieri C, et al. An fMRI investigation on image generation in different sensory modalities: the influence of vividness. *Acta Psychol (Amst)*. 2009;132(2):190-200. doi:10.1016/j.actpsy.2009.06.009
169. Malouin F, Richards CL, Jackson PL, Dumas F, Doyon J. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum Brain Mapp*. 2003;19(1):47-62. doi:10.1002/hbm.10103
170. Liu X, Chen W, Hou H, et al. Decreased functional connectivity between the dorsal anterior cingulate cortex and lingual gyrus in Alzheimer's disease patients with depression. *Behav Brain Res*. 2017;326:132-138. doi:10.1016/j.bbr.2017.01.037
171. Couvy-Duchesne B, Strike LT, de Zubicaray GI, et al. Lingual Gyrus Surface Area Is Associated with Anxiety-Depression Severity in Young Adults: A Genetic Clustering Approach. *eNeuro*. 2018;5(1). doi:10.1523/ENEURO.0153-17.2017
172. Jung J, Kang J, Won E, et al. Impact of lingual gyrus volume on antidepressant response and neurocognitive functions in Major Depressive Disorder: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. 2014;169:179–187. doi:10.1016/j.jad.2014.08.018
173. Finkelmeyer A, Nilsson J, He J, et al. Altered hippocampal function in major depression despite intact structure and resting perfusion. *Psychol Med*. 2016;46(10):2157-2168. doi:10.1017/S0033291716000702

# ANNEXE

## Annexe 1

### Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé d'après le DSM-5

A : au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit [1] une humeur dépressive, soit [2] une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (ex. : se sent triste, vide ou sans espoir) ou observée par les autres (ex. : pleure). (NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent).

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel excédant 5 % en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (NB : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue).

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).

6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis de pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

NB : Les critères A-C définissent l'épisode dépressif caractérisé.

NB : Les réponses à une perte significative (ex. : deuil, ruine, perte(s) au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

NB : Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes de type maniaque ou hypomaniaque sont imputables à des substances ou aux effets physiologiques d'une autre pathologie médicale.

## Annexe 2

### Liste de 164 régions cérébrales

	Hémisphère gauche	Abréviation		Hémisphère droit	Abréviation
1	Gyrus et sillon fronto marginal (de Wernicke) gauche	Left_G_and_S_frontomargin	83	Gyrus et sillon fronto marginal (de Wernicke) droit	Right_G_and_S_frontomargin
2	Gyrus frontal supérieur (F1) gauche	Left_G_front_sup	84	Gyrus frontal supérieur (F1) droit	Right_G_front_sup
3	Sillon frontal supérieur gauche	Left_S_front_sup	85	Sillon frontal supérieur droit	Right_S_front_sup
4	Gyrus frontal moyen (F2) gauche	Left_G_front_middle	86	Gyrus frontal moyen (F2) droit	Right_G_front_middle
5	Sillon frontal moyen gauche	Left_S_front_middle	87	Sillon frontal moyen droit	Right_S_front_middle
6	Sillon frontal inférieur gauche	Left_S_front_inf	88	Sillon frontal inférieur droit	Right_S_front_inf
7	Partie triangulaire du gyrus frontal inférieur gauche	Left_G_front_inf-Triangul	89	Partie triangulaire du gyrus frontal inférieur droit	Right_G_front_inf-Triangul
8	Partie operculaire du gyrus frontal inférieur gauche	Left_G_front_inf-Opercular	90	Partie operculaire du gyrus frontal inférieur droit	Right_G_front_inf-Opercular
9	Gyrus précentral gauche	Left_G_precentral	91	Gyrus précentral droit	Right_G_precentral
10	Partie inférieur du sillon précentral gauche	Left_S_precentral-inf-part	92	Partie inférieur du sillon précentral droit	Right_S_precentral-inf-part
11	Partie supérieur du sillon précentral gauche	Left_S_precentral-sup-part	93	Partie supérieur du sillon précentral droit	Right_S_precentral-sup-part
12	Sillon central (scissure de Rolando) gauche	Left_S_central	94	Sillon central (scissure de Rolando) droit	Right_S_central
13	Gyrus et sillon subcentral (partie operculaire) gauche	Left_G_and_S_subcentral	95	Gyrus et sillon subcentral (partie operculaire) droit	Right_G_and_S_subcentral
14	Sillon sous-orbitaire (sillon rostral, sillon supra-orbitaire) gauche	Left_S_suborbital	96	Sillon sous-orbitaire (sillon rostral, sillon supra-orbitaire) droit	Right_S_suborbital
15	Gyri orbitaux gauche	Left_G_orbital	97	Gyri orbitaux droit	Right_G_orbital
16	Sillon orbito-latéral gauche	Left_S_orbital_lateral	98	Sillon orbito-latéral droit	Right_S_orbital_lateral
17	Sillon orbitaire (sillon H-forme) gauche	Left_S_orbital-H_Shaped	99	Sillon orbitaire (sillon H-forme) droit	Right_S_orbital-H_Shaped
18	Sillon orbito-médial (sillon olfactif) gauche	Left_S_orbital_med-olfact	100	Sillon orbito-médial (sillon olfactif) droit	Right_S_orbital_med-olfact
19	Partie orbitale du gyrus frontal inférieur gauche	Left_G_front_inf-Orbital	101	Partie orbitale du gyrus frontal inférieur droit	Right_G_front_inf-Orbital
20	Gyrus rectus gauche	Left_G_rectus	102	Gyrus rectus droit	Right_G_rectus
21	Gyrus et sillon fronto-polaire transverse gauche	Left_G_and_S_transv_frontopol	103	Gyrus et sillon fronto-polaire transverse droit	Right_G_and_S_transv_frontopol
22	Rameau horizontal du segment antérieur du sillon latéral gauche	Left_Lat_Fis-ant-Horizont	104	Rameau horizontal du segment antérieur du sillon latéral droit	Right_Lat_Fis-ant-Horizont
23	Rameau vertical du segment antérieur du sillon latéral gauche	Left_Lat_Fis-ant-Vertical	105	Rameau vertical du segment antérieur du sillon latéral droit	Right_Lat_Fis-ant-Vertical
24	Segment postérieur du sillon latéral gauche	Left_Lat_Fis-post	106	Segment postérieur du sillon latéral droit	Right_Lat_Fis-post
25	Segment antérieur du sillon circulaire de l'insula gauche	Left_S_circular_insula_ant	107	Segment antérieur du sillon circulaire de l'insula droit	Right_S_circular_insula_ant
26	Segment inférieur du sillon circulaire de l'insula gauche	Left_S_circular_insula_inf	108	Segment inférieur du sillon circulaire de l'insula droit	Right_S_circular_insula_inf
27	Segment supérieur du sillon circulaire de l'insula gauche	Left_S_circular_insula_sup	109	Segment supérieur du sillon circulaire de l'insula droit	Right_S_circular_insula_sup
28	Gyri longs et sillon central de l'insula gauche	Left_G_Ins_lg_and_S_cent_ins	110	Gyri longs et sillon central de l'insula droit	Right_G_Ins_lg_and_S_cent_ins
29	Gyri courts de l'insula gauche	Left_G_insular_short	111	Gyri courts de l'insula droit	Right_G_insular_short
30	Gyrus et sillon cingulaire antérieur (CCA) gauche	Left_G_and_S_cingul-Ant	112	Gyrus et sillon cingulaire antérieur (CCA) droit	Right_G_and_S_cingul-Ant

31	Partie antérieure du gyrus et sillon cingulaire moyen (CCMa) gauche	Left_G_and_S_cingul-Mid-Ant	113	Partie antérieure du gyrus et sillon cingulaire moyen (CCMa) droit	Right_G_and_S_cingul-Mid-Ant
32	Partie postérieure du gyrus et sillon cingulaire moyen (CCMp) gauche	Left_G_and_S_cingul-Mid-Post	114	Partie postérieure du gyrus et sillon cingulaire moyen (CCMp) droit	Right_G_and_S_cingul-Mid-Post
33	Partie dorsale du gyrus et sillon cingulaire postérieur (CCPd) gauche	Left_G_cingul-Post-dorsal	115	Partie dorsale du gyrus et sillon cingulaire postérieur (CCPd) droit	Right_G_cingul-Post-dorsal
34	Partie ventrale du gyrus et sillon cingulaire postérieur (CCPv, l'isthme du gyrus cingulaire) gauche	Left_G_cingul-Post-ventral	116	Partie ventrale du gyrus et sillon cingulaire postérieur (CCPv, l'isthme du gyrus cingulaire) droit	Right_G_cingul-Post-ventral
35	Sillon marginal (partie du sillon cingulaire) gauche	Left_S_cingul-Marginalis	117	Sillon marginal (partie du sillon cingulaire) droit	Right_S_cingul-Marginalis
36	Gyrus sous-calleux gauche	Left_G_subcallosal	118	Gyrus sous-calleux droit	Right_G_subcallosal
37	Sillon péricalleux gauche	Left_S_pericallosal	119	Sillon péricalleux droit	Right_S_pericallosal
38	Pole temporal gauche	Left_Pole_temporal	120	Pole temporal droit	Right_Pole_temporal
39	Sillon temporal supérieur (sillon parallèle) gauche	Left_S_temporal_sup	121	Sillon temporal supérieur (sillon parallèle) droit	Right_S_temporal_sup
40	Gyrus temporal transverse de Heschl gauche	Left_G_temp_sup-G_T_transv	122	Gyrus temporal transverse de Heschl droit	Right_G_temp_sup-G_T_transv
41	Partie latérale du gyrus temporal supérieur gauche	Left_G_temp_sup-Lateral	123	Partie latérale du gyrus temporal supérieur droit	Right_G_temp_sup-Lateral
42	Planum polaire du gyrus temporal supérieur gauche	Left_G_temp_sup-Plan_polar	124	Planum polaire du gyrus temporal supérieur droit	Right_G_temp_sup-Plan_polar
43	Planum temporal du gyrus temporal supérieur gauche	Left_G_temp_sup-Plan_tempo	125	Planum temporal du gyrus temporal supérieur droit	Right_G_temp_sup-Plan_tempo
44	Gyrus temporal inférieur (T3) gauche	Left_G_temporal_inf	126	Gyrus temporal inférieur (T3) droit	Right_G_temporal_inf
45	Sillon temporal inférieur gauche	Left_S_temporal_inf	127	Sillon temporal inférieur droit	Right_S_temporal_inf
46	Gyrus temporal moyen (T2) gauche	Left_G_temporal_middle	128	Gyrus temporal moyen (T2) droit	Right_G_temporal_middle
47	Sillon temporal transverse gauche	Left_S_temporal_transverse	129	Sillon temporal transverse droit	Right_S_temporal_transverse
48	Transverse antérieur du sillon collatéral gauche	Left_S_collat_transv_ant	130	Transverse antérieur du sillon collatéral droit	Right_S_collat_transv_ant
49	Gyrus et sillon paracentral gauche	Left_G_and_S_paracentral	131	Gyrus et sillon paracentral droit	Right_G_and_S_paracentral
50	Gyrus postcentral gauche	Left_G_postcentral	132	Gyrus postcentral droit	Right_G_postcentral
51	Sillon postcentral gauche	Left_S_postcentral	133	Sillon postcentral droit	Right_S_postcentral
52	Lobule pariétal supérieur (partie latérale du P1) gauche	Left_G_parietal_sup	134	Lobule pariétal supérieur (partie latérale du P1) droit	Right_G_parietal_sup
53	Sillon sous-pariétal gauche	Left_S_subparietal	135	Sillon sous-pariétal droit	Right_S_subparietal
54	Gyrus Supramarginal gauche	Left_G_pariet_inf-Supramar	136	Gyrus Supramarginal droit	Right_G_pariet_inf-Supramar
55	Gyrus Angulaire gauche	Left_G_pariet_inf-Angular	137	Gyrus Angulaire droit	Right_G_pariet_inf-Angular
56	Sillon de Jensen (ramification descendante du sillon intrapariétal) gauche	Left_S_interm_prim-Jensen	138	Sillon de Jensen (ramification descendante du sillon intrapariétal) droit	Right_S_interm_prim-Jensen
57	Sillon intrapariétal et sillon pariétal transverse gauche	Left_S_intrapariet_and_P_trans	139	Sillon intrapariétal et sillon pariétal transverse droit	Right_S_intrapariet_and_P_trans
58	Précunéus (partie médiale du P1) gauche	Left_G_precuneus	140	Précunéus (partie médiale du P1) droit	Right_G_precuneus
59	Sillon pariéto-occipital gauche	Left_S_parieto_occipital	141	Sillon pariéto-occipital droit	Right_S_parieto_occipital
60	Transverse postérieur du sillon collatéral gauche	Left_S_collat_transv_post	142	Transverse postérieur du sillon collatéral droit	Right_S_collat_transv_post
61	Gyrus occipital supérieur (O1) gauche	Left_G_occipital_sup	143	Gyrus occipital supérieur (O1) droit	Right_G_occipital_sup
62	Sillon occipital supérieur et transverse gauche	Left_S_oc_sup_and_transversal	144	Sillon occipital supérieur et transverse droit	Right_S_oc_sup_and_transversal

63	Gyrus occipital moyen (O2, gyrus occipital latéral) gauche	Left_G_occipital_middle	145	Gyrus occipital moyen (O2, gyrus occipital latéral) droit	Right_G_occipital_middle
64	Sillon occipital moyen et sillon lunatus gauche	Left_S_oc_middle_and_Lunatus	146	Sillon occipital moyen et sillon lunatus droit	Right_S_oc_middle_and_Lunatus
65	Gyrus et sillon occipital inférieur gauche	Left_G_and_S_occipital_inf	147	Gyrus et sillon occipital inférieur droit	Right_G_and_S_occipital_inf
66	Gyrus lingual (partie linguale du gyrus occipito-temporo-médial, O5) gauche	Left_G_oc-temp_med-Lingual	148	Gyrus lingual (partie linguale du gyrus occipito-temporo-médial, O5) droit	Right_G_oc-temp_med-Lingual
67	Sillon occipito-temporo-médial (sillon collatéral) et sillon lingual gauche	Left_S_oc-temp_med_and_Lingual	149	Sillon occipito-temporo-médial (sillon collatéral) et sillon lingual droit	Right_S_oc-temp_med_and_Lingual
68	Gyrus parahippocampique (partie parahippocampique du gyrus occipito-temporo-médial, T5) gauche	Left_G_oc-temp_med-Parahip	150	Gyrus parahippocampique (partie parahippocampique du gyrus occipito-temporo-médial, T5) droit	Right_G_oc-temp_med-Parahip
69	Sillon occipito-temporo-latéral gauche	Left_S_oc-temp_lat	151	Sillon occipito-temporo-latéral droit	Right_S_oc-temp_lat
70	Gyrus occipito-temporo-latéral (gyrus fusiform, O4-T4) gauche	Left_G_oc-temp_lat-fusifor	152	Gyrus occipito-temporo-latéral (gyrus fusiform, O4-T4) droit	Right_G_oc-temp_lat-fusifor
71	Sillon occipital antérieur et incisure préoccipitale de Meynert gauche	Left_S_occipital_ant	153	Sillon occipital antérieur et incisure préoccipitale de Meynert droit	Right_S_occipital_ant
72	Cunéus (O6) gauche	Left_G_cuneus	154	Cunéus (O6) droit	Right_G_cuneus
73	Sillon calcarin gauche	Left_S_calcarine	155	Sillon calcarin droit	Right_S_calcarine
74	Pole occipital gauche	Left_Pole_occipital	156	Pole occipital droit	Right_Pole_occipital
75	Thalamus gauche	Left-Thalamus-Proper	157	Thalamus droit	Right-Thalamus-Proper
76	Noyau caudé gauche	Left-Caudate	158	Noyau caudé droit	Right-Caudate
77	Putamen gauche	Left-Putamen	159	Putamen droit	Right-Putamen
78	Pallidum gauche	Left-Pallidum	160	Pallidum droit	Right-Pallidum
79	Hippocampe gauche	Left-Hippocampus	161	Hippocampe droit	Right-Hippocampus
80	Amygdale gauche	Left-Amygdala	162	Amygdale droit	Right-Amygdala
81	Noyaux accumbens gauche	Left-Accumbens-area	163	Noyaux accumbens droit	Right-Accumbens-area
82	Partie ventrale du diencéphale gauche	Left-VentralDC	164	Partie ventrale du diencéphale droit	Right-VentralDC

### Annexe 3

#### Les résultats de l'analyse de graphe ne qualifient pas la correction de Bonferroni

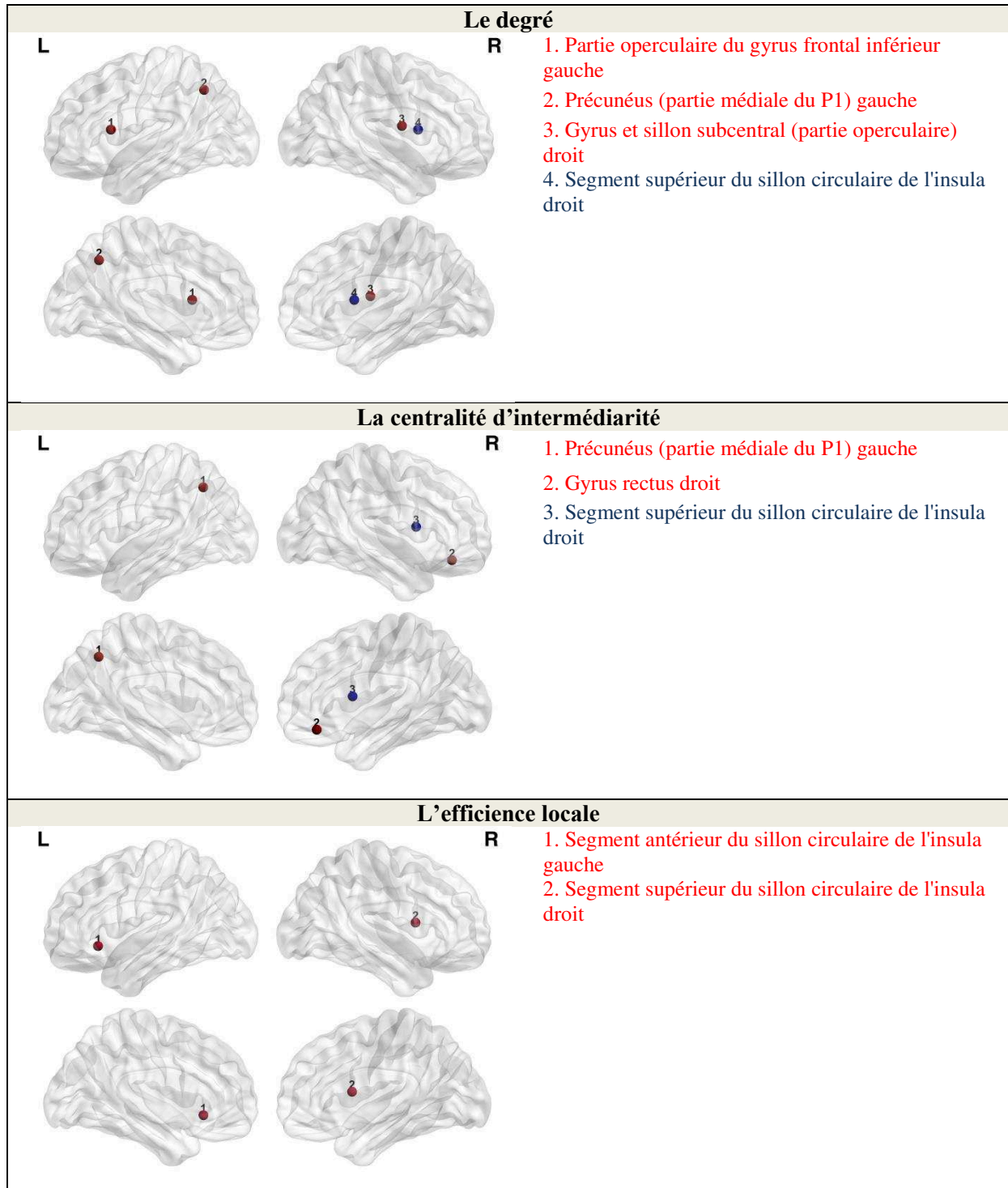


Figure 27. Les nœuds des PsEDC dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des PaEDC.



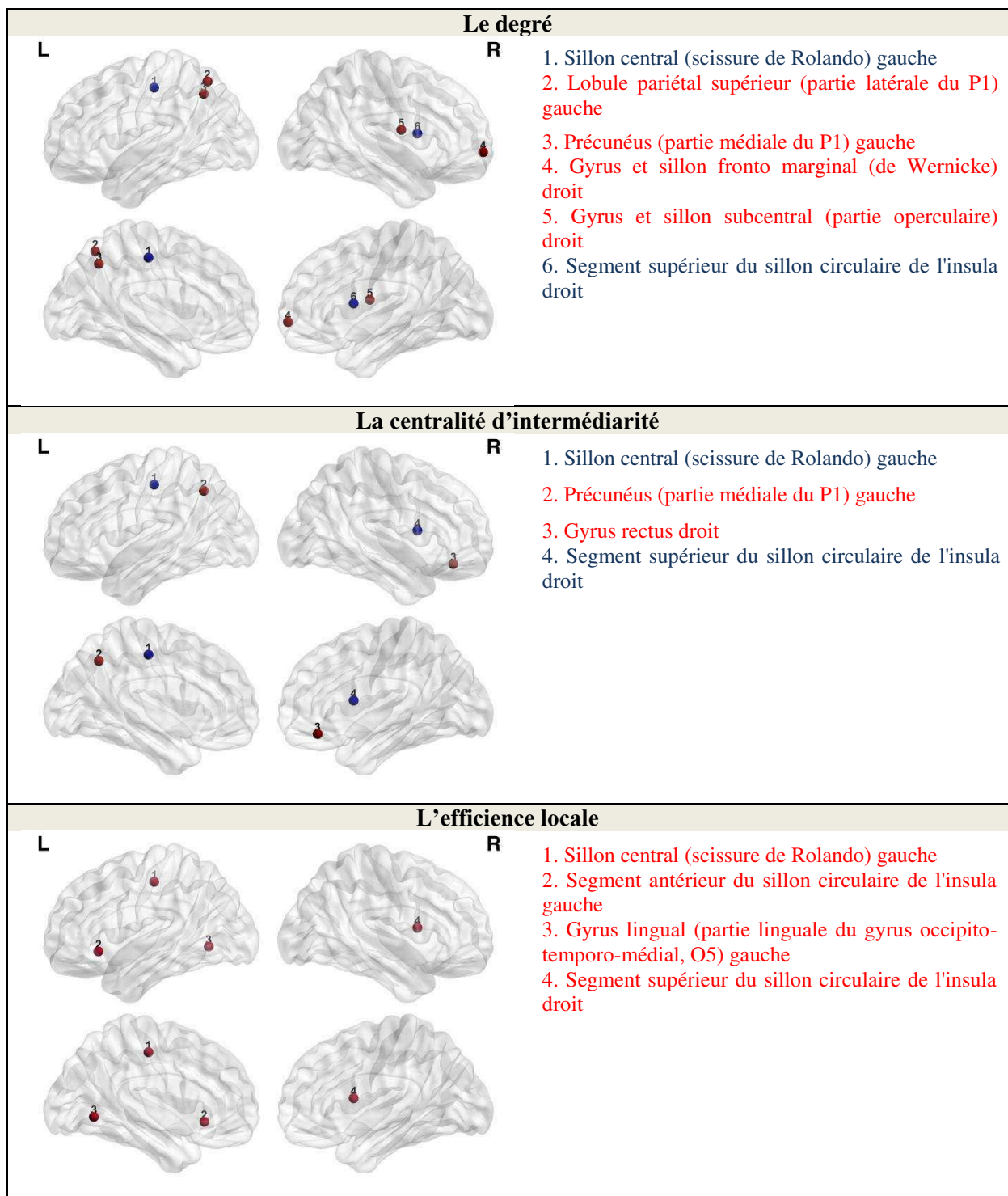


Figure 28. Les nœuds des PaAD dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles.

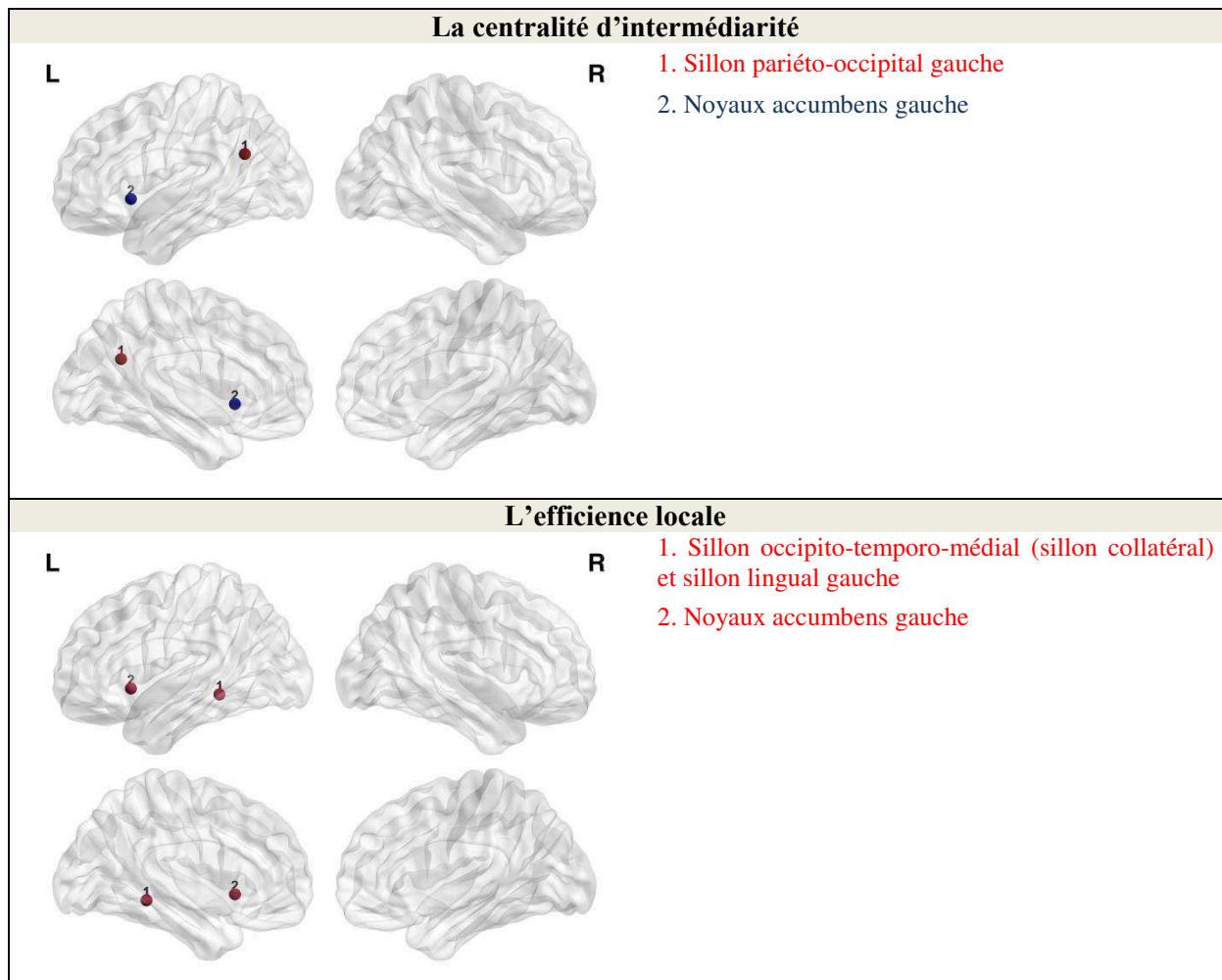


Figure 29. Les nœuds dont les mesures locales sont variées dans le même sens (rouge) ou inversement (bleu) avec la durée d'utilisation antérieure de l'AD des patients en EDC.

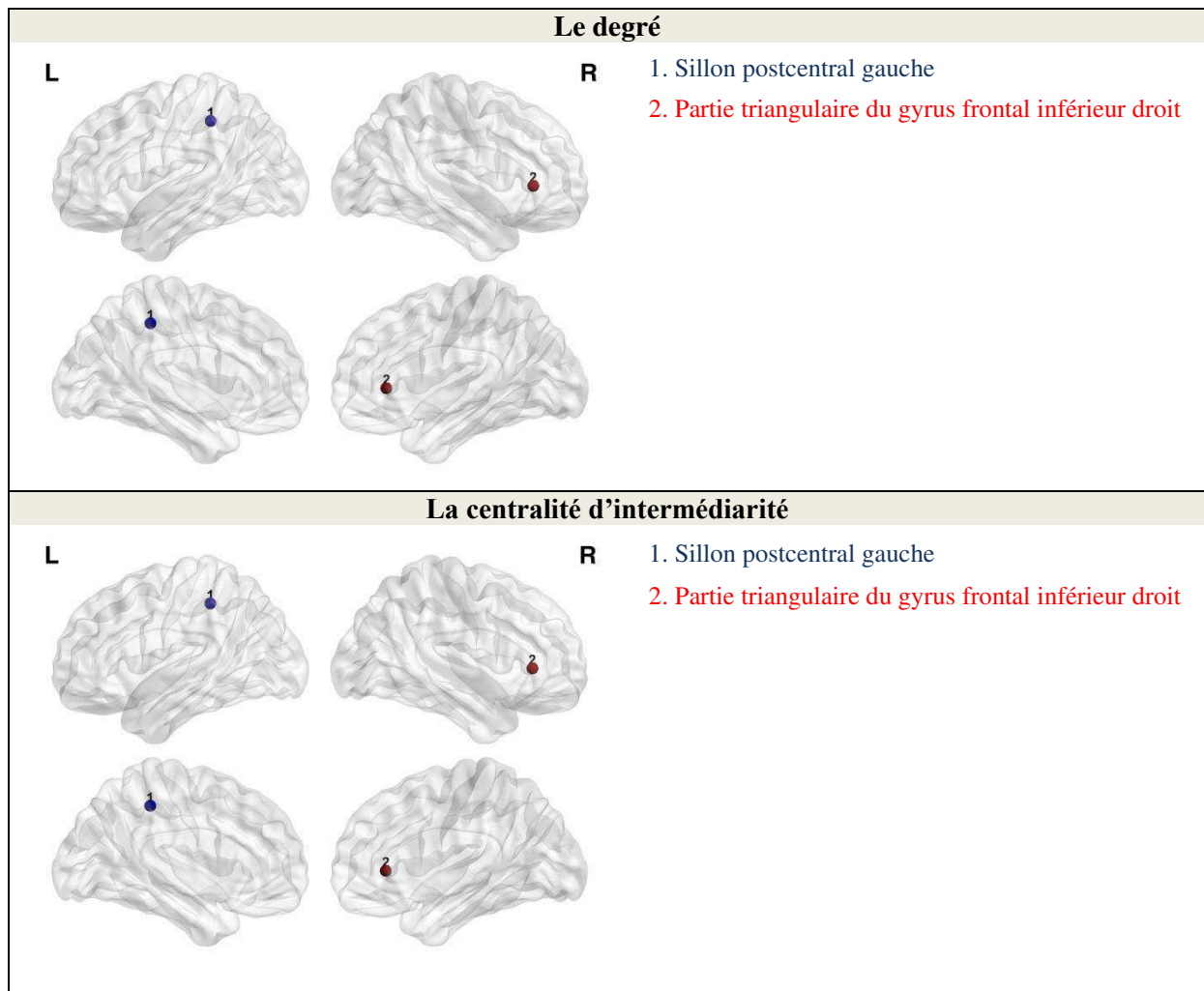


Figure 30. Les nœuds dont les mesures locales sont variées dans le même sens (rouge) ou inversement (bleu) avec le nombre d'épisode dépressif avant des patients en EDC.

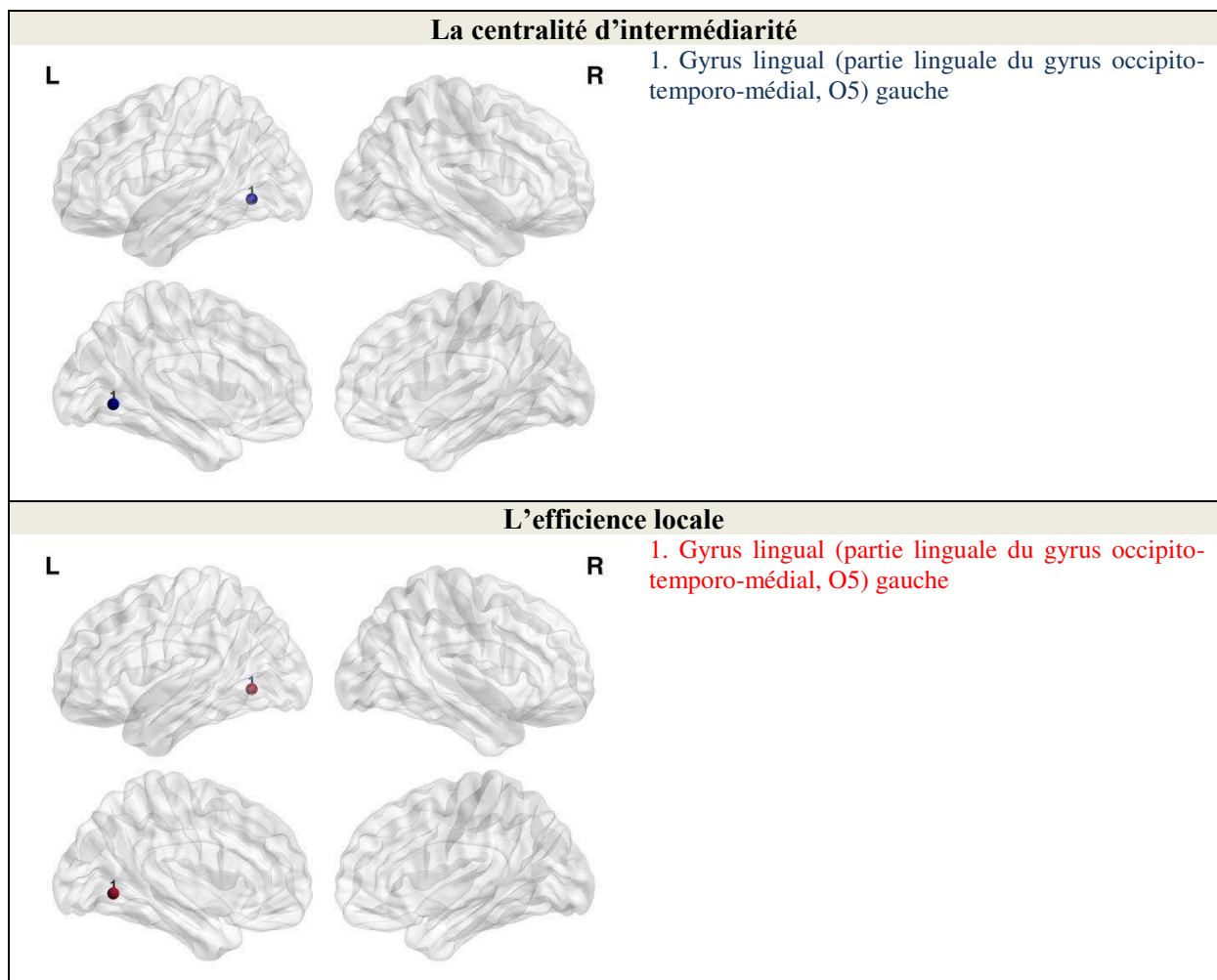


Figure 31. Les nœuds des patients à M0 dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que ceux des Contrôles.

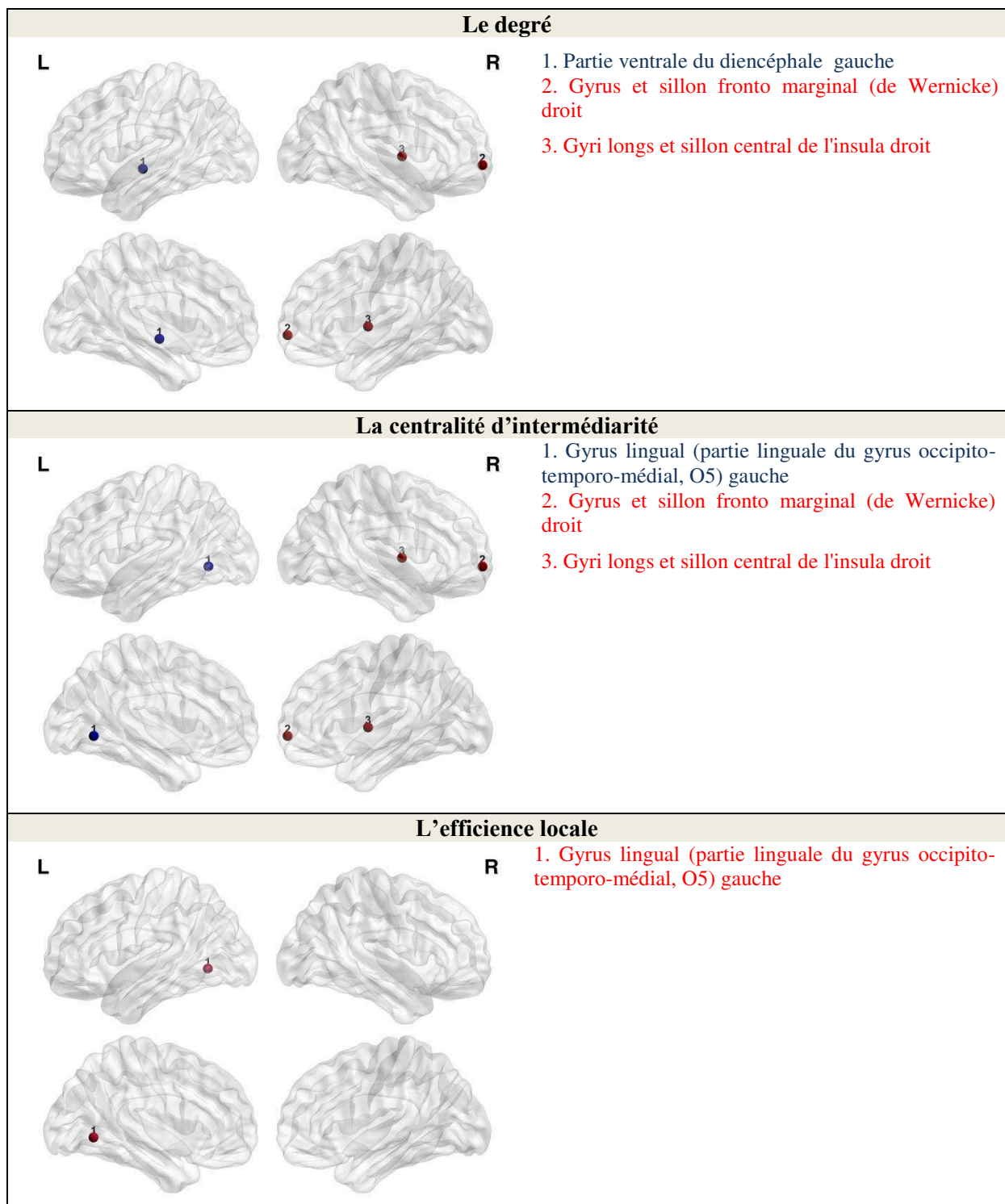
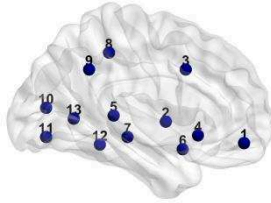
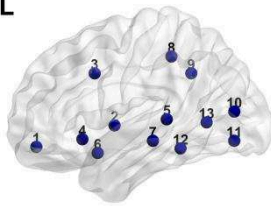


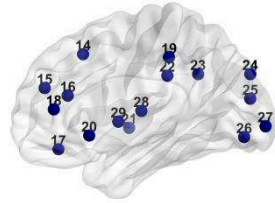
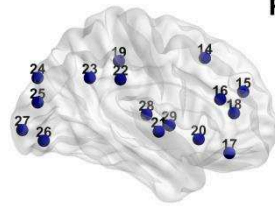
Figure 32. Les nœuds des patients à M3 dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles.

## Le degré

**L**



**R**



1. Sillon sous-orbitaire (sillon rostral, sillon supra-orbitaire) gauche
2. Gyri longs et sillon central de l'insula gauche
3. Partie antérieure du gyrus et sillon cingulaire moyen (CCMa) gauche
4. Gyrus sous-calleux gauche
5. Sillon temporal supérieur (sillon parallèle) gauche
6. Planum polaire du gyrus temporal supérieur gauche
7. Gyrus temporal moyen (T2) gauche
8. Sillon postcentral gauche
9. Sillon sous-pariétal gauche
10. Gyrus occipital moyen (O2, gyrus occipital latéral) gauche
11. Gyrus et sillon occipital inférieur gauche
12. Sillon occipito-temporo-latéral gauche
13. Sillon occipital antérieur et incisure préoccipitale de Meynert gauche
14. Sillon frontal supérieur droit
15. Sillon frontal moyen droit
16. Sillon frontal inférieur droit
17. Gyri orbitaux droit
18. Gyrus et sillon cingulaire antérieur (CCA) droit
19. Sillon marginal (partie du sillon cingulaire) droit
20. Gyrus sous-calleux droit
21. Partie latérale du gyrus temporal supérieur droit
22. Gyrus Supramarginal droit
23. Sillon de Jensen (ramification descendante du sillon intrapariétal) droit
24. Gyrus occipital supérieur (O1) droit
25. Gyrus occipital moyen (O2, gyrus occipital latéral) droit
26. Gyrus et sillon occipital inférieur droit
27. Pole occipital droit
28. Thalamus droit
29. Pallidum droit



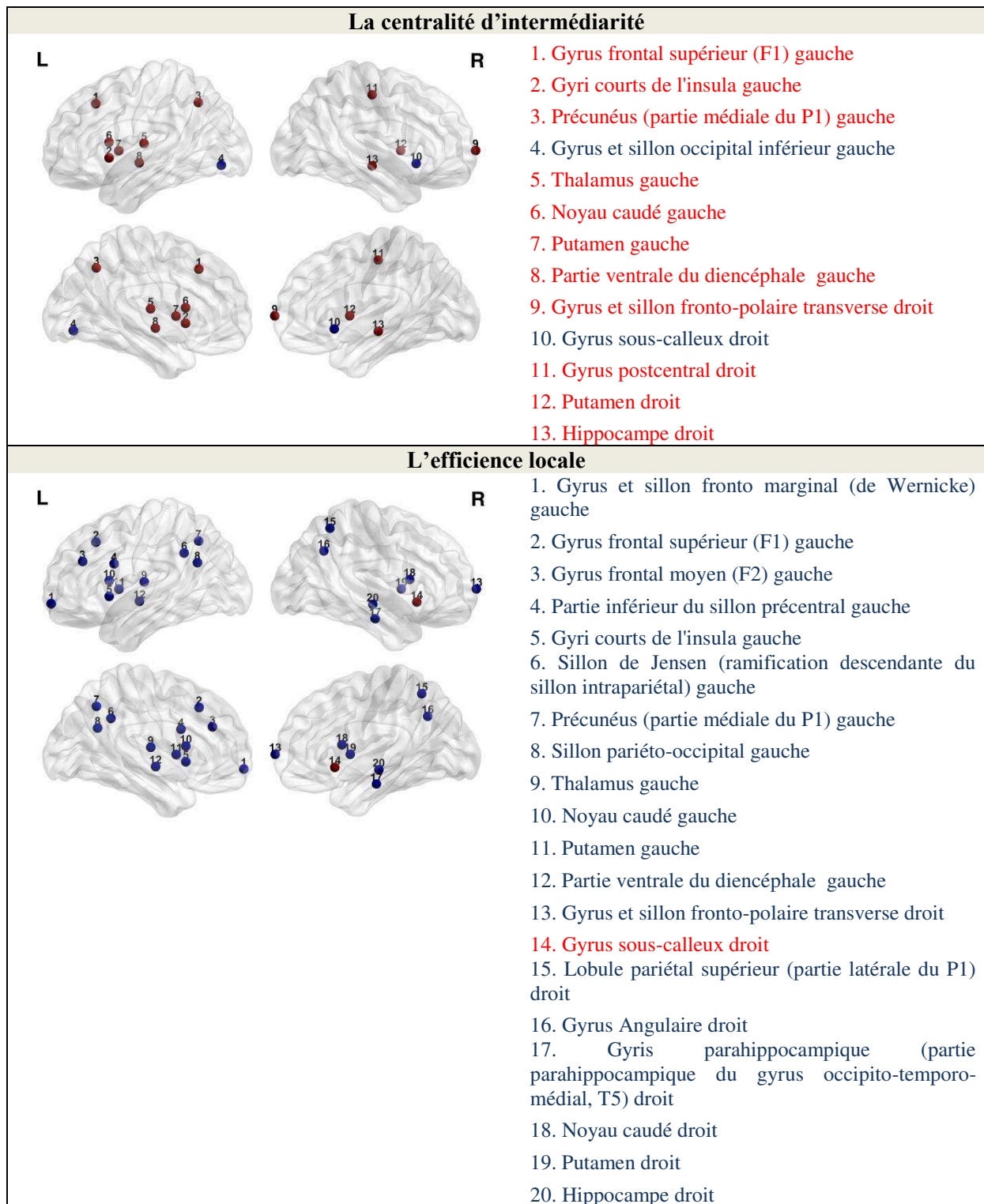


Figure 33. Les nœuds des patients dont les mesures locales ( $\Delta_{M3-M0}$ ) varient dans le même sens (en rouge) ou inversée (en bleu) à la note d'HDRS ( $\Delta_{M3-M0}$ HDRS-17).



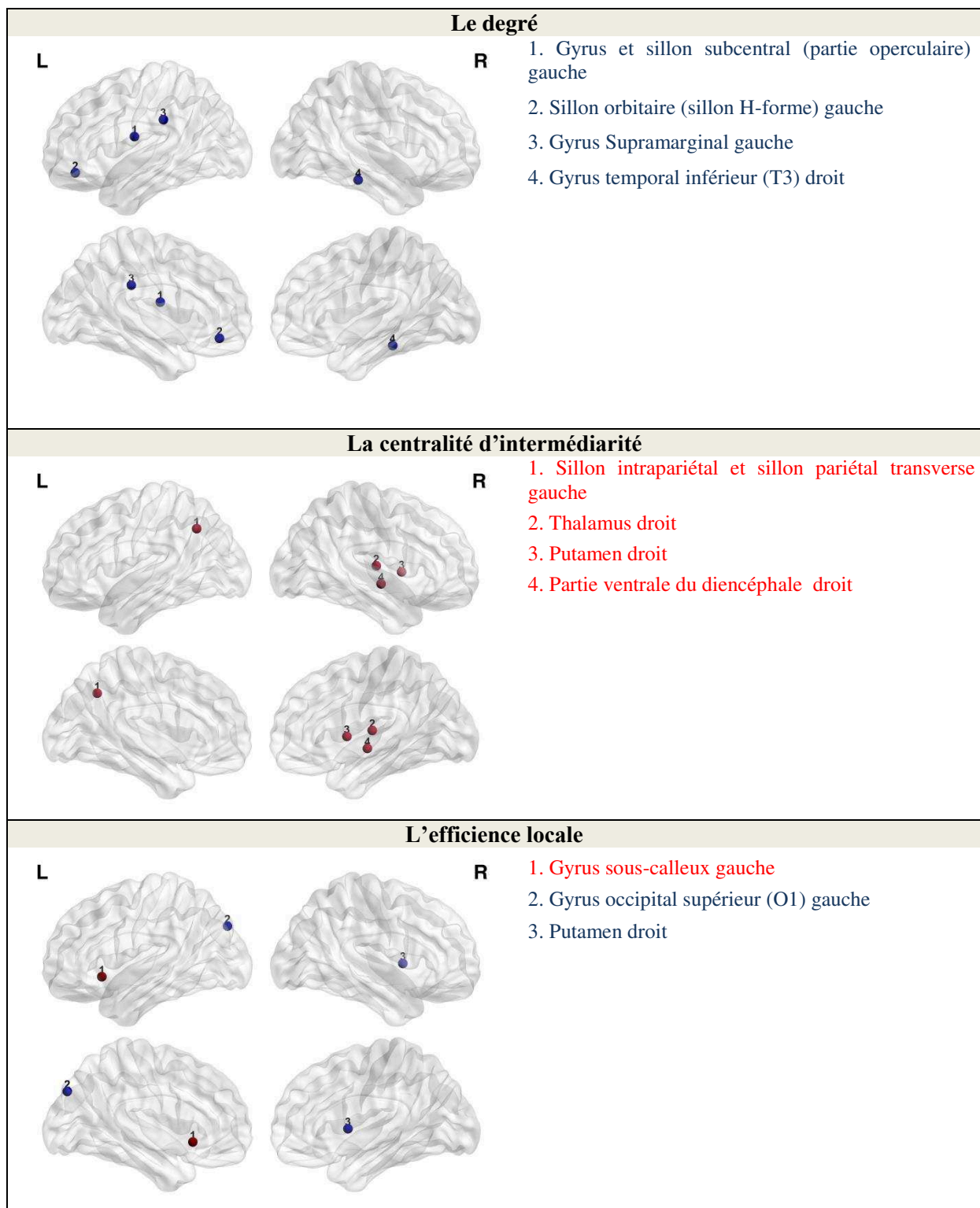


Figure 34. Les nœuds des patients dont les mesures locales ( $\Delta_{M3-M0}$ ) sont variées dans le même sens (en rouge) ou inversement (en bleu) au nombre d'épisode dépressif antérieur.

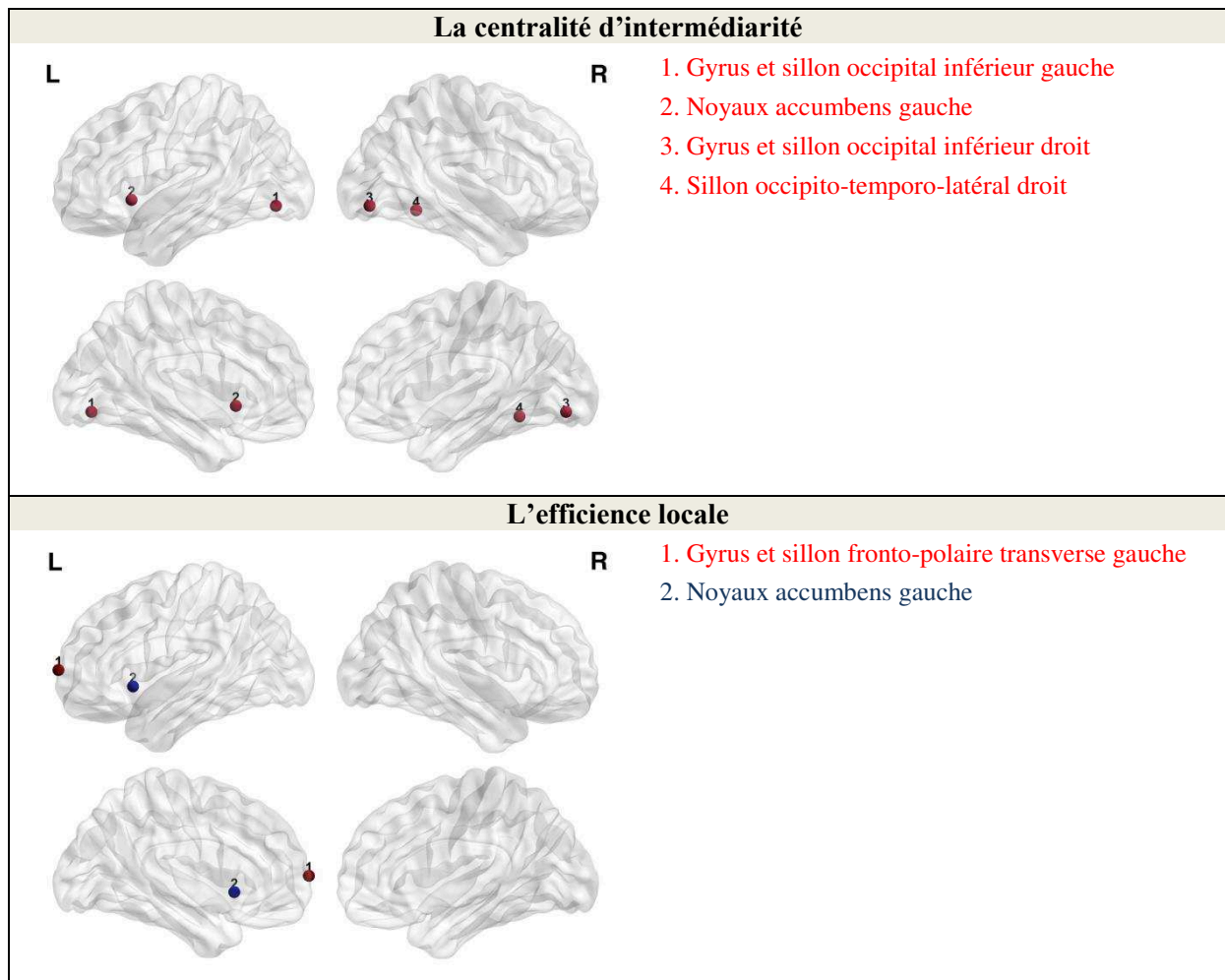


Figure 35. Les nœuds des patients dont les mesures locales ( $\Delta_{M3-M0}$ ) sont variées dans le même sens (en rouge) ou inversement (en bleu) à la durée du traitement antérieur de l'AD.

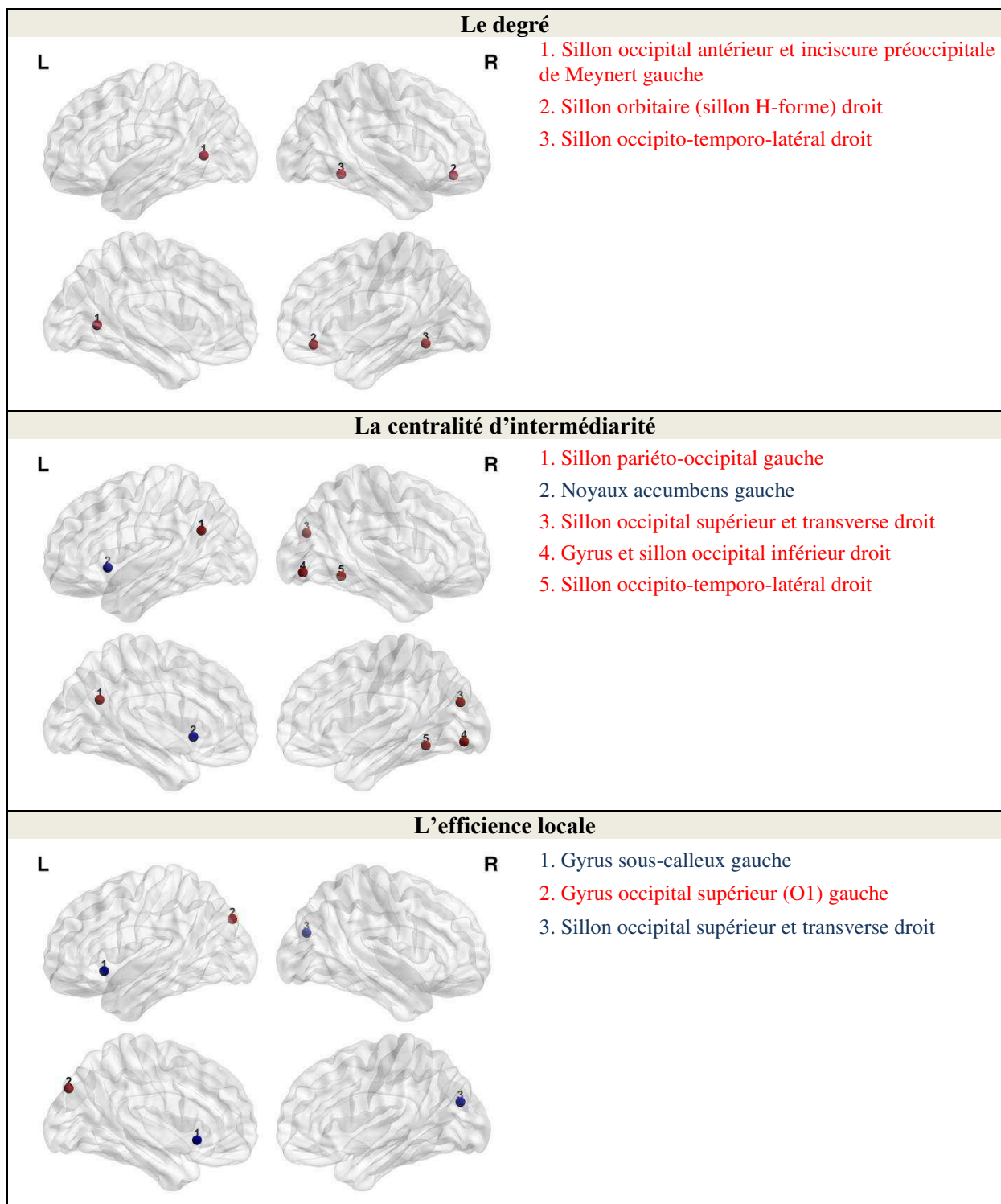


Figure 36. Les nœuds des patients dont les mesures locales ( $\Delta_{M3-M0}$ ) sont variées dans le même sens (en rouge) ou inversement (en bleu) à l'âge des patients.

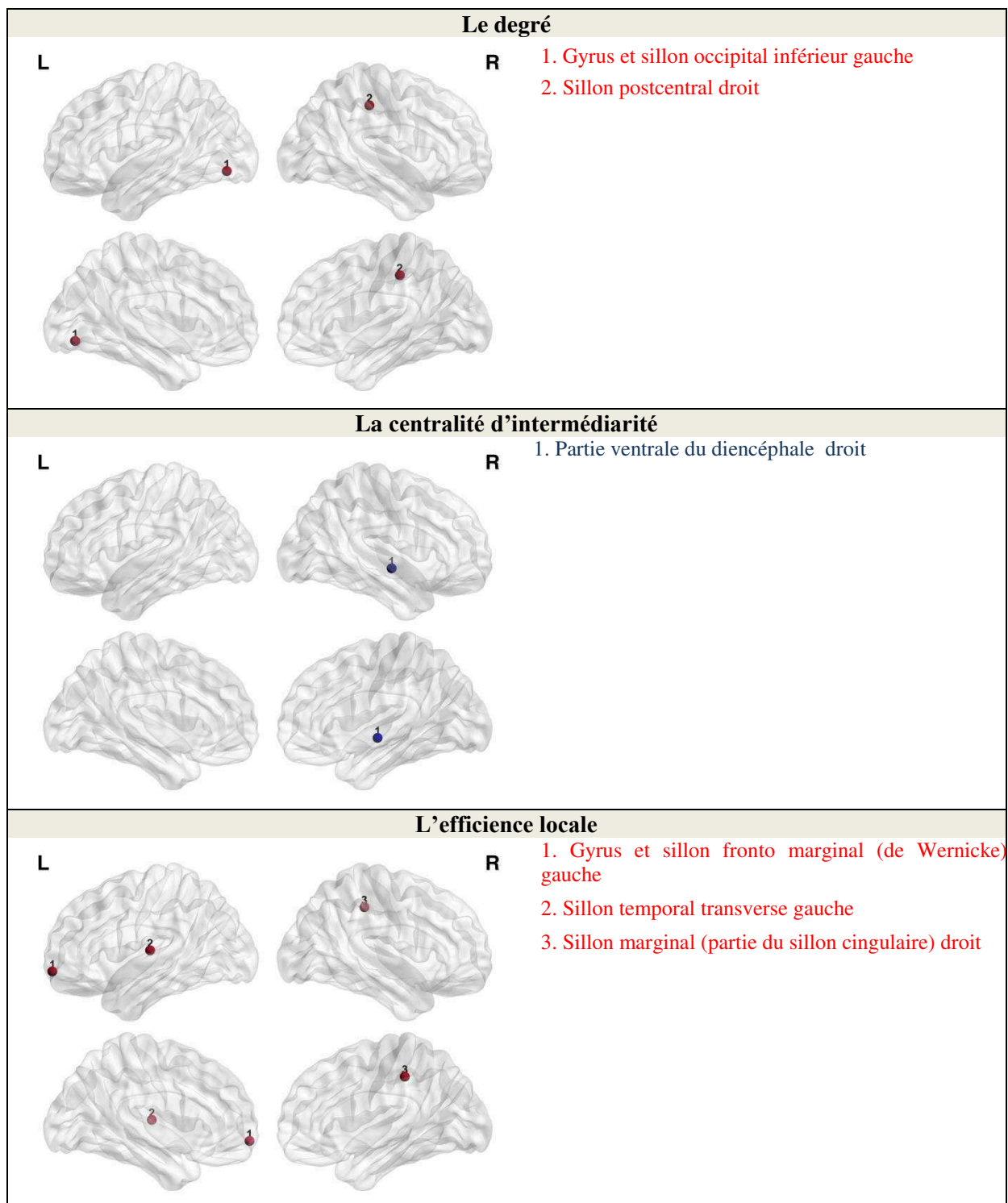


Figure 37. Les nœuds des patients dont les mesures locales ( $A_{M3-M0}$ ) sont variées dans le même sens (en rouge) ou inversement (en bleu) au sexe féminin des patients.

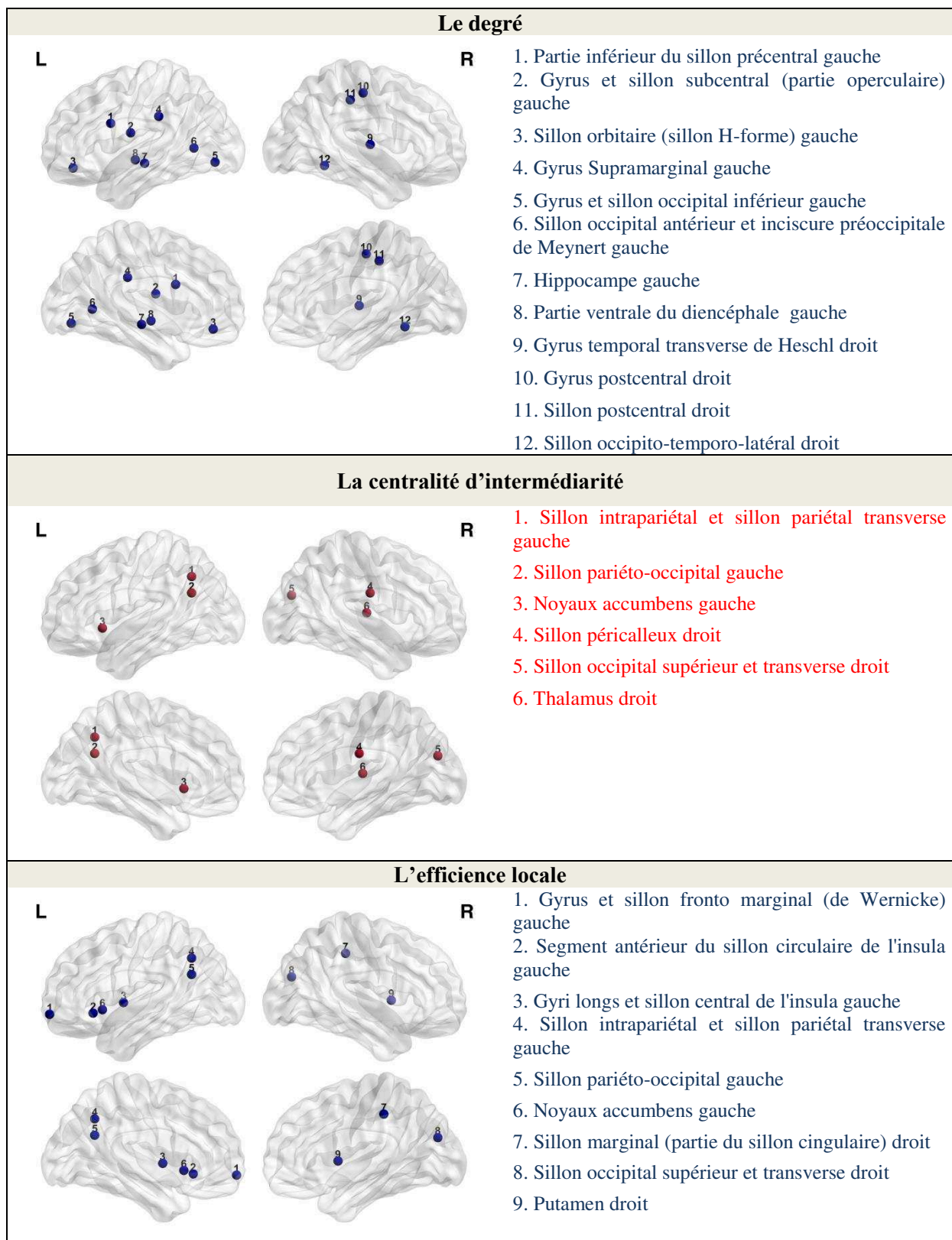


Figure 38. Les nœuds des patients dont les mesures locales ( $A_{M3-M0}$ ) sont variées dans le même sens (en rouge) ou inversement (en bleu) à l'état tabagisme des patients.

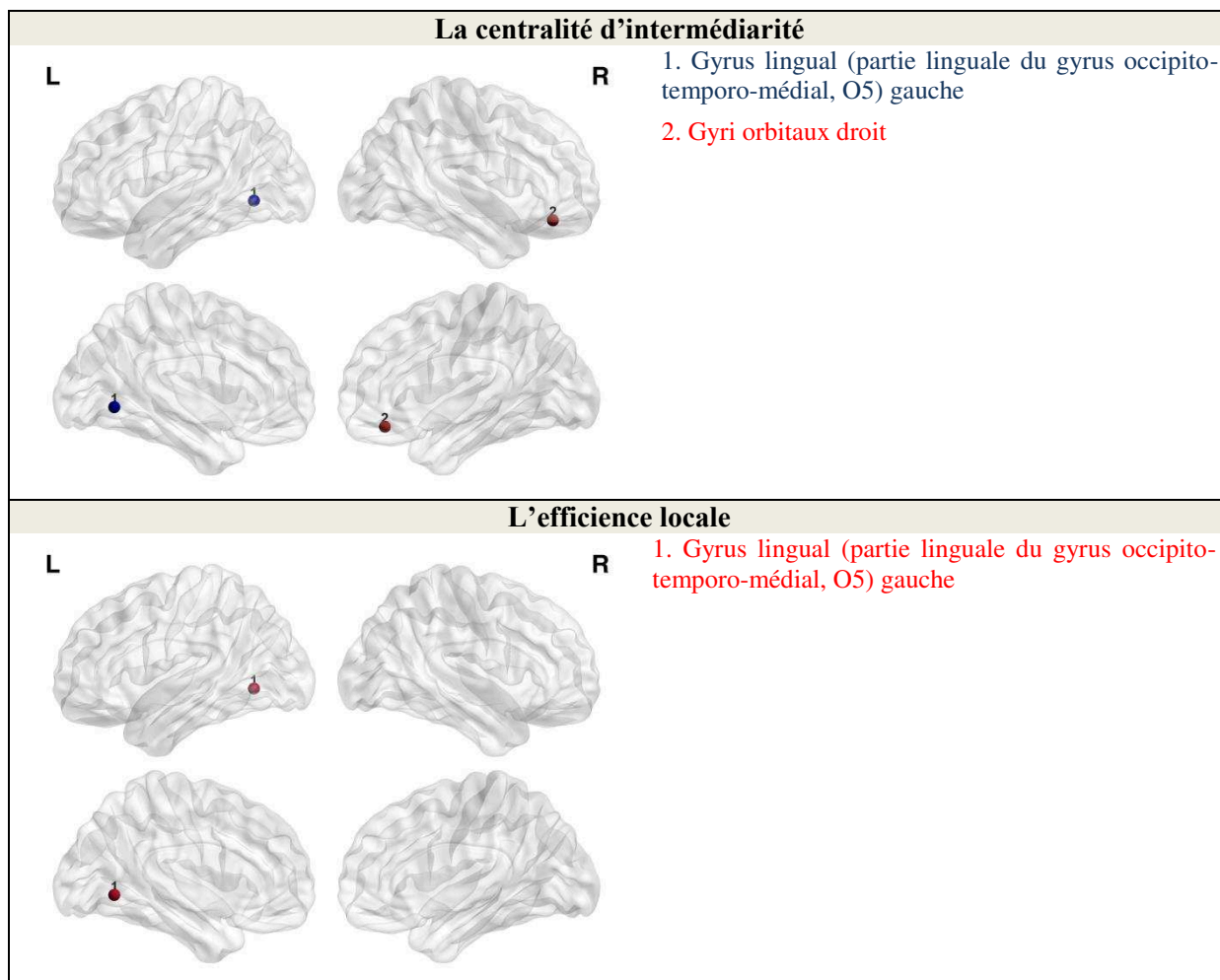


Figure 39. Les nœuds des Répondeurs dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M0.



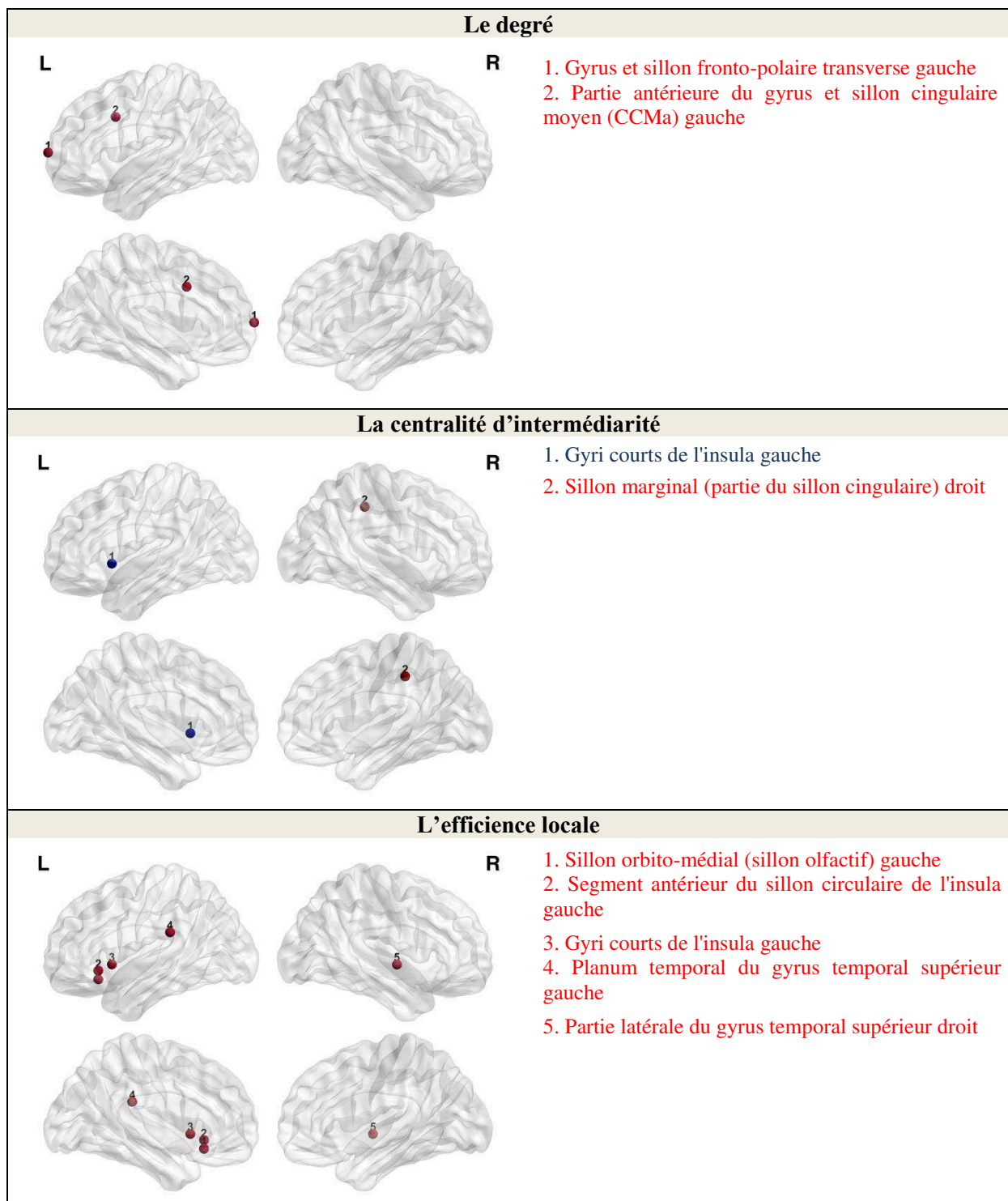


Figure 40. Les nœuds des Non-Répondeurs dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M0.



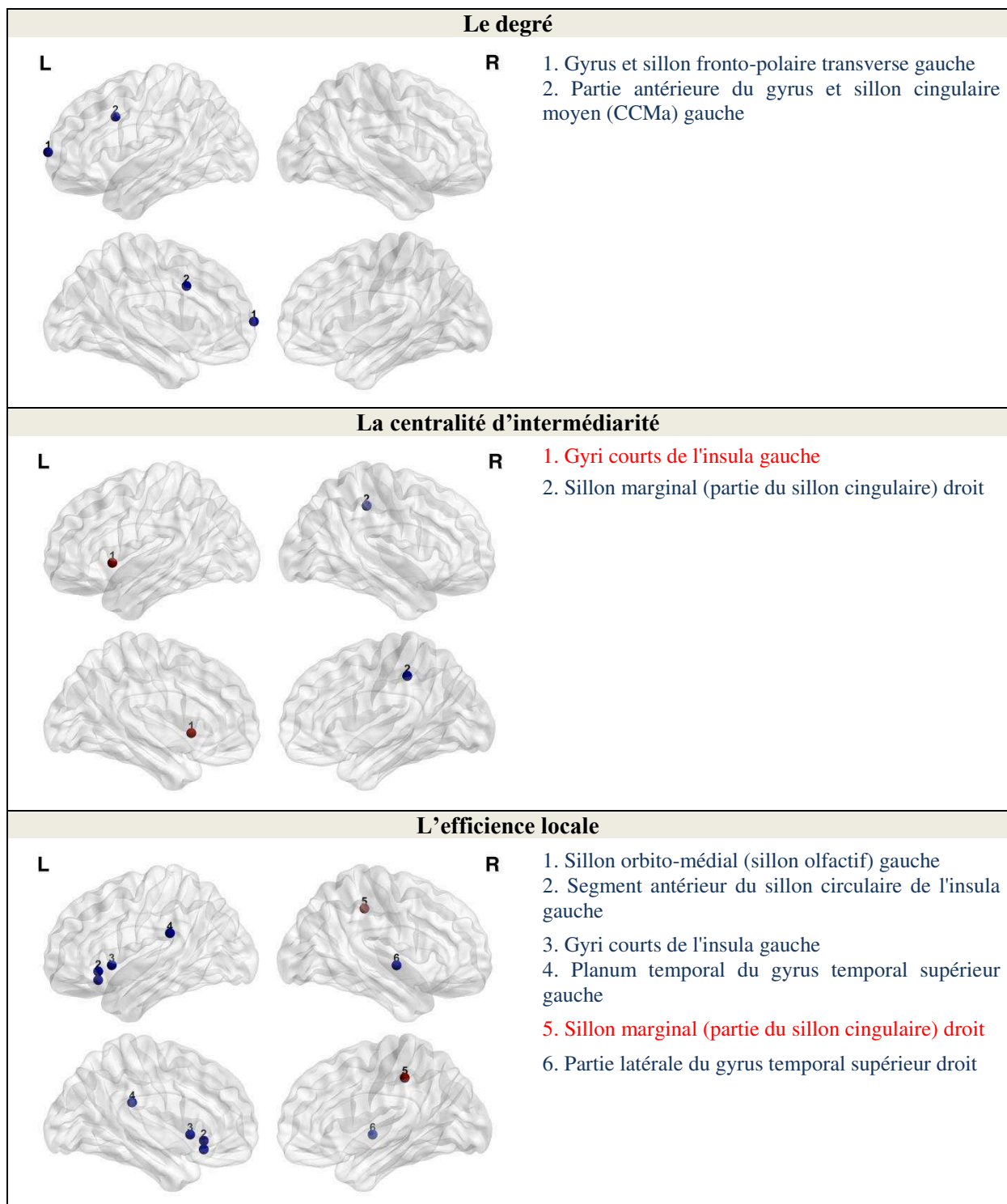


Figure 41. Les nœuds des Répondeurs dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Non-Répondeurs à M0.

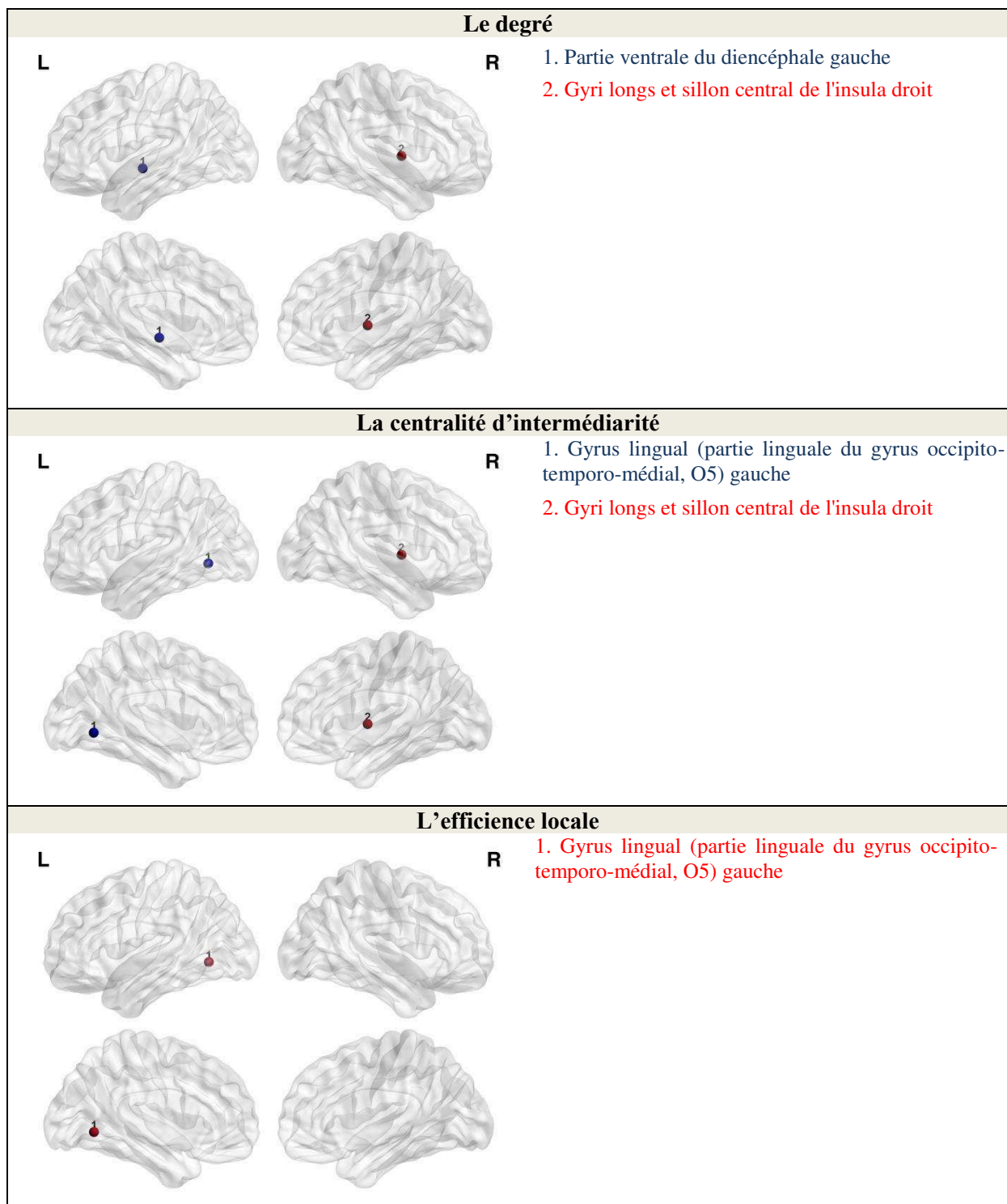


Figure 42. Les nœuds des Répondeurs dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M3.

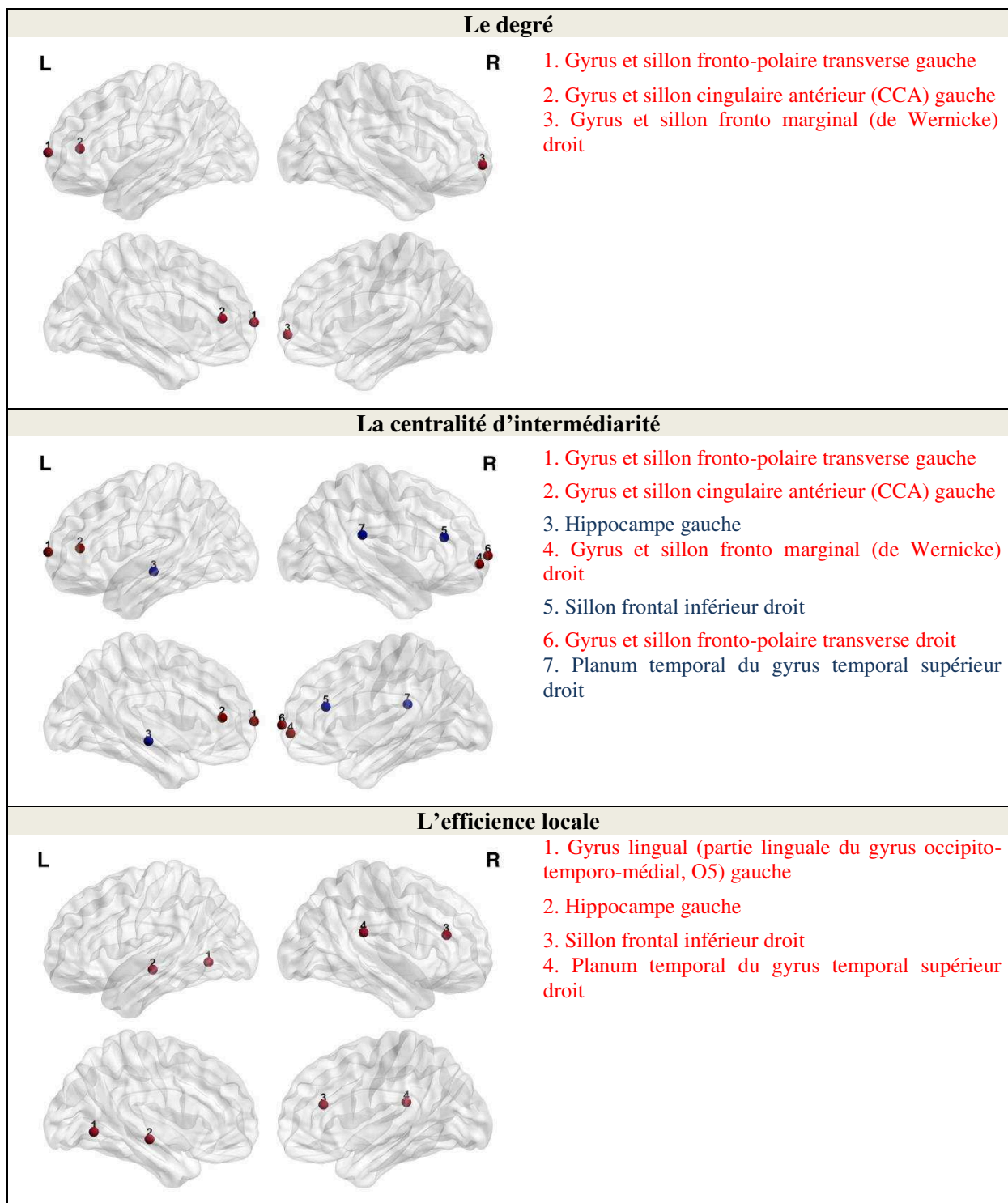


Figure 43. Les nœuds des Non-Répondeurs dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M3.

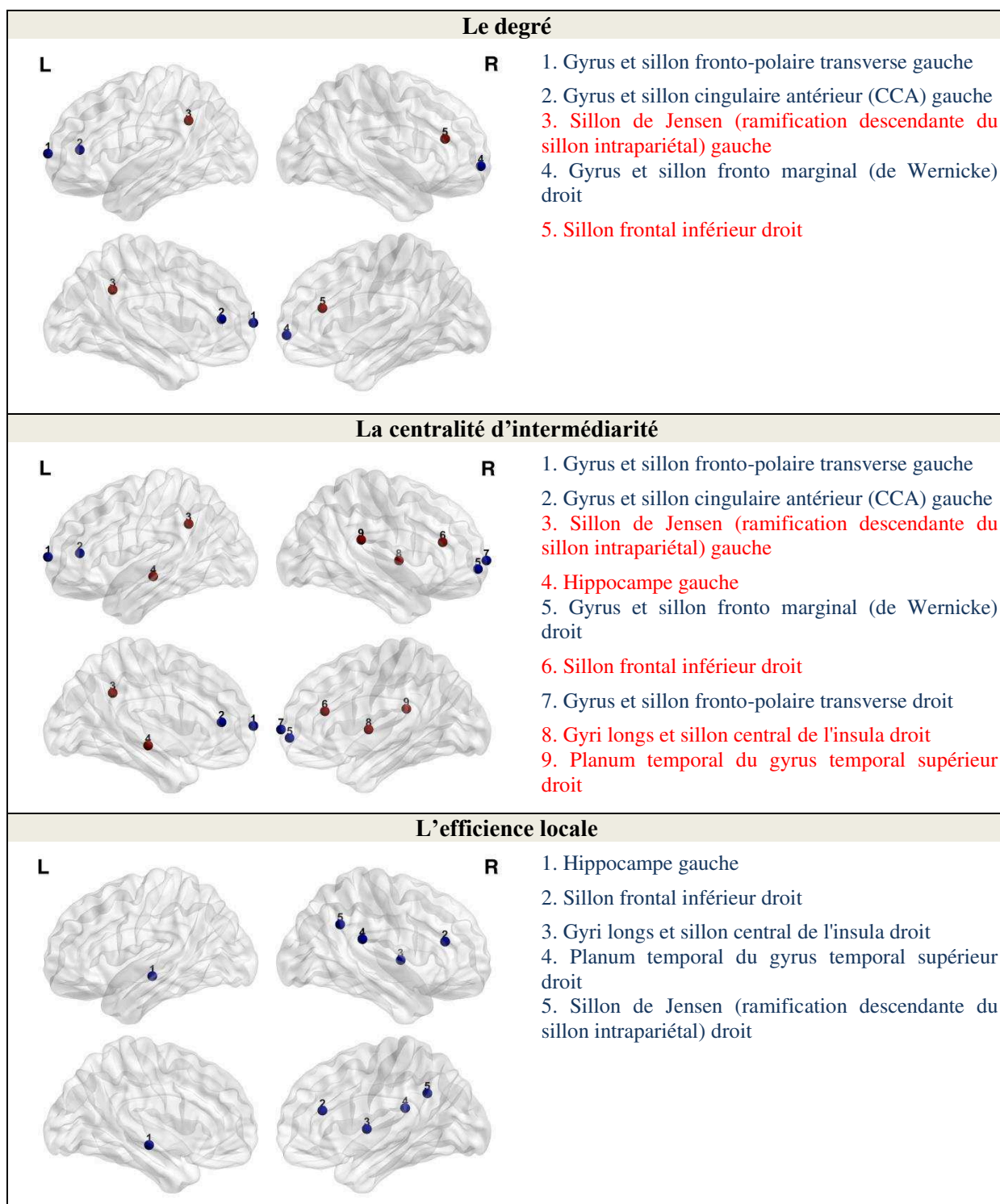


Figure 44. Les nœuds des Répondeurs dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Non-Répondeurs à M3.

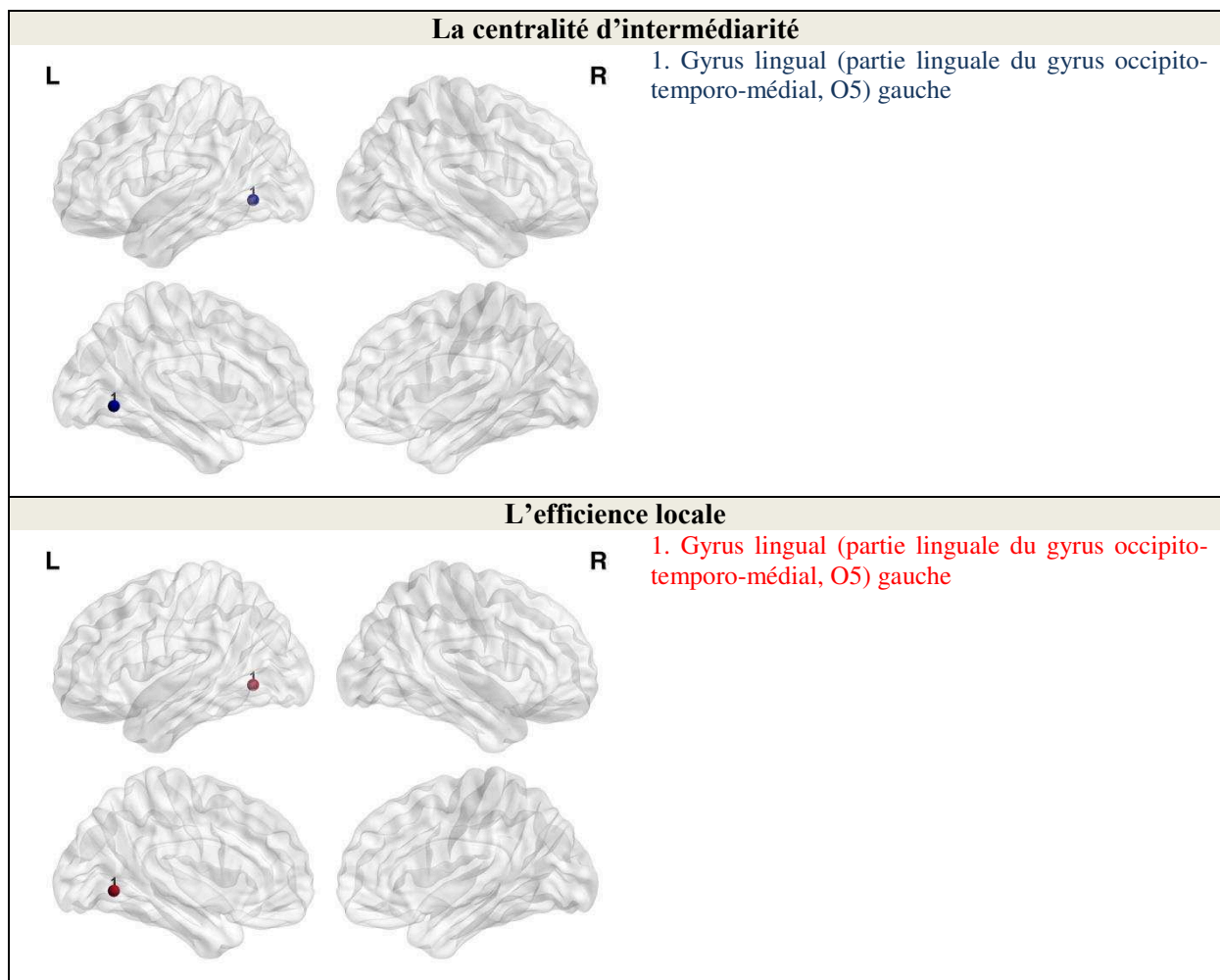


Figure 45. Les nœuds des PeRm dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M0.

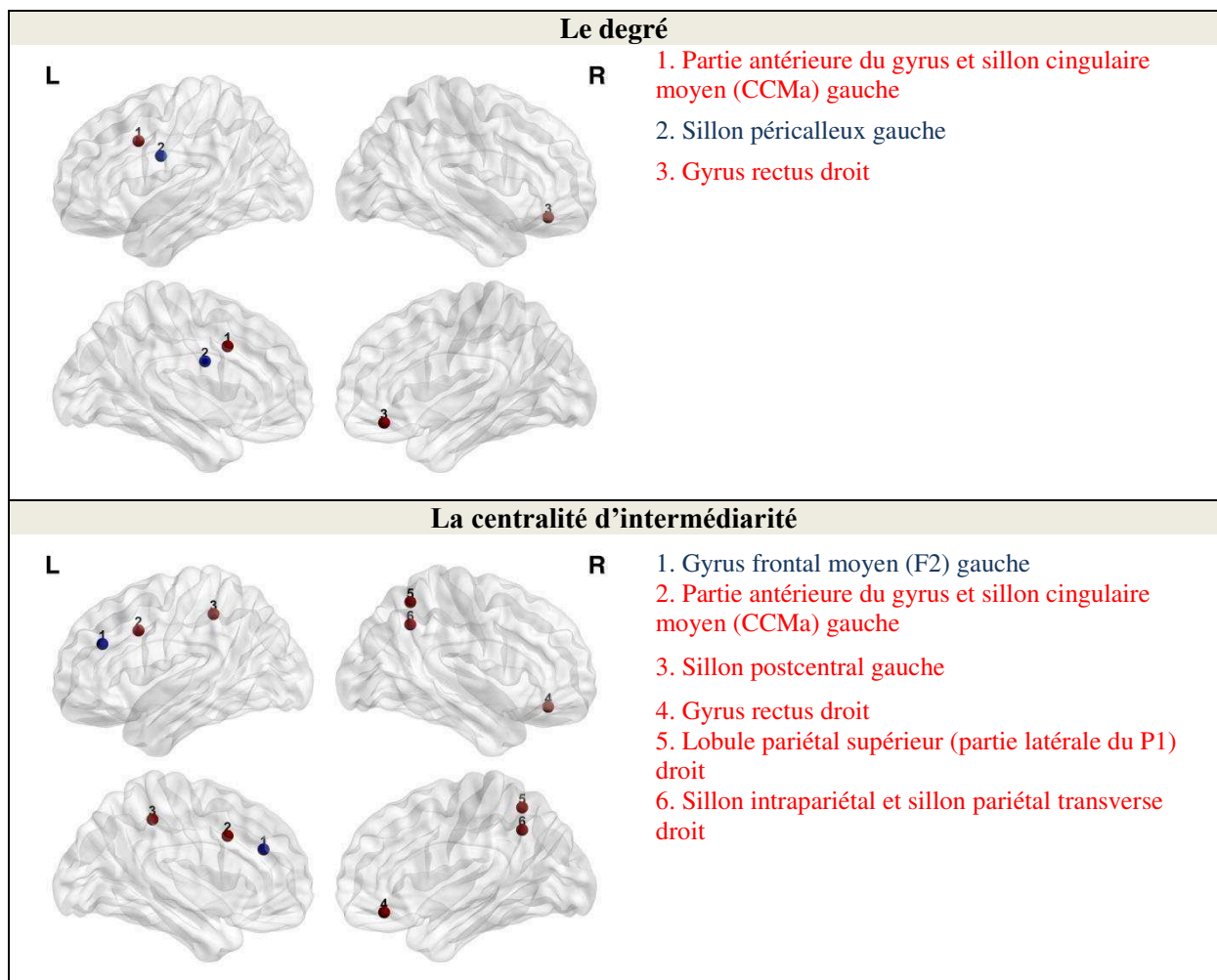


Figure 46. Les nœuds des PeNRm dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M0.



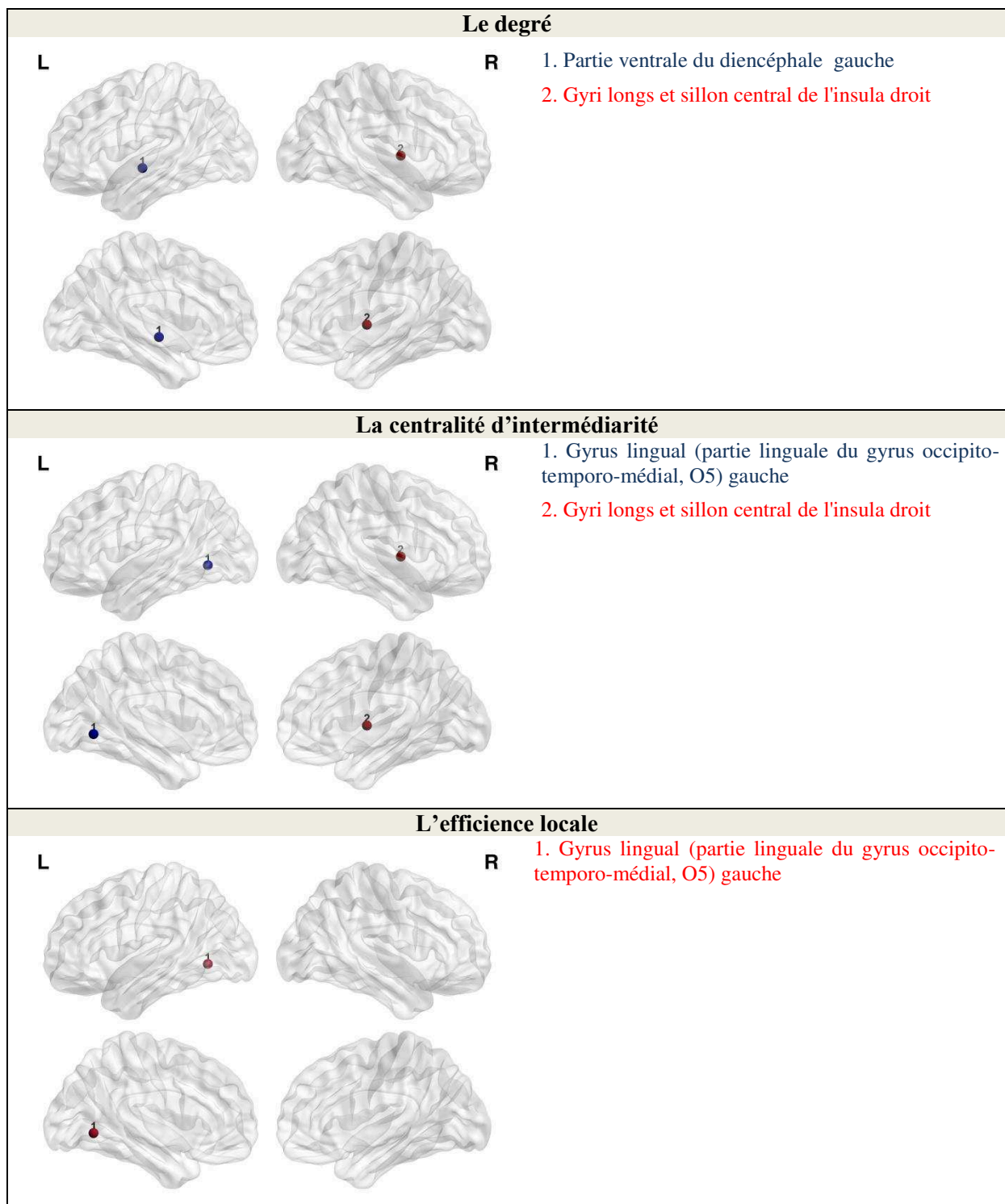


Figure 47. Les nœuds des PeRm dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M3.



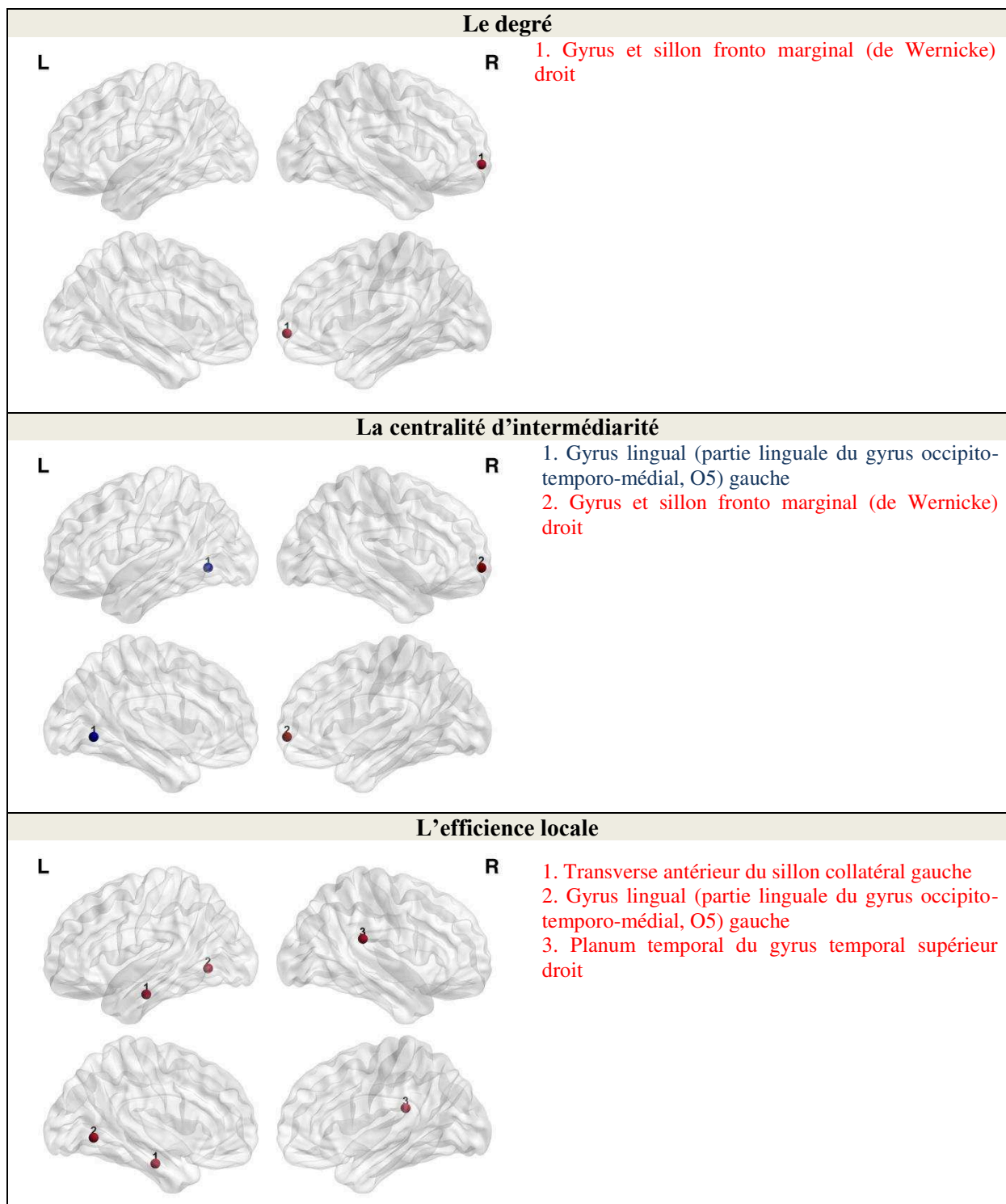


Figure 48. Les nœuds des PeNRm dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des Contrôles à M3.

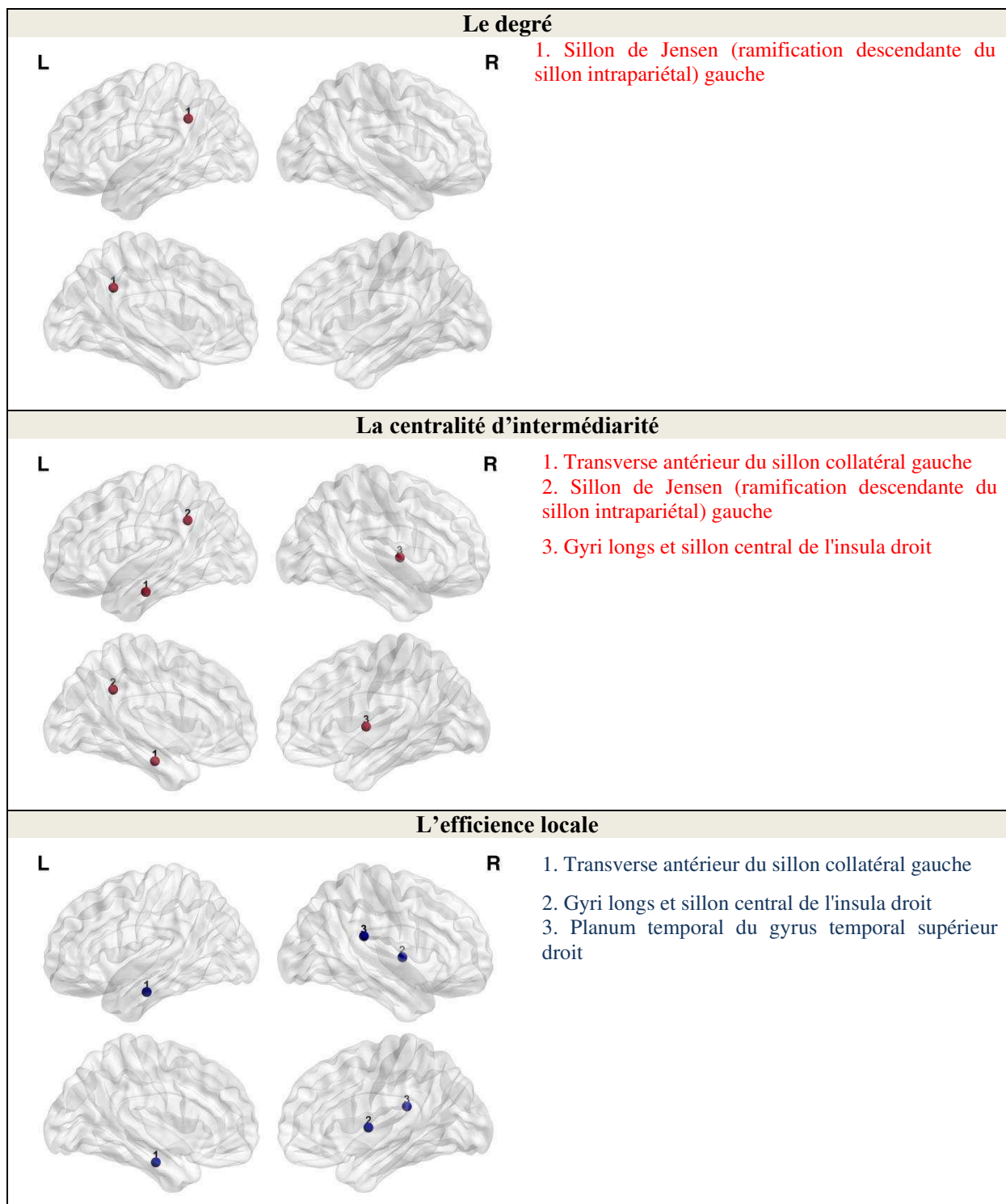


Figure 49. Les nœuds des PeRm dont les mesures locales sont plus élevées (en rouge) ou plus faibles (en bleu) que celles des PeNRm à M3.

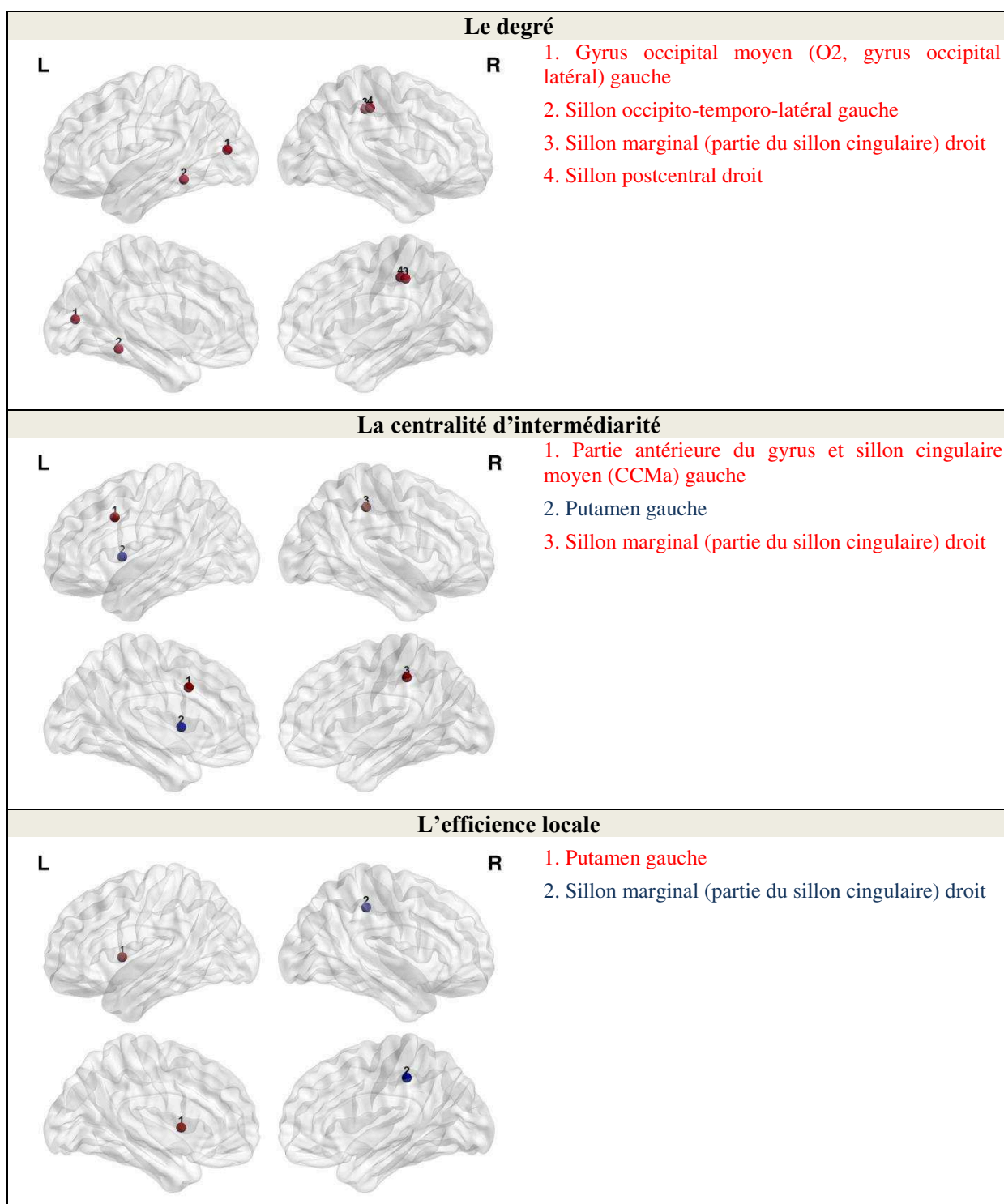


Figure 50. La variation de mesures locales des Répondeurs est plus grande (rouge) ou plus faible (bleu) que celle les Non-Répondeurs.

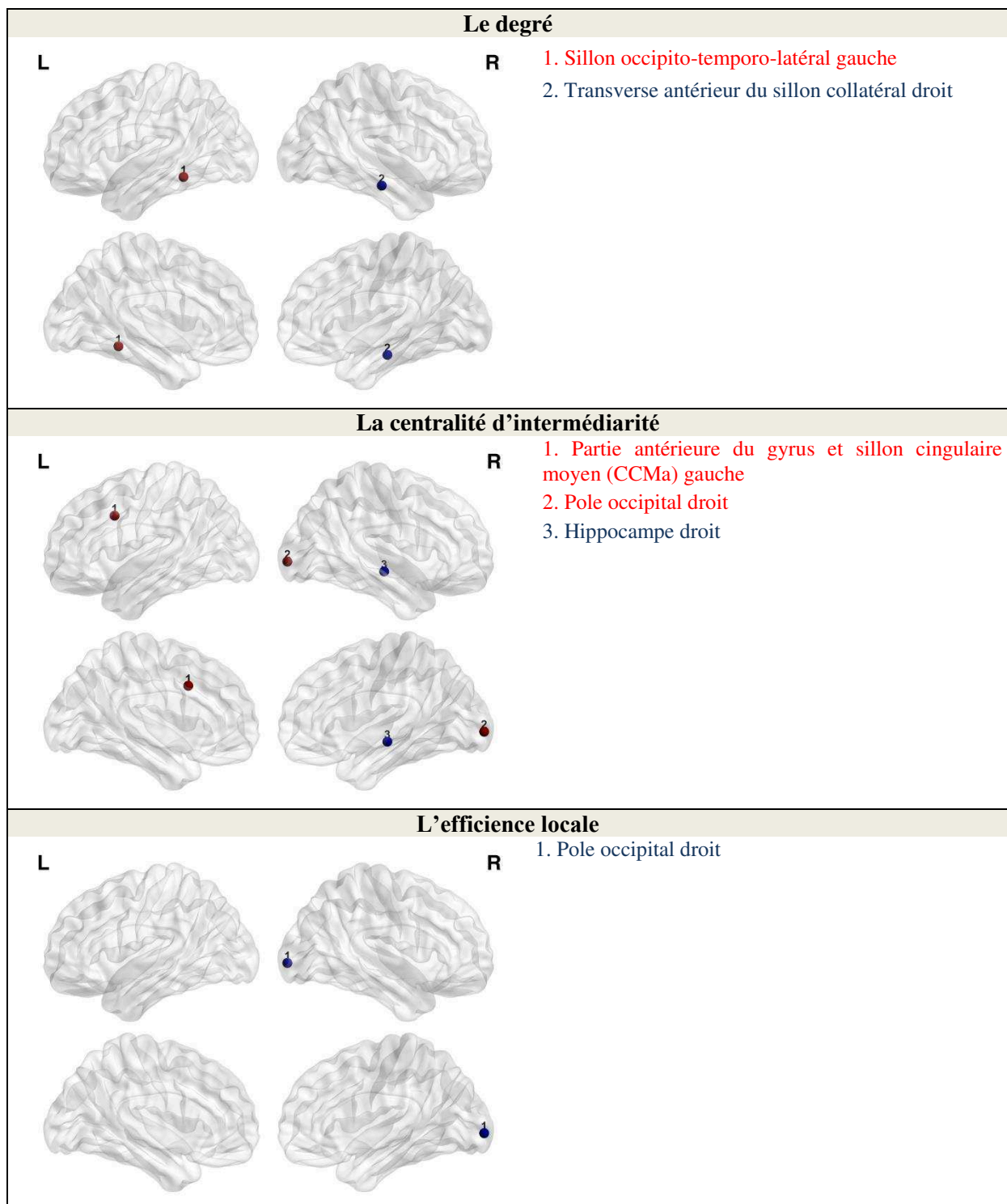


Figure 51. La variation de mesures locales des PeRm est plus grande (rouge) ou plus faible (bleu) que celle les PeNRm.