

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNÉE 2014

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

MÉMOIRE
DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PSYCHIATRIE
(décret du 10 septembre 1990)

présentée et soutenue publiquement
le 22 octobre 2014 à Poitiers
par **Monsieur Julien Samson**

L'imagerie spectroscopique proche infrarouge frontale lors de l'épreuve de
fluence verbale comme méthode d'évaluation de la dépression

Composition du Jury

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Louis Senon

Membres :

Monsieur le Professeur Wissam El-Hage
Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau
Madame le Docteur Ghina Harika-Germaneau

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Nematollah Jaafari

LISTE DES ENSEIGNANTS



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

<p>Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers</p> <ol style="list-style-type: none">1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie2. ALLAL Joseph, thérapeutique3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie4. BENSADOUN René-Jean, oncologie – radiothérapie (en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)5. BRIDOUX Frank, néphrologie6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie7. CARRETIER Michel, chirurgie générale8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie13. DROUOT Xavier, physiologie14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie15. EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)16. FAURE Jean-Pierre, anatomie17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie20. GILBERT Brigitte, génétique21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion24. GUILLET Gérard, dermatologie25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire28. HERPIN Daniel, cardiologie29. HOUETO Jean-Luc, neurologie30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale31. IRANI Jacques, urologie32. JABER Mohamed, cytologie et histologie33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)37. KITZIS Alain, biologie cellulaire38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques43. MACCHI Laurent, hématologie44. MARECHAUD Richard, médecine interne45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire	<ol style="list-style-type: none">46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie47. MIGEOT Virginie, santé publique48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie51. NEAU Jean-Philippe, neurologie52. ORIOT Denis, pédiatrie53. PACCALIN Marc, gériatrie54. PAQUEREAU Joël, physiologie55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique58. POURRAT Olivier, médecine interne59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire61. RICHER Jean-Pierre, anatomie62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie63. ROBERT René, réanimation64. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales65. ROBLLOT Pascal, médecine interne66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale71. TOUCHARD Guy, néphrologie72. TOURANI Jean-Marc, oncologie73. WAGER Michel, neurochirurgie <p>Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers</p> <ol style="list-style-type: none">1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail5. BILAN Frédéric, génétique6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation11. DIAZ Véronique, physiologie12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation14. HURET Jean-Loup, génétique
---	--

<p>15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique 16. SAPANET Michel, médecine légale 17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire 18. THILLE Arnaud, réanimation 19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie</p> <p>Professeur des universités de médecine générale GOMES DA CUNHA José</p> <p>Professeurs associés de médecine générale BINDER Philippe VALETTE Thierry</p> <p>Maîtres de Conférences associés de médecine générale BIRAULT François BOUSSAGEON Rémy FRECHE Bernard GIRARDEAU Stéphane GRANDCOLIN Stéphanie PARTHENAY Pascal VICTOR-CHAPLET Valérie</p> <p>Enseignants d'Anglais DEBAIL Didier, professeur certifié PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère</p> <p>Professeurs émérites 1. DORE Bertrand, urologie (08/2016) 2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015) 3. GIL Roger, neurologie (08/2017) 4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016) 5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017) 6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)</p> <p>Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires 1. ALCALAY Michel, rhumatologie 2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques 3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques 4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite) 5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire 6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite) 7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire 8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion 9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite) 10. BURIN Pierre, histologie 11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène 12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire 13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction 14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique 15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite) 16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice 17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie 18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires 19. FONTANEL Jean-Pierre, oto-rhino-laryngologie (ex-émérite) 20. GOMBERT Jacques, biochimie 21. GRIGNON Bernadette, bactériologie 22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire 23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale 24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite) 25. KLOSSEK Jean-Michel, oto-rhino-laryngologie 26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite) 27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire 28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie</p>	<p>29. MARILLAUD Albert, physiologie 30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale 31. POINTREAU Philippe, biochimie 32. REISS Daniel, biochimie 33. RIDEAU Yves, anatomie 34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion 35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire 36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite) 37. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale</p>
---	--

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Neau, le Professeur El-Hage et le Docteur Harika-Germaneau de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

Je remercie chaleureusement le Professeur Senon et le professeur Jaafari pour la formation de qualité dont j'ai eu la chance de bénéficier pour mon internat de psychiatrie ainsi que pour leur soutien dans les moments difficiles.

Je remercie tous les collègues des différents hôpitaux où j'ai eu le plaisir de travailler et surtout Virginie et Nicolas.

Je remercie particulièrement mon ami de longue date Alexandre que j'ai eu le plaisir de côtoyer avant, pendant et je l'espère après mes études de médecine.

Je remercie tous mes collègues internes de Poitiers dont Martin, Arsène et Houssein.

Je remercie tous mes camarades d'étude de médecine de la faculté de médecine Paris 5 et plus particulièrement Alexandra et Dalilha.

Je remercie toute ma grande famille par la même occasion qui m'accompagne depuis tant d'années même si les distances nous séparent parfois.

Je remercie mes parents qui m'ont et continuent de m'accompagner dans les moments difficiles et heureux.

Je remercie mes amis qui n'ont pas le plaisir de faire médecine dont Richard et Christelle.

Je remercie enfin ma femme adorée Simone, ma fille Éléonore ainsi que mon beau-fils Gabriel.

ABRÉVIATIONS

5-HT : 5-HydroxyTryptamin

5-HTTLPR : 5-HydroxyTryptamin-Transporter-Linked Polymorphic Region

AVC : accident vasculaire cérébral

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

CISS : Coping Inventory for Stressful Situations

CMRglu : Cerebral metabolic rate for glucose utilization

CPFDL : Cortex Préfrontal DorsoLatéral

CRF : Case Report form

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

ECT : ÉlectroConvulsivoThérapie

EDM : Épisode Dépressif Majeur

ET : Écart Type

FDA : Food and Drug Administration

fS : fnirSoft

fNIRS : Functional Near-Infrared Spectroscopy

Hbo : Hémoglobine oxygénée

Hbr : Hémoglobine désoxygénée ou Hémoglobine réduite

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

LED : Light-Emitting Diode

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

MT : Motor Threshold

NIRS : Near-Infrared Spectroscopy

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

PEM : Potentiel Évoqué Moteur

ROI : Region of Interest

rTMS : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SDS : Self-rating Depression Scale

PTSD : PostTraumatic Stress Disorder

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TMT-A : Trail Making Test Part A

URC : Unité de Recherche Clinique

VFT : Verbal Fluency Test

WM : Working Memory

PLAN

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	3
REMERCIEMENTS.....	5
ABRÉVIATIONS.....	6
PLAN.....	8
INTRODUCTION.....	9
I. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE, HYPOTHÈSE ET BUT DE LA RECHERCHE :...10	
A) MODÈLE NEURONAL DE LA DÉPRESSION.....	10
B) LA DÉPRESSION TRAITÉE PAR LA RTMS.....	23
C) LA fNIRS COMME MÉTHODE D'ÉVALUATION DE LA DÉPRESSION.....	39
II. OBJECTIFS ET MÉTHODE.....	63
A) OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATIONS.....	63
B) PATIENTS ET MÉTHODE :.....	65
III. RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	83
A) RÉSULTATS DE L'ÉTUDE.....	83
B) DISCUSSION.....	102
CONCLUSION.....	111
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	112
ANNEXES.....	122
A) POSTER D'INFORMATION.....	122
B) EXTRAIT DE LA PRÉSENTATION AUX VOLONTAIRES.....	123
C) CONSENTEMENT VOLONTAIRE.....	125
D) QUESTIONNAIRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE GÉNÉRAL.....	126
E) ÉCHELLE CES-D.....	127
F) QUESTIONNAIRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU GROUPE DÉPRESSION (EXTRAIT).....	129
RÉSUMÉ ET MOTS CLEFS.....	130
SERMENT.....	131

INTRODUCTION

La dépression - pathologie psychiatrique avec une prévalence de 15 % dans la population générale – est un problème de santé publique nécessitant une prise en charge sur le plan évaluatif et thérapeutique. Cette prise en charge est basée sur la psychothérapie et sur un traitement pharmacologique, en particulier les antidépresseurs sérotoninergiques. L'utilisation de ces antidépresseurs est basée sur l'idée que la dépression est secondaire à un déficit en sérotonine au niveau des synapses. 40 % des patients ont une absence de réponse thérapeutique ce qui nécessite de développer d'autres traitements utilisant d'autres modèles et concepts physiopathologiques comme par exemple la stimulation magnétique transcrânienne. Dans ce traitement, le modèle utilisé est celui de la neuromodulation cérébrale. Les outils actuels pour diagnostiquer, évaluer la sévérité de la maladie et l'efficacité thérapeutique sont les échelles psychométriques. Des techniques plus récentes de type fNIRS permettraient d'aider au diagnostic, à l'évaluation de la sévérité de la maladie et à l'efficacité thérapeutique chez des patients souffrant d'une dépression d'intensité variable.

L'objectif de ce travail est de démontrer l'utilité de la fNIRS couplée avec la fluence verbale comme méthode d'évaluation objective de la dépression.

Dans le cadre de ce travail de thèse, dans une première partie nous proposons d'abord une revue exhaustive de la littérature permettant de comprendre la psychobiologie de la dépression en visitant l'aspect neurobiologique. Dans un second temps nous étudions l'utilité de la rTMS comme une technique thérapeutique dans cette pathologie. Et nous rapportons les données de la littérature sur la fNIRS couplée à une tâche neuropsychologique comme un moyen d'évaluation objectif de la dépression.

Dans une deuxième partie nous rapportons l'étude réalisée chez 47 volontaires dont 23 souffrant de dépression d'intensité variable.

Et dans une dernière partie nous apportons les résultats et les discutons au regard de la littérature internationale.

I. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE, HYPOTHÈSE ET BUT DE LA RECHERCHE :

A) MODÈLE NEURONAL DE LA DÉPRESSION

La cause de la dépression reste inconnue, il faudrait donc parler de « syndrome » dépressif et non de « maladie » dépressive (Jaafari et al., 2005).

Il existe de nombreux modèles hypothétiques. Cette thèse s'inscrit dans un modèle neurobiologique de cette pathologie. C'est ce parti pris qui ne sous-entend nullement qu'une seule approche soit en mesure d'expliquer cette pathologie. La dépression est vue comme le résultat d'un stress répété chez un sujet plus ou moins vulnérable qui modifie le réseau neuronal du cerveau de celui-ci. L'hormone qui caractérise le plus le stress est le cortisol et les parties du cerveau les plus modifiées au niveau neuronal est l'hippocampe et le cortex pré-frontal. La dépression est l'expression clinique d'une modification pathologique de la neuroplasticité neuronale modulée par le génome.

1. La dépression causée par des stress répétés

Pour rappel, le cortisol est une hormone synthétisée au niveau des surrénales, à partir du cholestérol. Le cortisol a de nombreux effets d'adaptation s'il reste dans les normes.

Au niveau physiologique, le cortisol permet :

- La sécrétion des neuropeptides, hormones et catécholamines.
- L'acheminement de l'oxygène et des nutriments vers le système nerveux central.
- Au niveau comportemental :
 - une vigilance accrue ;
 - une attention portée sur le stress ;
 - l'inhibition du comportement alimentaire et reproducteur.

Il diminue également la croissance et la fonction immunitaire (très utilisé en thérapeutique) ((Belzung, 2007), page 164).

Dans ce modèle de la dépression le cortisol est vu comme une des principales hormones du stress. Un stress répété dû à un environnement négatif avec la potentialisation du génome d'un sujet entraîne une imprégnation des structures limbiques. Les structures limbiques, dont le cortex-préfrontal fait partie, représente le substrat biologique de la psyché.

Cette imprégnation de corticoïdes endogènes a des conséquences maximales dans les structures où les récepteurs glucocorticoïdes sont les plus présents. C'est dans l'hippocampe et le cortex pré-frontal que se situe le plus grand nombre de récepteurs glucocorticoïdes.

Cette imprégnation continue entraîne une hyposensibilité des récepteurs corticostéroïdes. Dans les dépressions sévères, ce résultat paradoxal au test est rétabli par l'amitriptyline. Et de même, l'absence de correction à ce test prédit une inefficacité à distance de cet antidépresseur (rechute à 6 mois) (Duval, n.d.).

Ces anomalies observées sur l'axe HHS (Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien) ne sont pas communes à toutes les pathologies psychiatriques. En effet, dans l'état de stress post-traumatique il est observé un "paradoxe HHS". Le CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) est augmenté et le taux de cortisol est lui diminué (contrairement à la dépression). Certains considèrent que dans le PTSD, une hypercortisolémie serait le signe d'une bonne réponse à un stress potentiellement traumatique.

Trop de cortisol, comme dans la dépression, ou pas assez, comme dans les PTSD entraînerait une souffrance neuronale (Duval, n.d.).

2. Souffrance neuronale dans la dépression

Il faut connaître les effets que produit cette exposition chronique au stress sur l'élément de base du cerveau à savoir le neurone.

Après être revenu sur un paradigme : la neurogenèse existe à l'âge adulte. Il a été montré chez les animaux que les glucocorticoïdes inhibent la neurogenèse de manière dose dépendante. La prolifération neuronale des macaques est inhibée en quelques heures en situation de stress tandis qu'une surrénalectomie augmente la neurogenèse. De plus, les dendrites sont atrophiées chez les rongeurs exposés à du stress en moins de 4 semaines. Les dendrites sont les

prolongements cellulaires des neurones à l'exception de axones. Ces souffrances vont jusqu'à une véritable mort neuronale observée, là encore, chez les souris. L'exposition naturelle, en situation de stress, ou provoquée, augmente la mort neuronale par l'intermédiaire d'endotoxine ou d'ischémie. Bien que la mort neuronale touche toutes les parties du cerveau, c'est le cortex pré-frontal avec l'hippocampe qui sont les plus touchés. Chez les primates, un stress extérieur d'un mois suffit à produire une mort neuronale conséquente. Chez l'homme atteint de dépression, il est montré régulièrement qu'il se produit une atrophie des structures cérébrales. (Sapolsky, 1999).

Quelles sont les causes au niveau histologique de ces diminutions de volumes cérébraux ?

Il existe de nombreuses causes à une diminution du volume du cerveau, comme une déshydratation de ce dernier. Il existe une étude anatomopathologique post-mortem qui fait le compte des neurones et des cellules gliales dans l'hippocampe de sujets dépressifs et de sujets contrôles. Il n'y a pas une diminution globale de la densité des neurones dans l'hippocampe. Il

y a au contraire une augmentation de la densité des cellules avec une réduction plus importante du cytoplasme des neurones qui engendre une diminution globale du volume de l'hippocampe. C'est l'espace inter-neuronal qui est réduit. (Stockmeier et al., 2004).

C'est un résultat qui a du sens. En effet s'il y avait une mort neuronale des hippocampes, nous serions dans le cas de figure de la maladie d'Alzheimer. Or la dépression est globalement réversible, au contraire de cette première cause de démence.

Sur l'illustration ci-dessous, la différence de densité entre les noyaux s'observe en microscopie optique à plusieurs grossissements.

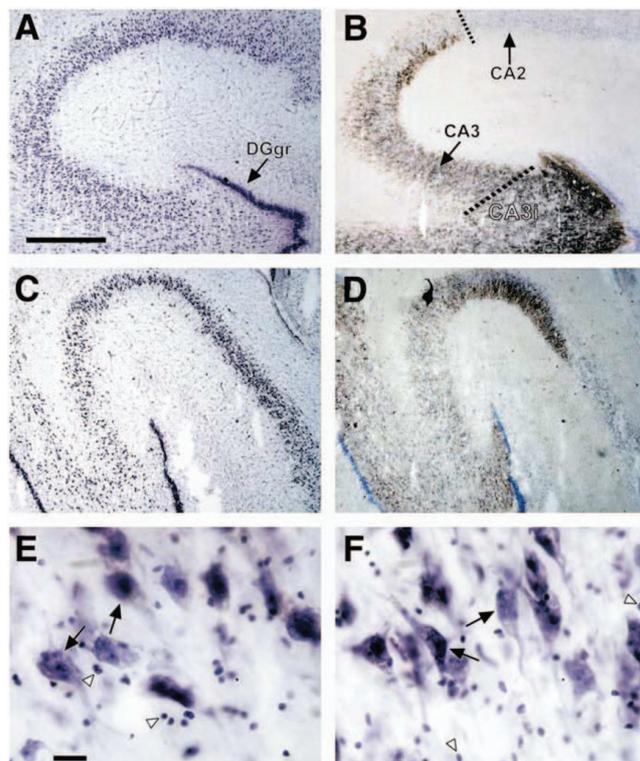


Illustration 1 : À gauche hippocampe d'un sujet normal et à droite celui d'un patient dépressif (Stockmeier et al., 2004). L'amas des neurones apparaît plus sombre à droite car les neurones sont plus concentrés.

L'augmentation de la densité neuronale ne signifie pas qu'il y a plus de neurones mais correspond en fait à une diminution du neuropile (les axones et les dendrites). Le neuropile représente la « zone de substance grise constituée par l'enchevêtrement des axones, des prolongements gliaux et des ramifications des dendrites » (“Le grand dictionnaire terminologique,” n.d.). Cette diminution de l'espace inter-cellulaire est remplacée entre autres par de l'eau chez les sujets dépressifs. Cela rejoint donc la théorie déjà établie que le cortisol engendre une souffrance neuronale qui s'observe pour l'instant par une **déramification** des neurones. Tout laisse à penser que les événements de vie stressants sont comme des attaques au cerveau et plus précisément à l'hippocampe. Ces attaques peuvent être comparables à des hypoglycémies ou des ischémies (Stockmeier et al., 2004).

L'hypercortisolémie aggraverait ces dommages, et si c'est le cas par l'un de ces mécanismes : atrophie dendritique, inhibition de la neurogenèse ou tout simplement mort cellulaire.

La déramification est observée grâce à l'immunofluorescence dans l'illustration ci-dessous. L'axone demeure mais les dendrites s'atrophient ou disparaissent en présence de dexaméthasone, c'est-à-dire de corticoïdes. Le nombre de neurites par cellule diminue de moitié significativement (de 8 à 4) (Kunugi et al., 2010). On appelle neurite tout prolongement cellulaire d'un neurone (axone ou dendrite).

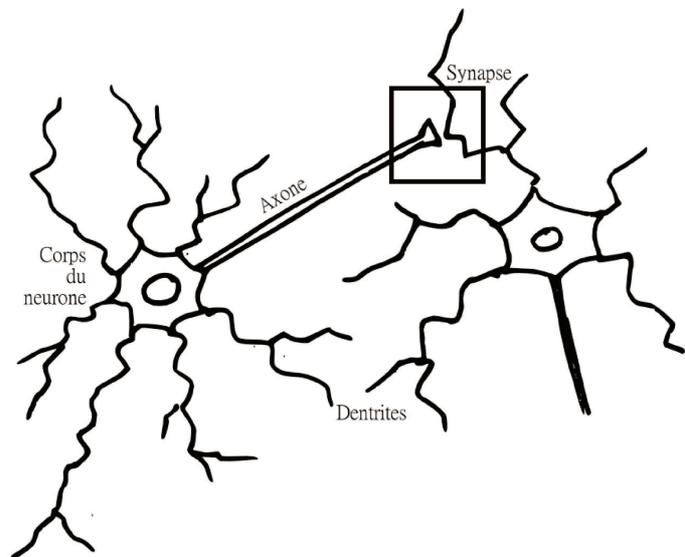


Illustration 2 : Schéma de deux neurones (collection personnelle)

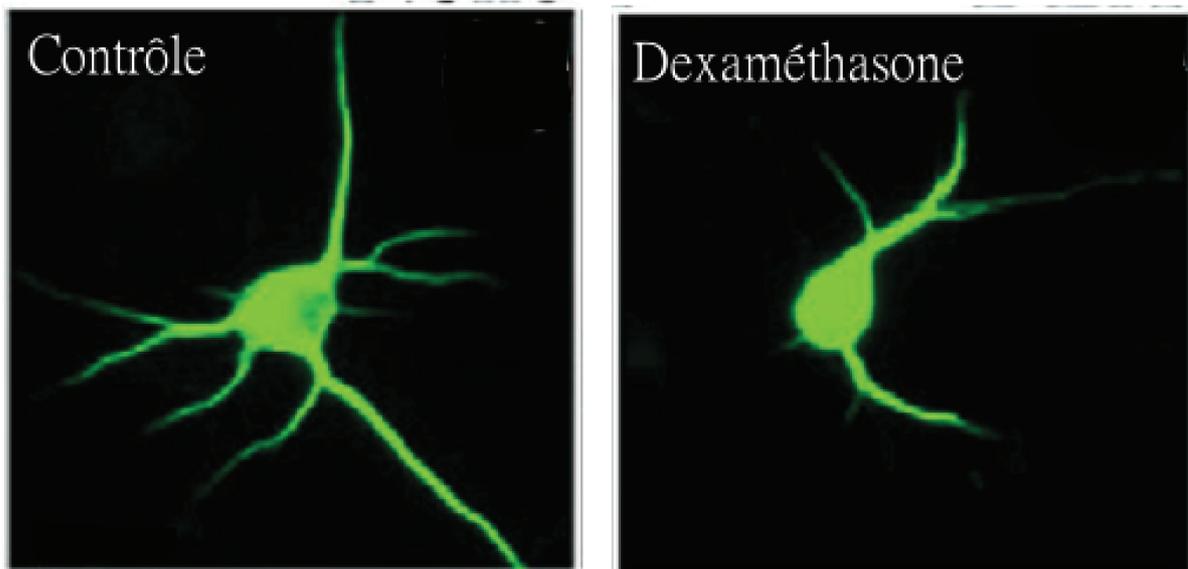


Illustration 3 : Immunofluorescence MAP2 de neurones en culture exposés aux corticoïdes (Kunugi et al., 2010). À gauche, la taille et le nombre des neurites est plus important.

Existe-t-il un lien entre une modification de la neuroplasticité et le métabolisme cérébral mesuré en imagerie fonctionnelle ? La déramification devrait s'accompagner d'un hypométabolisme. S'il existe moins de connexions inter-neurales, il devrait y avoir un hypométabolisme cérébral.

Selon la période de la vie à laquelle est subi le stress, différentes structures cérébrales sont privilégiées. Les anomalies dans le cortex préfrontal seraient dues plutôt au stress autour de la puberté. La petite enfance est quant à elle une période sensible pour l'hippocampe.

Si l'hypercortisolémie et donc la diminution des groupes de neurones est une cause de la maladie, alors des anomalies de volumes devraient précéder cette dernière. S'ils sont un signe de la maladie alors ils devraient venir en aval de celle-ci. Or une méta-analyse de plus de 2000 patients a montré que la différence entre les sujets atteints de dépressions et les sujets contrôles n'était significative qu'après au moins 2 ans de maladie ou plus d'un épisode dépressif dans la vie ((McKinnon et al., 2009), page 53). Cela suggère que les anomalies observées, macroscopiquement du moins, viennent après que la maladie se déclare. Cela suggère également que l'hypercortisolémie surviendrait avant et va dans le sens qu'elle serait plus un signe de la maladie que la cause. Cette même méta-analyse ne montre pas d'effet significatif du traitement par manque de données, mais il faut quand même signaler que les premières analyses montreraient que les sérotoninergiques auraient un effet protecteur par rapport au volume de l'hippocampe.

3. Rôle thérapeutique de la sérotonine dans la dépression

La sérotonine, encore appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une monoamine. Son rôle dans la dépression est considéré comme majeur du fait entre autres que l'essentiel des antidépresseurs prescrits sont des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) au niveau synaptique. En France, les ISRS représentent 60% des prescriptions d'antidépresseurs (Loze et al., 2001).

Son mécanisme d'action est bien connu mais son lien avec la dépression n'est qu'hypothétique.

Schématiquement, l'information neuronale se propage vers l'extrémité de l'axone grâce au potentiel d'action. Arrivé au niveau des synapses, ces potentiels d'action provoquent la libération de neurotransmetteurs comme la sérotonine. La sérotonine traverse l'espace intercellulaire pour se fixer sur les récepteurs des dendrites du neurone cible. Cela entraîne une dépolarisation membranaire qui va créer de nouveau un potentiel d'action. Une partie seulement du neurotransmetteur atteint les récepteurs-cibles puisque certains sont recapturés au niveau pré-synaptique par un neurotransporteur.

Un

Illustration 4 : Schémas d'une synapse.

A= neurone pré-synaptique ;

B= neurone post-synaptique ;

1=mitochondrie ; 2=vésicule synaptique

remplie de sérotonine ; 3=auto-

récepteur ; 4=espace synaptique ;

5=récepteur de la sérotonine ;

6=transporteur ionique ; 7=fusion de la

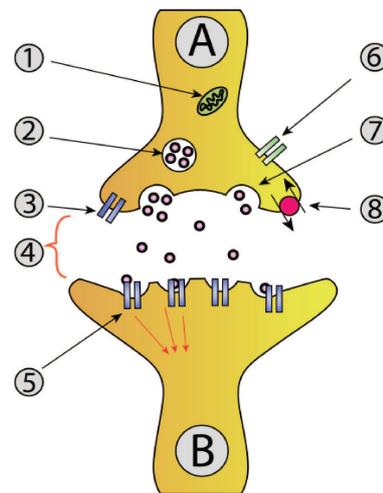
vésicule libérant la sérotonine;

*8=recapture de la sérotonine, **cible** des*

médicaments.

Auteurs : Dake, Nrets (Creative

Commons).



neurotransporteur fait partie des protéines. Il assure l'acheminement du neurotransmetteur depuis l'espace synaptique jusqu'au neurone pré-synaptique. Le neurotransmetteur est intégré à la membrane du neurone pré-synaptique. C'est donc la cible des ISRS.

C'est à ce niveau que les antidépresseurs agissent en inhibant la recapture pré-synaptique et donc en augmentant le passage post-synaptique de sérotonine. Les connexions inter-

neuronales sont donc ré-activées pharmacologiquement. Il est supposé que cela développe la formation de nouvelles connexions inter-neuronales et inhibe les déconnexions qui sont sans les antidépresseurs peu actives.

Ceci est le mécanisme des antidépresseurs de type ISRS. En aucun cas cela démontre que la dépression est une maladie de la sérotonine, qu'un déficit en sérotonine serait une des causes princeps de la dépression. Le taux de sérotonine peut simplement être un marqueur ou une conséquence de la maladie. Sinon on ne pourrait expliquer que d'autres antidépresseurs avec des cibles pharmacologiques totalement différentes aient les mêmes effets.

4. Rôle du transporteur de la sérotonine

Une partie de la population est plus vulnérable par rapport à la dépression. Cette vulnérabilité est prouvée génétiquement au niveau du gène du transporteur de la sérotonine. C'est donc une vulnérabilité présente dès la naissance.

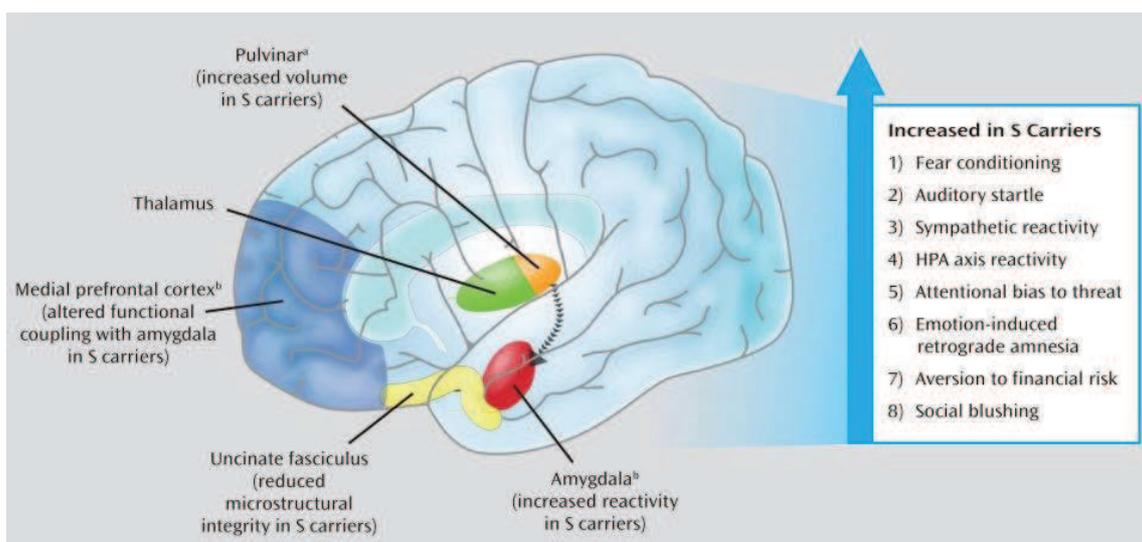


Illustration 5 : Comment le 5-HTTLPR affecte les circuits neuronaux en réponse à des menaces environnementales ou des stress (Caspi et al., 2010)

Le neurotransporteur de la sérotonine 5-HTTLPR (5-HydroxyTryptamine-Transporter-Linked Polymorphic Region) a deux allèles : le S court et le L long. Il semble que l'allèle court S soit plus associé à certaines pathologies psychiatriques comme la dépression ou le PTSD (PostTraumatic Stress Disorder ou état de stress post-traumatique). L'allèle court entraîne une expression moindre de l'ARN messenger (copie transitoire de l'information génétique) et donc de la protéine impliquée dans le transport de la sérotonine. Il est montré qu'en combinant cette différence génétique avec les événements de vie stressants, on aurait une sensibilité accrue à

ces types d'événements chez les personnes possédant l'allèle S et donc dans l'apparition de maladies psychiatriques. On a parfois présenté ce gène comme le marqueur d'un trait de personnalité : le neuroticisme, c'est à dire la grande sensibilité émotionnelle aux événements de vie négatifs (Caspi et al., 2010). L'amygdale serait activée de façon plus intense et plus prolongée par les stimuli négatifs.

Les porteurs de l'allèle court ont des anomalies de la substance grise de l'amygdale et du cortex préfrontal (partie médiane). La substance grise est diminuée (Pezawas et al., 2005) (Canli et al., 2005). Ce serait donc que l'espace occupé par les corps cellulaires est diminué. Cela peut correspondre à une densité moindre de neurones et/ou à une raréfaction de l'espace inter-cellulaire au niveau de structures fonctionnelles comme les dendrites ou les axones.

Il reste à faire le lien entre ces anomalies neuronales et le métabolisme cérébral observé en imagerie fonctionnelle.

5. Imagerie fonctionnelle en psychiatrie

i. Approche globale

L'imagerie fonctionnelle cherche à caractériser le cerveau en fonctionnement. Le signal mesuré pendant une tâche cognitive est témoin de l'activité du cerveau.

Un postulat est fait : l'activité neuronale requiert de l'énergie et cette énergie se traduit par un apport énergétique via le sang. Le postulat n'est pas forcément évident, contrairement à l'axiome.

Actuellement deux techniques d'imagerie fonctionnelle sont déjà utilisées dans le domaine de la recherche pour la psychiatrie et en tant que technique classique pour d'autres spécialités médicales : l'IRM fonctionnelle et le TEP scanner ou plus couramment TEP scan.

La résolution temporelle de l'IRM est ± 2 secondes et celle du TEP scanner de 60 secondes.

On peut s'intéresser à deux choses en ce qui concerne l'imagerie fonctionnelle en psychiatrie :

- localiser le substrat neuroanatomique d'une émotion ;
- étudier les liens entre émotions et cognitions.

Proposition de définition de l'émotion : « une émotion est une réaction adaptative de l'organisme à un événement qui est pertinent pour les buts et/ou les croyances et valeurs d'un

individu. Par ailleurs, il s'agit d'une réaction qui peut être subjective, physiologique et motrice, et elle peut avoir des conséquences cognitives ».

En psychiatrie, l'imagerie fonctionnelle cherche à percevoir les émotions au niveau cérébral. Ou du moins leurs représentations dans le cerveau humain

Quels sont les substrats neuronaux des émotions ?

Ekman a proposé 6 émotions de bases (émotions primaires diront d'autres) :

- la joie ;
- la surprise ;
- la peur ;
- la tristesse ;
- la colère ;
- et le dégoût.

Y a-t-il des structures spécifiques des émotions de manière biunivoque ? Dans l'idéal une zone du cerveau ne serait associée qu'à une émotion et inversement. La peur et l'anxiété sont associées dans les études avec l'amygdale. Le dégoût avec l'insula. La joie avec les ganglions de la base. C'est vrai en partie et avec une simplification extrême pour certaines émotions. De façon plus générale vis-à-vis des émotions, l'amygdale et les aires médianes du cortex préfrontal (surtout cortex préfrontal ventromédian) ont un rôle important dans la gestion de celles-ci (Streel et al., 2008).

Une autre démarche actuelle est de caractériser la valence émotionnelle. Les substrats neuronaux pourraient être perçus comme le siège de la valence et de l'intensité émotionnelle.

L'approche dimensionnelle donne deux approches :

- la valence positive ou négative ;
- l'intensité de l'émotion.

Concernant la valence, les études sont peu concluantes. L'amygdale est par contre un bon candidat pour les émotions de forte intensité quelque soit la valence.

Dans d'autres voies de recherche, une hypothèse serait que le traitement de l'information est "multiniveaux" avec au moins 2 niveaux. Tout d'abord la voie automatique sans contrôle des

fonctions cognitives supérieures : le niveau schématique. Et l'autre mettant en jeu justement la mémoire de travail et les fonctions exécutives: le niveau propositionnel. C'est le préfrontal ventromédian qui serait impliqué dans le cas schématique et le préfrontal latéral qui interviendrait dans le propositionnel. Le cortex préfrontal latéral est donc le siège entre autres de l'autorégulation émotionnelle (Stroop et al., 2008).

L'amygdale revient fréquemment dans les travaux comme structure d'intérêt. L'amygdale aurait pour rôle de sélectionner les stimulus pertinents pour provoquer des émotions ou des processus cognitifs de haut niveau. L'amygdale aurait donc un rôle motivationnel.

L'amygdale est également impliquée dans la détection inconsciente des émotions (images subliminales). Cette structure est indépendante du processus d'attention. C'est une structure rapide du traitement des stimulus émotionnels. Cependant d'autres équipes modèrent ces hypothèses.

Un autre domaine d'étude est celui de la modulation émotionnelle. L'étude de la mémoire à long terme montre le rôle de l'hippocampe dans l'encodage. L'amygdale aurait un rôle facilitateur lorsque l'émotion entre en jeu. Il y a une interaction entre l'amygdale et l'hippocampe. Lorsque ce n'est pas l'intensité qui varie mais la valence émotionnelle, l'interaction est alors entre le cortex préfrontal latéral et l'hippocampe.

L'amygdale est également impliquée dans la phase de récupération de la mémoire à long terme. Et ce d'autant plus que l'événement est personnel pour l'individu.

La pièce centrale dans la mémoire de travail est le cortex préfrontal latéral. La modulation des émotions sur les performances de la mémoire de travail comme de la mémoire à long terme sont présents mais difficilement caractérisables. On ne sait pas encore clairement si les émotions améliorent les performances mais on voit que cela active certaines zones du cerveau préférentiellement.

L'attention et sa modulation par les émotions a également été étudiée. Là encore, l'amygdale semble jouer un rôle important, notamment dans l'attention visuelle.

ii. Imagerie fonctionnelle dans la dépression

En ce qui concerne le fonctionnement normal, le traitement des émotions est réalisé dans l'amygdale et le cortex préfrontal ventromédian. La modulation a lieu dans le cortex préfrontal latéral.

En ce qui concerne la dépression, les études retiennent que l'amygdale est hyper-activée (bipolaires et unipolaires). Le cortex préfrontal ventromédian a une activité qui varie selon la tâche ou l'état émotionnel du sujet (maniaque ou dépressif). Et lors d'une tâche cognitive, mémoire de travail ou tâches exécutives, les sujets dépressifs ont une hypo-activité du cortex préfrontal latéral.

L'amygdale joue un rôle essentiel dans l'évaluation des stimuli extérieurs. Le stimulus extérieur prend une valeur affective positive ou négative une fois traité par cette structure. L'activité de base des dépressifs est globalement augmentée dans la dépression unipolaire ainsi que lors de l'exposition à des stimuli négatifs (comme des images tristes) (Anand et al., 2005). L'amygdale entraîne une sensibilité accrue aux événements émotionnels. L'anomalie du ventromédian est interprétée comme un dysfonctionnement de l'évaluation. Dans une étude où on demande aux sujets dépressifs ou non de réguler leurs émotions, il y a une diminution du cortex préfrontal latéral corrélée avec une hyperactivité de l'amygdale. Le lien anatomique entre les structures cognitives de haut niveau (préfrontal latéral) et les structures limbiques plus basiques cognitivement (amygdales) se font par l'intermédiaire du cortex préfrontal ventromédian chez les patients unipolaires.

Il semble que dans la dépression uni ou bipolaire, il y ait un défaut de communication entre l'amygdale et le cortex préfrontal latéral à cause d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal ventromédian.

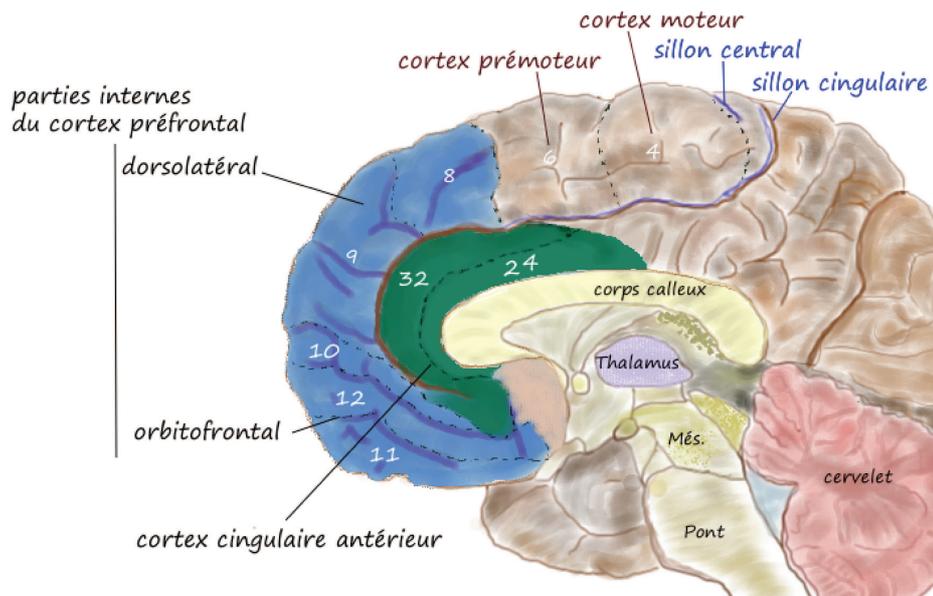


Illustration 6 : Vue médiale du cortex préfrontal (auteur : Pancrat, Creative Commons)

Le rôle de l'hippocampe se situe au niveau de la mémoire. Un souvenir est codé avec une valence émotionnelle (LaBar and Cabeza, 2006). Un souvenir identique n'aura pas la même valence chez deux individus. Ainsi le mariage peut être un souvenir positif pour la femme et négatif pour le mari ou inversement.

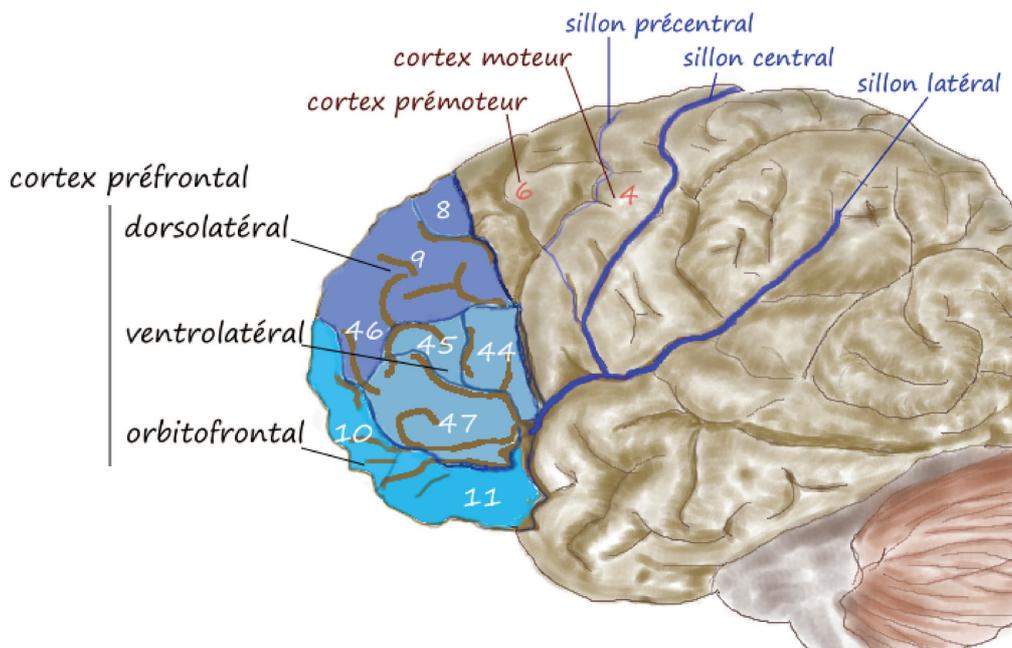


Illustration 7 : Vue latérale du cortex préfrontal, face externe de l'hémisphère gauche (auteur : Pancrat, Creative Commons)

Les rôles attribués aux noyaux gris centraux ont évolué. Initialement ils ne leur étaient attribués que des rôles moteurs. Leur rôle au niveau psychique a en partie été démontré par les résultats cliniques positifs, obtenus par stimulation profonde de ces structures dans des cas de TOC ou de dépression (Kopell and Greenberg, 2008). Le service de psychiatrie de Poitiers (France) travaille régulièrement avec le service de neurochirurgie pour des protocoles impliquant des patients souffrant de TOC et bientôt pour la dépression. Les noyaux gris centraux possèdent des liens étroits avec le cortex-préfrontal. Il existe des projections neuronales importantes entre les deux (Ferry et al., 2000). Dans la dépression il est montré une diminution de l'activité des noyaux gris centraux ainsi que du cortex préfrontal (Smith et al., 1999).

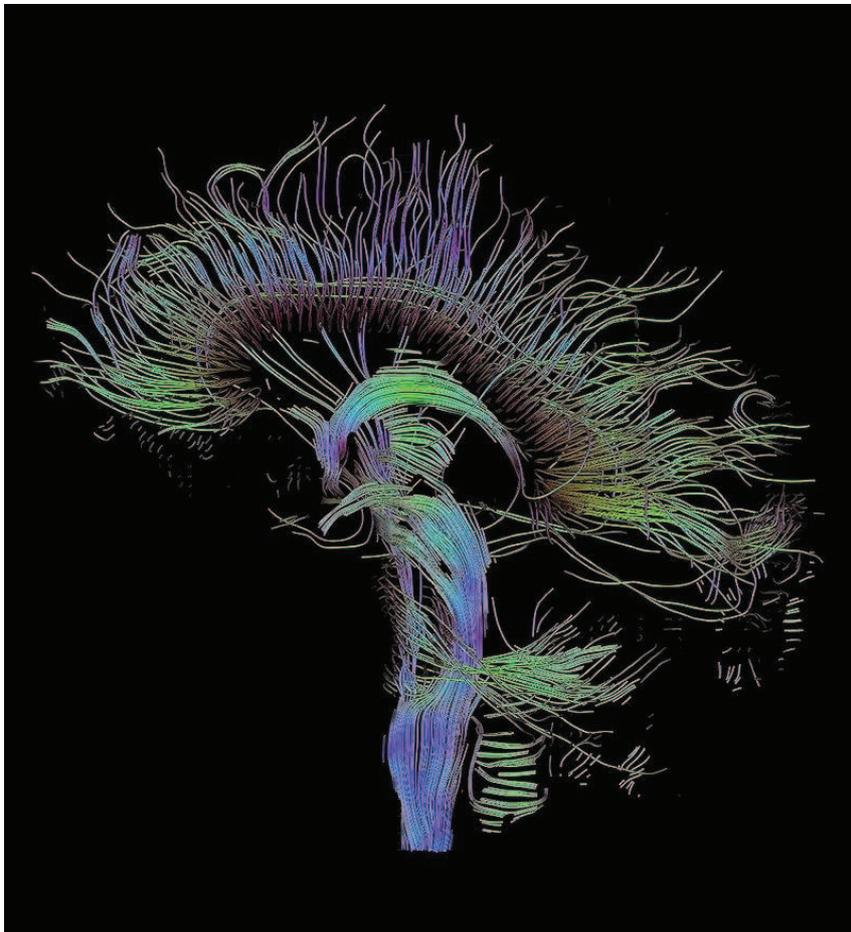


Illustration 8 : Exemple d'image en tenseur de diffusion (Thomas Schultz, Creative Commons)

Toutes ses structures sont plus ou moins en communication les unes avec les autres. Le cortex orbito-frontal reçoit des projections neuronales des autres structures limbiques, à savoir entre autres de l'amygdale ventrolatérale ou de l'hippocampe (Price, 1999). Les projections dans les structures limbiques se font de façon réciproque (Ongür and Price, 2000). Il y a une modulation supposée des différentes structures.

Il est possible de visualiser les prolongements des neurones grâce à la technique des tenseurs de diffusions. Celle-ci est une technique d'imagerie, qui grâce à l'IRM permet de calculer en chaque point de l'espace cérébral l'orientation des molécules d'eau. Les mouvements de l'eau étant limités dans l'espace par les structures environnantes, il est possible d'avoir l'empreinte de celle-ci après une reconstruction informatique en trois dimensions. On obtient l'orientation des fibres nerveuses, les axones, dans l'espace 3D. Celles-ci sont bien visibles car un grand nombre d'entre-elles vont dans la même direction comme illustré ci-contre.

Il y a également des anomalies de la substance blanche sous-jacente, c'est à dire de la partie du cerveau qui contient les fibres nerveuses que sont les axones et les dendrites (Nobuhara et al., 2006). Cette étude de Nobuhara utilise la technique des tenseurs de diffusion.

La dépression est ainsi vue du point de vue neurodéveloppemental et neurodégénératif (Savitz and Drevets, 2009).

Ces quelques résultats issus de la littérature laissent à penser que la dépression est associée à des anomalies à trois niveaux d'observation qui sont liés :

- des anomalies volumétriques généralement de type hypovolémie ;
- des anomalies fonctionnelles de type hypométabolisme lors de tâches cognitives et de type hypermétabolisme au repos ;
- des anomalies de la plasticité neuronale de type déramification de la neuropile.

B) LA DÉPRESSION TRAITÉE PAR LA rTMS

1. Historique de la rTMS

En 1820 Hans Christian Ørsted, chimiste danois, découvre la relation entre électricité et magnétisme. Un fil dans lequel passe un courant électrique est capable de créer un mouvement l'aiguille d'une boussole placée à proximité.

Michel Faraday, physicien britannique, découvre en 1831 l'induction électromagnétique dans une série d'expériences.

L'induction magnétique est un phénomène physique par lequel un courant électrique est créé dans un conducteur soumis à un champ magnétique variable.

La rTMS (*repetitive transcranial magnetic stimulation* ou stimulation magnétique transcrânienne répétée) est une technique non invasive permettant d'appliquer à l'aide d'une bobine un champ magnétique très localisé au niveau de la boîte crânienne et ainsi de dépolariiser les membranes des neurones.

En 1985, Barker publie dans Lancet un article sur la première mise en évidence d'un courant électrique neuronal du cerveau créé par une bobine magnétique (Barker et al., 1985).

La rTMS est aujourd'hui utilisée en routine en neurologie et neurochirurgie en France. En psychiatrie, elle est recommandée entre autres par la FDA (Food Drug and Administration) depuis 2009 (Lefaucheur et al., 2011).

Le champ magnétique est émis depuis une bobine. La forme de la bobine influence grandement le champ magnétique administré. Les premières bobines étaient de forme circulaire. Aujourd'hui les bobines en forme de « huit » sont les plus courantes (Gershon et al., 2003).

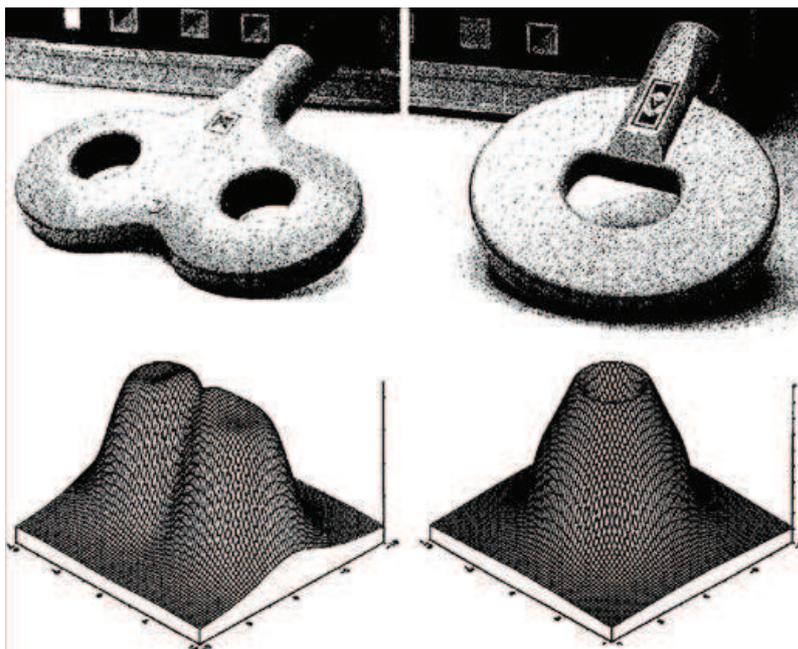


Illustration 9 : Bobine circulaire à droite, en forme de "huit" à gauche (Gershon et al., 2003)

2. Mécanisme d'action général de cette technique de stimulation

Le champ magnétique n'est que peu modifié par les structures osseuses et par la peau. Le champ atteint donc les neurones en surface du cortex cérébral sous-jacent.

Il est admis que la rTMS modifie l'excitabilité cérébrale. À haute fréquence (au-dessus de 5 Hz), la stimulation répétée baisse le seuil d'excitabilité des neurones ciblés. Et à basse fréquence, le seuil est augmenté : il faut alors des stimulations plus importantes pour avoir une réponse.

Les effets les plus visibles sont sur l'induction de mouvements musculaires grâce à la rTMS. Une impulsion sur l'aire motrice primaire gauche entraîne une abduction du pouce droit.

L'aire motrice primaire ou cortex moteur primaire est souvent noté M1. Elle correspond à l'aire de Brodmann, située sur la paroi antérieure du sillon central.

Du fait de la décussation des fibres nerveuses : un hémisphère cérébral est connecté par des fibres nerveuses à la moitié controlatérale du corps. La puissance minimale pour déclencher cette abduction est exprimée en pourcentage de la puissance maximale de la machine utilisée.

Pour un sujet donné il faut par exemple 32% de puissance pour déclencher une pulsation. À 31% il ne se passe rien et à 32% le pouce bouge.

3. Seuil moteur de repos

Cette puissance minimale s'appelle le *seuil moteur*. Sa définition est un peu plus compliquée que précédemment énoncé. Le *seuil moteur* (en anglais Motor Threshold ou MT) représente « l'énergie minimale nécessaire pour déclencher un potentiel évoqué moteur ou PEM (en anglais *Motor Evoked Potential*) dans le muscle stimulé » (*Stimulation magnétique transcrânienne principes et applications en psychiatrie*, 2009). Dans la pratique il suffit d'observer visuellement un mouvement du pouce ou de la main au décours d'une stimulation.

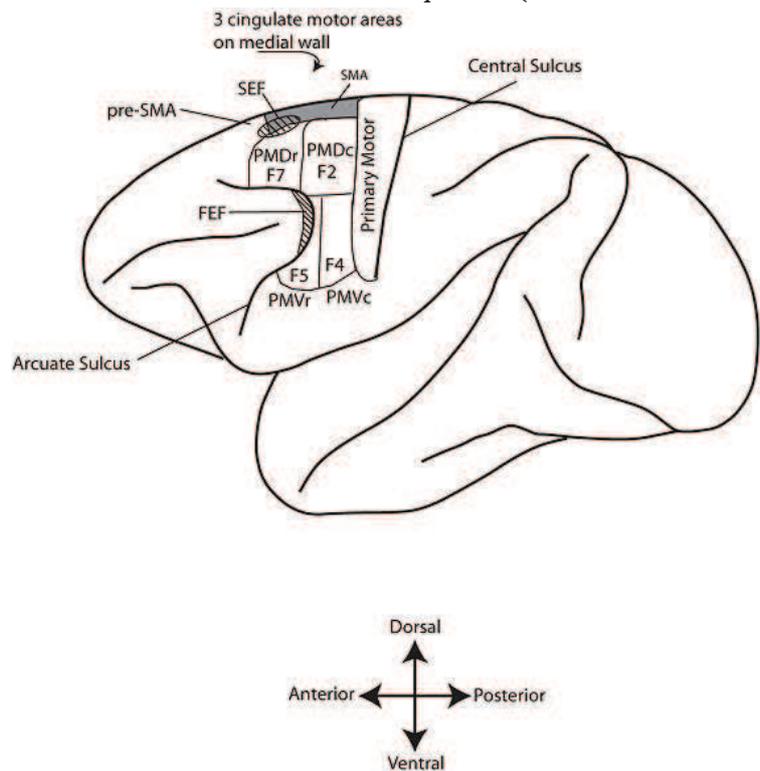


Illustration 10 : Primary Motor = aire motrice primaire / Central Sulcus = Sillon central

Il doit y avoir une réponse motrice au moins 5 fois sur 10 pour conserver la valeur comme *seuil moteur*. Le patient est en état de relaxation musculaire, c'est pourquoi sont également utilisés les termes de *seuil moteur de repos*.

4. Modification de l'excitabilité corticale

L'*excitabilité* est la propriété d'une cellule ou d'un ensemble de cellules à réagir à une stimulation. En ce qui concerne la fibre nerveuse, l'excitabilité se définit comme la valeur la plus faible du stimulus capable de déclencher un potentiel d'action.

Il existe de nombreux paramètres pour la définir, le seuil moteur ou le potentiel évoqué moteur. Une stimulation répétée de rTMS à haute fréquence entraîne une augmentation de l'excitabilité. Il faudra des MT plus petits par la suite pour induire une contraction. La rTMS est dite activatrice.

Un argument supplémentaire est la modification du PEM. Il est montré que les basses fréquences de rTMS diminuent le PEM (Kimbrell et al., 1999). À l'électromyogramme, il est observé une diminution de l'amplitude après des stimulations basses fréquences pour une même intensité délivrée. Les basses fréquences répétées dans ces zones diminuent donc le PEM en intensité ainsi que l'excitabilité. Ceci est observé 30 minutes après une séance de 15 minutes à 1 Hz (Muellbacher et al., 2000).

Les chercheurs établissent un lien logique (bien que non absolument équivalent) entre l'excitabilité corticale et le métabolisme cortical.

La tomographie par émission de positons (TEP) ou PET scan (*positron emission tomography*) est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (ou positrons) issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable.

Au niveau neuronal il est supposé que cette différence d'excitabilité ,et donc, de métabolisme, se traduit par une modification de la plasticité neuronale. La plasticité neuronale, ou la neuroplasticité, s'exprime par la capacité du cerveau à créer ou à défaire des connexions entre les neurones. Le réseau neuronal est modifié.

Lorsque des stimulations magnétiques de l'aire motrice primaire sont faites quotidiennement à basse fréquence (en-dessous de 3Hz), le MT augmente. Il faudra des intensités d'appareil rTMS supérieures pour obtenir la même contraction du pouce qu'initialement. L'excitabilité a été diminuée, c'est pourquoi la rTMS est dite inhibitrice à basse fréquence.

5. Risques et effets secondaires de la rTMS

La rTMS est dite « non-invasive ». C'est pourquoi elle a une place importante par rapport aux ECT (ÉlectroConvulsivoThérapie). Les ECT sont redoutées par les patients et les soignants du fait des effets secondaires comme les troubles mnésiques. Les seuls effets secondaires fréquemment cités en ce qui concerne la rTMS sont les douleurs au scalp au point de stimulation et des céphalées. Dans la pratique de notre centre, ces effets secondaires ne sont pas rapportés par les patients bien que recherchés activement.

Des études sur la tolérance ont été menées chez des sujets sains. Les différents points de stimulation, ainsi que des paramètres de stimulation divers, ont été testés sur tout le crâne. Par exemple 12 960 pulses ont été délivrés par jour et ce pendant 3 jours sans causer d'effets secondaires notoires (Anderson et al., 2006).

L'effet secondaire rare mais grave qui doit être cité est la crise convulsive secondaire à la rTMS. Le chiffre à retenir est que le risque est inférieur à 1/1000 (*Stimulation magnétique transcrânienne principes et applications en psychiatrie*, 2009). Ce risque existe à haute fréquence majoritairement, c'est à dire lorsque celle-ci est supérieure à 5 Hz. Il faut rechercher systématiquement des antécédents personnels ou familiaux de crises convulsives ou de maladie épileptique. Dans le cas où ces antécédents sont retrouvés il faut adresser le patient à un neurologue avant d'envisager une séance de rTMS.

Ce risque est justifié aussi bien théoriquement que statistiquement. Ayant des mécanismes en commun avec les ECT, la rTMS a des effets sous-jacents comparables à ceux-ci – c'est à dire qu'elle peut entraîner une crise convulsive. Une revue de la littérature a rassemblé toutes les données sur les patients dits épileptiques ayant effectué des séances de rTMS : sur 295 patients seulement 3 ont eu une crise. Il faut préciser qu'une majorité de ces patients ont été stimulés à basse fréquence.

Dans les effets secondaires plus légers, les céphalées sont citées dans près de 10% des cas.

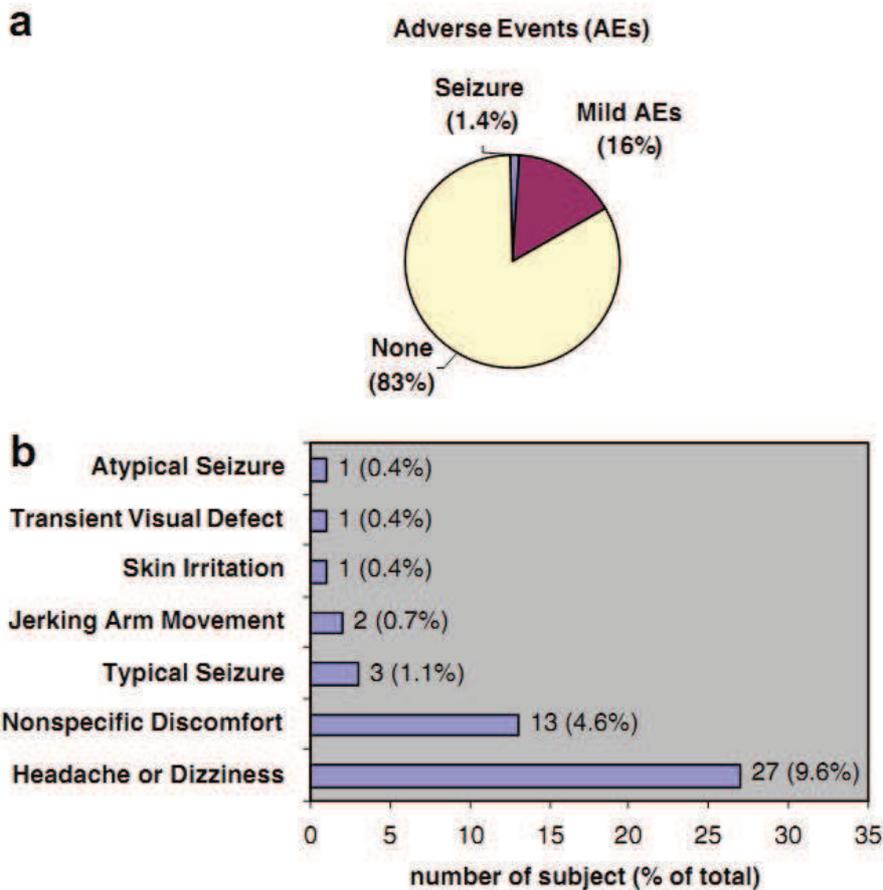


Illustration 11 : Effets secondaires rapportés après rTMS dans une population épileptique (N = 295) (Bae et al., 2007)

La procédure à avoir lorsqu'un patient a une crise d'épilepsie pendant une séance de rTMS est la même qu'habituellement. Il faut être particulièrement vigilant pour ne pas que le patient se blesse en heurtant le dispositif médical (dont la bobine), ou encore en chutant du siège. C'est pourquoi un médecin devra être sur place ou facilement disponible lorsque cette technique deviendra de la routine médicale dans notre pays.

En ce qui concerne le matériel ferromagnétique, il doit être absent autour du site de stimulation. Le patient peut avoir des prothèses dentaires ou des bijoux sur les oreilles tant que la distance entre le centre de la bobine et l'objet est de plus de 5 cm. Le champ magnétique étant très réduit dans l'espace.

La rTMS est contre-indiquée chez la femme enceinte. Cela tient plus à un principe de précaution car ce dispositif médicale reste du domaine de la recherche. Il n'y a pas d'hypothèse théorique quant à des risques pour le fœtus.

Les contre-indications proposées par le club rTMS sont rappelées dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Proposition de contre-indications de la rTMS (Stimulation magnétique transcrânienne principes et applications en psychiatrie, 2009).

Contre-indications absolues : - Objets métalliques ou magnétiques intracrâniens ; - Pacemaker ; - Pompes, implants ou autre matériel implanté électronique ; - Antécédents personnels, familiaux sévères d'épilepsie (pour la haute fréquence) ; - Affections cardiaques sévères ; - Hypertension intracrânienne ; - Toute situation clinique instable (infections sévères, AVC récent, infarctus du myocarde récent...) .
Contre-indications relatives : - Grossesse ; - Enfant, adolescent ; - Encéphalopathie ; - Démence ; - Tumeurs cérébrales ; - Atrophie corticale ; - Consommation de toxiques (en particulier alcool, cocaïne) ; - Antécédents personnels, familiaux d'épilepsie (basses fréquences) ; - Médicaments abaissant le seuil épiléptogène ; - Antécédents de traumatisme crânien, chirurgie intracrânienne.

6. Résultats cliniques actuels dans la dépression

Dans le traitement des dépressions, la rTMS vient compléter l'arsenal thérapeutique. Les études de la technique rTMS appliquée à la pathologie dépression sont nombreuses.

Il y a de nombreuses faiblesses retrouvées dans les études (voir tableau suivant) :

- Les paramètres étudiés sont trop variés pour que les études puissent être comparées, comme l'illustre le tableau suivant. Même au sein d'une même équipe il n'y a pas toujours de logique dans les études successives. Lorsqu'une étude est positive, au lieu de changer un paramètre dans l'étude suivante, les expérimentateurs changent plusieurs paramètres. Ainsi si l'étude est concluante il est impossible de savoir lequel des paramètres modifiés est positif.
- Les études sont globalement de faible valeur statistique de part le petit nombre de patients étudiés. Une étude qui trouve un effet positif avec un faible nombre de sujets

devrait répéter ces mêmes paramètres avec un plus grand nombre de sujets avant de poser une nouvelle question.

- La distinction entre les troubles de l'humeur unipolaires ou bipolaires n'est pas faite systématiquement. Trop souvent les deux catégories de patients sont mélangées dans les études alors que de par leur évolution et de par leur traitement ce sont des pathologies différentes.

Tableau 2 : Études de rTMS dans la dépression. Les deux lignes grisées correspondent aux deux études de référence pour cette technique. CPF DL = Cortex-Préfrontal DorsoLatéral.

Articles	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Fréquence, intensité de stimulation	Chocs/séance, nombre de séances	Résultats	Remarques
Pascual-Leone et al., Feb 1996 (Pascual-Leone et al., 1996)	17	CPF DL gauche, droit et milieu	10 Hz, 110%	500 chocs, 1 séance	-	Chez des sujets sains, des fréquences hautes sont induites dans le cortex préfrontal à droite, à gauche et au milieu. Augmentation de la tristesse et baisse de la joie chez ceux stimulés à gauche.
George et al., Dec 1997 (George et al., 1997)	24	CPF DL gauche	20 Hz, 80%	800 chocs, 10 séances	+	
Klein et al., Ap 1999 (Klein et al., 1999)	70	CPF DL droit	1 Hz, 110%	120 chocs, 10 séances	+	
Loo et al., Jun 1999 (Loo et al., 1999)	18	CPF DL gauche	10 Hz, 110%	1500 chocs, 10 séances	-	
Berman et al., Feb 2000	20	CPF DL gauche	20 Hz, 80%	800 chocs, 10 séances	+	Les séances sont administrées sur 10 jours consécutifs (week-end compris).

(Berman et al., 2000)						
Eschweiler et al., Oct 2000 (Eschweiler et al., 2000)	12	CPFDL gauche	10 Hz, 110%	1500 chocs, 10 séances	-	Le métabolisme frontal est mesuré avant chaque séance de rTMS à l'aide de la fNIRS (définie dans partie suivante) au repos et lors de tâches.
George et al., Nov 2000 (George et al., 2000)	30	CPFDL gauche	20/5 Hz, 100%	1600 chocs, 10 séances	+	Des patients bipolaires sont inclus. La réponse antidépressive est définie comme une augmentation de 50% du score HDRS. Les patients sont sans traitement antidépresseur.
Manes et al., Jun 2001 (Manes et al., 2001)	20	CPFDL gauche	20 Hz, 80%	800 chocs, 5 séances	-	Dans une population gériatrique.
Garcia-Toro et al., Oct 2001 (García-Toro et al., 2001)	35	CPFDL gauche	20 Hz, 90%	1200 chocs, 10 séances	-	Associé au traitement par sertraline.
Padberg et al., Oct 2002 (Padberg et al., 2002)	31	CPFDL gauche	10 Hz, 90-100%	1500 chocs, 10 séances	+	Plus l'intensité est forte plus grande est l'efficacité.
Boutros et al., Dec 2002 (Boutros et al., 2002)	21	CPFDL gauche	20 Hz, 80%	800 chocs ; 10 séances	-	
Loo et al., Jan 2003 (Loo et al., 2003)	19	CPFDL droit et gauche	15 Hz, 90%	1500 chocs, 15 séances	-	Stimulation bilatérale.
Nahas et al., Feb 2003 (Nahas et al., 2003)	23	CPFDL gauche	5Hz, 110%	1600 chocs, 10 séances	-	Seulement chez des patients bipolaires.
Hoppner et al., Apr 2003	30	CPFDL gauche ou	20 (gauche)/1(he)	800 (gauche)/120	-	

(Höppner et al., 2003)		droit	droit) Hz, 90/110%	(droite) chocs		
Fitzgerald et al., Oct 2003 (Fitzgerald et al., 2003)	60	CPF DL gauche ou droit	10 (gauche)/1(droit) Hz, 100%	1000 / 300, 10 séances	+	Ne montre pas de différence significative entre les 2 stimulations.
Hausmann et al., Feb 2004 (Hausmann et al., 2004)	25	CPF DL gauche ou droit et les 2	20 Hz, 100%	2000 chocs, 10 séances	-	Étude avec 3 bras.
Jorge et al., Feb 2004 (Jorge et al., 2004)	20	CPF DL gauche	10 Hz, 100%	1000 chocs, 10 séances	+	Chez des patients au décours d'un accident vasculaire cérébral.
Mosimann et al., Apr 2004 (Mosimann et al., 2004)	24	CPF DL gauche	20 Hz, 100%	1600 chocs, 10 séances	-	Sur une population âgée.
Fregni et al., Aug 2004 (Fregni et al., 2004)	42	CPF DL gauche	15Hz, 110%	3000 chocs, 10 séances	+	Étudié dans la maladie de Parkinson, comparaison entre la rTMS et un antidépresseur.
Koerselman et al., Oct 2004 (Koerselman et al., 2004)	52	CPF DL gauche	20 Hz, 80%	800 chocs, 10 séances	-	Suivi sur 12 semaines, l'amélioration thymique se poursuit à distance.
Holtzheimer et al., 2004 (Holtzheimer et al., 2004)	15	CPF DL gauche	10 Hz, 110%	1600 chocs, 10 séances	-	
Kauffmann et al., 2004 (Kauffmann et al., 2004)	12	CPF DL droit	1 Hz, 110%	120 chocs, 10 séances	+	
Rossini et al., Nov	54	CPF DL gauche	15 Hz,	600 chocs, 10 séances	+	Plus grande efficacité dans le groupe avec la plus grande intensité des chocs.

2005 (Rossini et al., 2005a)			80-100%			
Rossini et al., Dec 2005 (Rossini et al., 2005b)	99	CPF DL gauche	15 Hz, 100%	900 chocs, 10 séances	+	
Rumi et al., Jan 2005 (Rumi et al., 2005)	46	CPF DL gauche	5 Hz, 120%	1250 chocs, 20 séances	+	Associé à atractyligénine.
Su et al., Jul 2005 (Su et al., 2005)	30	CPF DL gauche	20/5 hz, 100%	1600 chocs, 10 séances	+	Pas de différence entre 20Hz et 5Hz.
Avery et al., Jan 2006 (Avery et al., 2006)	68	CPF DL gauche	10 Hz, 110%	1600 chocs, 15 séances	+	
Januel et al., Jan 2006 (Januel et al., 2006)	27	CPF DL droit	1 Hz, 90%	120 chocs, 16 séances	+	Chez les dépressifs unipolaires. La réponse est définie comme une baisse de 50% de l'HDRS (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>) et la rémission comme une HDRS < 8. Patients sans traitement médicamenteux.
McDonald et al., Mar 2006 (McDonald et al., 2006)	62	CPF DL droit et gauche	1/10 Hz (droit e/gauche), 110%	1000/600 chocs, 10 séances	-	Stimulation d'abord à droite puis à gauche ou l'inverse. Bien que non significatifs globalement les résultats sont plus importants à gauche qu'à droite lorsqu'on analyse sur une partie du protocole.
Anderson et al., Jun 2007 (Anderson et al., 2007)	29	CPF DL gauche	10 Hz, 110%	1000 chocs, 20 à 30 séances	+	Les améliorations sont maintenues pendant 12 semaines.
Bortolomasi et al., Mar 2007 (Bortolomasi et al., 2007)	19	CPF DL gauche	20 Hz, 90%	800 chocs, 5 séances	+	
Herwig et al., 2007 (Herwig et al., 2007)	127	CPF DL gauche	10 Hz, 110%	2000 chocs, 10 séances	-	Étude multicentrique randomisée contrôlée mais durée de cure de seulement deux semaines.

Loo et al., Mar 2007 (Loo et al., 2007)	38	CPFDL gauche	10 Hz, 110%	1500 chocs, 20 séances	+	2 séances de rTMS par jour contre 1 séance par jour habituellement.
O'Reardon et al., Dec 2007 (O'Reardon et al., 2007)	301	CPFDL gauche	10 Hz, 120%	3000 chocs, 20 à 30 séances	+	Patients sans anti-dépresseur. Essai randomisé, contrôlé, multicentrique de qualité.
Fitzgerald et al., Feb 2008 (Fitzgerald et al., 2008)	60	CPFDL droit	1 Hz (pré- stimu- lation de 6 Hz), 110%	900 chocs, 20 séances	+	Pré-séance avec stimulation à 6 Hz suivie d'une séance classique à basse fréquence.
Bretlau et al., Mar 2008 (Bretlau et al., 2008)	49	CPFDL gauche	8 Hz, 90%	1289 chocs, 10 séances	+	En association avec escitalopram.
Jorge et al., Mar 2008 (Jorge et al., 2008)	92	CPFDL gauche	10 Hz, 110%	1200 chocs, 10 séances	+	Dans une population gériatrique atteinte de maladie vasculaire. Plus le cerveau est atrophie moins la rTMS est efficace.
Mogg et al., Mar 2008 (Mogg et al., 2008)	59	CPFDL gauche	10 Hz, 110%	1000 chocs, 10 séances	-	
Carretero et al., May 2009 (Carretero et al., 2009)	28	CPFDL droit	1 Hz, 110%	1200 chocs, 20 séances	-	Patients dépressifs avec fibromyalgie.
Bares et al., Nov 2009 (Bares et al., 2009)	60	CPFDL droit	1 Hz, 100%	600 chocs, 20 séances	+	Efficacité comparable au traitement par venlafaxine.
Paillere- Martinot et al., Feb 2010 (Paillère Martinot et al., 2010)	48	CPFDL gauche et à droite.	10 Hz, 90%	1600 chocs, 10 séances	+	Il y a 3 bras : CPFDL gauche, droite et placebo déterminés par PET scan. Amélioration à gauche seulement.

George et al., May 2010 (George et al., 2010)	199	CPFDL gauche	10 Hz, 120%	3000 chocs, 15 à 30 séances	+	Essai randomisé contrôlé multicentrique, chez des patients sans antidépresseur et avec dépression de type unipolaire.
Pallanti et al., May 2010 (Pallanti et al., 2010)	60	CPFDL droit et bilatéral	1/10 Hz, 110%	420/ 1000 chocs, 15 à 30 séances	+	Résultats positifs en unilatéral. Effets neutres en bilatéral comme si les deux sites de stimulations aux fréquences différentes s'annulaient.
Triggs et al., Aug 2010 (Triggs et al., 2010)	48	CPFDL gauche ou droit	5Hz, 100%	2000 chocs, 10 séances	-	Il n'y a pas de différence significative, mais les résultats sont en faveur d'une plus grande efficacité à droite alors que la stimulation est à haute fréquence (5Hz).
Janicak et al., Oct 2010 (Janicak et al., 2010)	301	CPFDL gauche	10 Hz, 120%	3000 chocs, 30 séances	+	Montre le maintien des bénéfices de la rTMS sur 24 mois. Il y a 84,2% de maintien (avec cures répétées éventuellement).
Isserles et al., Feb 2011 (Isserles et al., 2011)	57	CPFDL gauche	20 Hz, 120%	1680 chocs, 20 séances	+	Utilisation d'une bobine de stimulation dite profonde. Trois groupes sont formés, l'un reçoit des stimulations positives pendant la séance l'autre des stimulations négatives et le troisième aucunes.
Aguirre et al., May 2011 (Aguirre et al., 2011)	34	CPFDL droit	1 Hz, 110%	1200 chocs, 20 séances	-	Pas de différence avec le groupe contrôle. L'analyse en sous-groupes montre une plus grande efficacité pour les patients les plus jeunes.
Fitzgerald et al., Jun 2011 (Fitzgerald et al., 2011)	219	CPFDL droit et bilatéral	Basse / haute fréquence		-	Il existe 3 bras : le premier stimule à droite à basse fréquence, le deuxième à basse fréquence à droite et haute fréquence à gauche, le troisième à basse fréquence en bilatéral. Pas de différence entre les 3 protocoles.
Ullrich et al., Aug 2012 (Ullrich et al., 2012)	43	CPFDL gauche	30 Hz, 110%	1800 chocs, 15 séances	-	Pas d'effet significatif sur dépression mais présente d'un effet sur la rapidité lors des tâches et sur le retard psychomoteur.
Schrijvers et al., Nov 2012 (Schrijvers et al., 2012)	21	CPFDL gauche	10 Hz, 110%	1560 chocs, 10 séances	+	Étude axée sur les mouvements chez des patients dépressifs sans médicaments. Contrôle par cross-over. L'étude n'a pas montré de différence au niveau psychomoteur lors de tâches.

Mantovani et al., Jan 2013 (Mantovani et al., 2013)	25	CPFDL droit	1 Hz, 110%	1800 chocs, 20 séances	+	Patients avec état de stress post-traumatique et dépression comme comorbidité.
Rosenquist et al., Jan 2013 (Rosenquist et al., 2013)	301	CPFDL gauche	10 Hz, 120%	3000 chocs, 30 séances	+	Étude multicentrique axée sur le sommeil. Les patients n'ont pas d'antidépresseur. Effets significatifs sur la dépression et le sommeil.

Cette technique a montré son efficacité contre un placebo dans deux études randomisées multicentriques ((George et al., 2010), (O'Reardon et al., 2007)). Les paramètres utilisés dans ces deux études sont les mêmes, à savoir la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche à haute fréquence (10 Hz) pendant au moins 20 séances les jours ouvrables, un seuil moteur de 120%, 4 secondes de trains et 26 secondes d'intertrains. Chaque séance comprends 3000 stimulations.

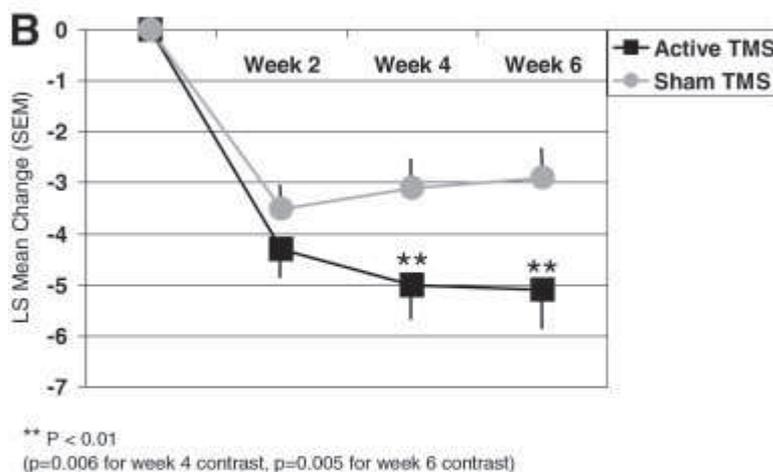


Illustration 12 : Évolution du score HDRS-17 (O'Reardon et al., 2007)

Les premiers effets positifs, qui diffèrent par rapport aux placebos, apparaissent à partir de 2 semaines et ce de façon significative à partir de 4 semaines (O'Reardon et al., 2007). Ces résultats sont d'autant plus significatifs qu'ils proviennent de populations difficiles qui sont résistantes aux traitements usuels.

Il n'existe que trois études contrôlées randomisées multicentriques sur le sujet. Les deux citées sont positives et de très bonne qualité. La troisième est négative et ne remet pas en cause les deux autres puisque les paramètres ne sont pas les mêmes, bien que stimulant également dans

le CPFDL gauche (Herwig et al., 2007). L'intensité utilisée n'est que de 110 % mais surtout le nombre de séances est de 15 contre 20 pour les deux autres études.

Cette technique est utilisée en thérapeutique officiellement aux États-Unis depuis 2008, mais également au Canada et en Israël. « Aux États-Unis la rTMS est donc l'indication dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) ayant résisté à au moins un traitement médicamenteux antidépresseur » (Lefaucheur et al., 2011).

La rTMS est significativement active chez les patients dépressifs, notamment sur le score HDRS-17 à partir de 4 semaines. En comparant l'évolution du score HDRS entre le début de l'étude et à 6 semaines, le gain est significatif mais peu important. En effet lorsque le score HDRS est diminué de 14% dans le groupe contrôle, il n'est diminué que de 24 % dans le groupe actif. Le gain clinique est moyen. La rTMS est intéressante dans la dépression mais les paramètres doivent encore être optimisés. D'autres études sur ce sujet sont nécessaires.

7. Hypothèses physiopathologiques sous-jacentes

L'hypothèse physiopathologique sous-jacente est que les patients souffrant de dépression ont un hypométabolisme cérébral de certaines régions mis en évidence par l'imagerie fonctionnel avec le PET scan : le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et l'amygdale (voir partie précédente) (Kennedy et al., 1997).

En corrigeant cette différence de métabolisme cérébral des sujets dépressifs comparés aux sujets sains, les chercheurs espèrent ainsi diminuer voir guérir la dépression.

La seule région accessible par la rTMS actuellement est le cortex préfrontal. Cette région a donc été stimulée à haute fréquence, avec succès, puisque la rTMS est considérée comme activatrice à haute fréquence et inhibitrice à basse fréquence

La rTMS a également des effets à distance si on stimule le cortex préfrontal. Le cortex préfrontal est en lien direct ou indirect avec :

- le thalamus mediodorsal
- l'amygdale
- l'hypothalamus
- les corps mamillaires
- le thalamus antérieur ((Kennedy et al., 1997); (Gershon et al., 2003)).

Ces zones profondes sont donc potentiellement accessibles par rTMS sur CPFDL.

Le PET scan montre les changements à distance de la zone de stimulation. Les patients dépressifs stimulés par rTMS au niveau du CPFDL gauche ont une augmentation du métabolisme au PET scan. Cela correspond à une diminution de la consommation de glucose ou CMRglu (*Cerebral metabolic rate for glucose utilization*).

Les patients dépressifs qui ont eu une stimulation à 1Hz, toujours à gauche, ont quant à eux vu leur consommation de glucose diminuer (Kimbrell et al., 1999).

8. Le métabolisme cérébral est prédictif des réponses

Certains patients sont améliorés lors des stimulations du CPFDL gauche à haute fréquence et aggravés à basse fréquence. L'inverse est également observé puisqu'il y a des études positives à la fois pour le CPFDL droit et pour le CPFDL gauche.

Les patients qui ne répondent pas pourraient répondre avec une stimulation à des fréquences inverses. L'efficacité du traitement par stimulation pourrait être augmentée en adaptant les paramètres au fonctionnement cérébral du patient. Les patients avec un hypométabolisme du CPFDL gauche seraient stimulés à haute fréquence et les patients avec un hypermétabolisme seraient stimulés en basse fréquence.

L'étude de Aoyama montre qu'en stimulant au CPFDL droit, l'hémoglobine oxygénée diminue également à gauche (Aoyama et al., 2009). Les effets au CPFDL gauche en stimulant à basse fréquence à droite seraient identiques aux effets au CPFDL gauche en stimulant à basse fréquence à gauche.

Les patients qui répondent à basse fréquence à droite répondraient de la même façon si ils étaient stimulés à basse fréquence à gauche. Tout laisse à penser que compte tenu des interconnexions neuronales nombreuses, le site de stimulation, du moins la latéralité, n'est pas importante.

9. Conclusion

La rTMS, bien que ne révolutionnant pas la prise en charge globale de la dépression comme ont pu le faire les antidépresseurs, est une méthode thérapeutique qui a le mérite d'être à la fois originale et surtout efficace. Son efficacité est démontrée de par la revue de la littérature qui précède. Elle est originale car, contrairement aux médicaments ou à l'ECT qui agissent

globalement, c'est une méthode ciblée sur une partie précise du cerveau. Elle permettrait, en théorie, d'adapter le traitement selon plusieurs paramètres (intensité, fréquence, site de stimulation et séquence).

J'ai donc démontré précédemment dans cette revue de la littérature que la rTMS est efficace à la fois dans le CPDL gauche à 10 Hz mais également dans le CPFL droit à 1 Hz. Une hypothèse possible est que cette efficacité comparable avec des paramètres totalement différents s'explique par le fait que chacun de ces deux protocoles est efficace mais sur des formes de dépression différentes. C'est ce que l'équipe de Kimbrell a démontré en évaluant le métabolisme cérébral des patients dépressifs par TEP (Tomographie par émission de positons) scanner (Kimbrell et al., 1999). Les patients sensibles à haute fréquence sont les « hypométaboliseurs frontaux » et les patients sensibles à la rTMS à basse fréquence sont les « hypermétaboliseurs frontaux ».

Cette hypothèse n'a pas été plus explorée sur les 13 patients de Kimbrell pour des raisons pratiques. En effet, le TEP scanner est une technique coûteuse, lourde à mettre en place et invasive car faisant partie de la médecine nucléaire. Il faut trouver une méthode d'évaluation qui n'ait pas les défauts des techniques d'imageries fonctionnelles pour permettre une évaluation d'un grand nombre de patients. C'est pour cette raison que je vais vous présenter dans la partie suivante un candidat potentiel susceptible de remédier à cette problématique : la fNIRS (*functionnal Near Infrared Spectroscopy*).

L'objet de mon protocole sera de montrer que cette technique est fiable au sens évaluation objective de la dépression. Pour permettre dans un protocole futur de la coupler la rTMS à la fNIRS afin de choisir les meilleurs paramètres de stimulation en fonction du métabolisme frontal et, ainsi, augmenter l'efficacité globale de la rTMS.

C) LA FNIRS COMME MÉTHODE D'ÉVALUATION DE LA DÉPRESSION

La fNIRS (*functionnal Near Infrared Spectroscopy*) est une technique, pouvant être apparentée à l'imagerie fonctionnelle, permettant de mesurer l'activité du cerveau. Cette technique a déjà été utilisée dans le cadre d'une thèse sur le trouble obsessionnel compulsif de notre université (Kourani, 2013)

1. Historique de la fNIRS

Frans Jöbsis est un américain à qui on prête la découverte de la NIRS (*Near Infrared Spectroscopy*) *in vivo*. En 1977 il a démontré le changement de l'oxygénation du cortex cérébral d'un adulte au cours d'une hypoventilation. Cette première mise en évidence est réalisée à l'aide d'un seul capteur et d'un seul émetteur.

Par la suite plusieurs équipes augmentent les possibilités de cette technique, en s'associant avec des industriels plus ou moins connus du grand public, pour produire des prototypes. Hitachi® en fait partie. Le premier appareil NIRS accepté par la FDA (Food and Drug Administration) sort en 1993. Le premier appareil commercial sort en 1997 au Japon (Ferrari and Quaresima, 2012).

2. Principe de la fNIRS

Le cœur des calculs repose sur la loi de Beer-Lambert qui définit une relation linéaire entre l'absorption d'une onde électromagnétique et la concentration de matériel cible absorbant. La loi complète tient compte du coefficient d'absorption (dépendant de la longueur d'onde) et de la longueur de parcours. Bien qu'initialement étudiée dans la transmission, cette loi est également utilisée pour le phénomène de diffusion. Les mesures, initialement considérées en termes de concentration de photons, sont prises par extension en termes de puissance reçue. Cela peut donc être représenté par la formule suivante :

$$Absorbance = -\log\left(\frac{\text{puissance reçue}}{\text{puissance transmise}}\right)$$

Comme la loi est linéaire, la somme des absorbances de tous les éléments est la somme de l'absorbance de chaque élément (quelque soit la longueur d'onde). En utilisant cette propriété, il est possible de connaître le niveau de concentration de l'hémoglobine oxygénée (ou désoxygénée) à partir du niveau de base. C'est pourquoi la fNIRS ne donne pas des valeurs absolues de niveaux d'hémoglobine oxygénée mais des valeurs relatives par rapport à un niveau de base. On comparera toujours une variable à une valeur de référence. On calcule les niveaux d'oxyHem et de deoxyHem selon les formules suivantes :

$$deoxyHb = C_{empirique} \frac{od_{850} \cdot E_{HbO_2,730} - od_{730} \cdot E_{HbO_2,850}}{E_{HbO_2,730} \cdot E_{Hb,850} - E_{HbO_2,850} \cdot E_{Hb,730}}$$

$$oxyHb = C_{empirique} \frac{od_{730} \cdot E_{Hb,850} - od_{850} \cdot E_{Hb,730}}{E_{HbO_2,730} \cdot E_{Hb,850} - E_{HbO_2,850} \cdot E_{Hb,730}}$$

$$Volume\ sanguin = oxyHb + deoxyHb$$

$$Oxygénation = oxyHb - deoxyHb$$

od : densité optique obtenue à partie de la loi de Beer – Lambert

E : coefficient d'extinction dépendant de la molécule et de la longueur d'onde

C_{empirique} : ajustement empirique selon machine

Les ondes sont soit absorbées par certains composants soit dissipées dans le tissu. Les tissus humains, dont les os, sont relativement transparents à ces longueurs d'onde (650 – 1000 nm). En effet les coefficients de diffusion du tissu humain sont environ 100 fois plus importants que les coefficients d'absorption. L'absorption est due à des chromophores. Les chromophores sont des groupements d'atomes responsables de l'aspect coloré des colorants organiques. Le principal chromophore qui absorbe la fNIRS est l'hémoglobine. C'est entre autres l'hémoglobine avec le fer qu'elle contient qui donne sa couleur rouge au sang.

La fNIRS n'est que peu influencée par les vaisseaux de calibres supérieurs à 1 mm car la lumière est totalement absorbée à cette fréquence. La fNIRS mesure donc les micro-vaisseaux, témoins de l'activité locale des cellules, et non pas les gros vaisseaux témoins, eux, d'une activité, soit plus générale, soit plus à distance.

La fNIRS est composée :

- De diodes qui émettent une lumière laser entre 650 et 1000 nm. Notre laser émet une couleur rouge car sa longueur d'onde est dans la partie inférieure de cet intervalle.
- De fibres optiques flexibles pour transporter la lumière vers les émetteurs et depuis les récepteurs.
- De détecteurs disposés autour des émetteurs. Les émetteurs et les détecteurs sont situés sur la face du bandeau en contact avec la peau.

Il existe trois types de fonctionnement NIRS :

- Émission continue (CW ou Continuous Wave) de la lumière, les détecteurs mesurent seulement l'atténuation en retour. C'est la plus populaire. Des courbes illustrant cette atténuation sont obtenues en fonction du temps. Si on mesure l'hémoglobine oxygénée, la courbe diminue lorsque la concentration d'hémoglobine oxygénée

diminue. Cela correspond à une augmentation du métabolisme des cellules avoisinantes des micro-vaisseaux qui consomment plus d'oxygène, oxygène apporté par le sang.

- Émission de la lumière modulée en intensité, les détecteurs mesurent à la fois l'atténuation et le retard de phase.
- Émission de courtes impulsions, les détecteurs mesurent la forme de l'impulsion après propagation dans les tissus. Le matériel à notre disposition utilise ce fonctionnement.

Pour résumer, la fNIRS est une méthode de spectroscopie dans les infrarouges. Elle utilise une diode laser comme source d'infrarouges et des capteurs enregistrent la modification du signal une fois qu'il est passé dans le cerveau. Ces capteurs correspondent aux optodes qui indiquent en temps réel (avec une latence de 0,5 ms) deux paramètres biologiques indépendants : les taux d'hémoglobine oxygénée (Hbo) et désoxygénée (Hbr).

Ces courbes d'hémoglobine sont un bon indicateur des flux sanguins cérébraux de la zone cérébrale étudiée (Hoshi et al., 2001). L'équipe de Hoshi a prouvé que le paramètre qui était le plus fidèle au flux sanguin cérébral est l'hémoglobine oxygénée. L'hémoglobine désoxygénée ayant une variation moins cohérente, ce biomarqueur ne sera pas utilisé dans cette étude.

La fNIRS est également un bon marqueur du métabolisme cérébral. Ce métabolisme est mesuré par l'intermédiaire de la consommation d'oxygène. Cela a été démontré chez des cochons (Tichauer et al., 2010).

Même si les seules données de la fNIRS, comme les seules données de l'IRM fonctionnelle d'ailleurs, ne suffisent pas à décrire totalement le métabolisme cérébral, c'est un biomarqueur d'intérêt néanmoins.

Il a l'avantage d'être facilement réalisable dans la pratique clinique, d'un coût ridicule comparé à l'IRM ou au PET scan et surtout il a une latence de mesure très performante (0,1 ms). Il est ainsi possible de suivre en direct et en continu le fonctionnement cérébral d'un sujet.

3. Risques et effets secondaires

La technique est totalement non-invasive. La seule action est la production d'ondes lumineuses de faible intensité. Il n'y a aucun effet secondaire rapporté hormis la gêne ressentie par le port d'un bandeau autour de la tête.

Précisons également que le dispositif ne produit ni bruit ni vibration.

4. Avantages et inconvénients de la fNIRS

Suite au développement précédent, les avantages de la NIRS sont rappelés ainsi :

- Permet une résolution temporelle en continu (de l'ordre d du 10^e de seconde) ;
- Facilement transportable ;
- Coût relativement modeste ;
- Non-invasif.

À terme, cette technique permettra de mesurer une partie du fonctionnement cérébral d'un sujet dans son environnement naturel. Un sujet pourrait faire ses tâches habituelles comme aller à son travail ou rencontrer des amis tout en ayant un dispositif de mesure NIRS sous un bonnet.

Les inconvénients sont :

- La fNIRS est supposée être un marqueur moins performant du métabolisme cérébral que l'IRM fonctionnelle. Cela reste néanmoins à prouver ;
- La fNIRS ne permet actuellement pas de connaître le fonctionnement cérébral en profondeur. Il reste un bon indicateur de la zone corticale du cerveau en contact avec la boîte crânienne ;
- Cet examen ne permet pas d'avoir des valeurs absolues des concentrations d'hémoglobine oxygénée. Seules les variations peuvent être observées. Si au moment d'acquérir les données, le patient est dans un état de forte excitation frontale, alors la tâche qui va suivre aura plus de probabilité de correspondre à une baisse de la concentration d'oxygène. Il faut prévoir une tâche avant la tâche cognitive à proprement parler pour s'assurer que le métabolisme frontal du patient est dans un intervalle acceptable.

5. Variables étudiées dans la fNIRS lors de la VFT

L'épreuve de fluence verbale ou VFT (*Verbal Fluency Test*) est une épreuve neuropsychologique de production de mots qui mesure la récupération en mémoire à long terme dans laquelle les participants doivent dire autant de mots que possible dans une catégorie donnée (habituellement en 60 secondes). La catégorie peut être sémantique, comme les animaux et les fruits, ou phonétique, comme les mots commençant par la lettre « P ».

Niveau I	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	17,28 ± 5,49	13,07 ± 5,49	12,71 ± 4,92	29,35 ± 7,79	15,78 ± 3,46	12,21 ± 2,32
50-65 ans	19,21 ± 5,56	17,64 ± 6,77	14,64 ± 8,82	33,64 ± 6,59	18,71 ± 4,23	16,28 ± 3,02
70-85 ans	19,28 ± 7,05	16,78 ± 6,04	14,50 ± 6,46	27,14 ± 8,53	15,42 ± 3,85	11,71 ± 3,53
Niveau II	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	20,64 ± 6,83	18,14 ± 8,39	15,00 ± 5,9	35,78 ± 10,67	17,50 ± 3,91	15,00 ± 3,82
50-65 ans	22,71 ± 7,24	19,42 ± 8,37	16,64 ± 5,04	31,85 ± 6,93	18,64 ± 4,43	14,85 ± 3,97
70-85 ans	20,78 ± 7,32	18,21 ± 7,08	15,71 ± 7,05	29,71 ± 11,97	16,00 ± 7,86	14,35 ± 4,55

Niveau d'étude I : ≤ 9 ans d'études

Niveau II : > 9 ans d'études

Illustration 13 : Score EFV chez les hommes sur 2 minutes (n=84) (Cardebat et al., 1990)

La performance mesurée principale est le nombre maximum de mots donnés. Le nombre d'erreurs ou de répétitions est aussi mesuré.

Niveau I	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	19,07 ± 10,01	14,35 ± 5,91	13,07 ± 5,85	26,00 ± 7,46	17,64 ± 4,19	15,42 ± 4,12
50-65 ans	14,85 ± 5,36	13,07 ± 5,79	11,21 ± 3,62	27,35 ± 7,72	19,35 ± 3,34	14,50 ± 4,03
70-85 ans	14,71 ± 7,56	13,00 ± 6,97	11,42 ± 4,98	29,71 ± 5,32	17,31 ± 4,97	13,92 ± 3,58
Niveau II	P	R	V	Animaux	Fruits	Meubles
30-45 ans	20,57 ± 5,99	19,00 ± 6,44	16,07 ± 5,66	30,14 ± 11,42	19,85 ± 3,32	17,42 ± 5,77
50-65 ans	25,57 ± 6,02	25,57 ± 8,57	20,78 ± 6,05	38,71 ± 9,78	22,42 ± 3,93	19,35 ± 4,06
70-85 ans	23,78 ± 8,35	21,14 ± 7,16	17,71 ± 5,91	32,64 ± 7,90	19,35 ± 3,24	17,00 ± 4,64

Niveau d'étude I : ≤ 9 ans d'études

Niveau II : > 9 ans d'études

Illustration 14 : Score EFV chez les femmes sur 2 minutes (n=84) (Cardebat et al., 1990)

La VFT est significativement différente pour les nombre de mots entre le groupe de sujets dépressifs et le groupe de sujets sains (Lim et al., 2013). Ce test montre un intérêt par rapport à d'autres tests neuropsychiatriques.

Lors de la VFT, l'évaluateur pourra demander des mots selon une catégorie sémantique ou alors une catégorie phonétique. Ce sont les catégories phonétiques qui sont le plus étudiées (Schecklmann et al., 2008).

Lors d'une étude pour mesurer la fiabilité de la fNIRS lors de la VFT, l'équipe allemande de Schecklmann a proposé un protocole. Celui-ci débute par une période de repos de 10

secondes. S'ensuit un cycle composé d'une tâche de fluence verbale pendant 30 secondes suivie d'une période de repos les yeux fermés de 30 secondes, puis d'une tâche contrôle en récitant les jours de la semaine pendant 30 secondes, suivie d'une nouvelle période de repos de 30 secondes. Ce cycle est répété 6 fois comme illustré sur la figure (Schecklmann et al., 2008).

Ils mesurent la moyenne des de l'hémoglobine oxygénée des 10 dernières secondes lors de la tâche de fluence verbale moins la moyenne de l'hémoglobine oxygénée lors des 10 secondes précédant la VFT. Comme dit précédemment, la fNIRS mesure non pas des valeurs absolues mais des variations. C'est pourquoi il faut faire soit une différence par rapport à un moment dit de repos, comme dans cet exemple, ou par rapport à une autre structure du cerveau si le capteur le permet (ce qui n'est pas le cas du notre).

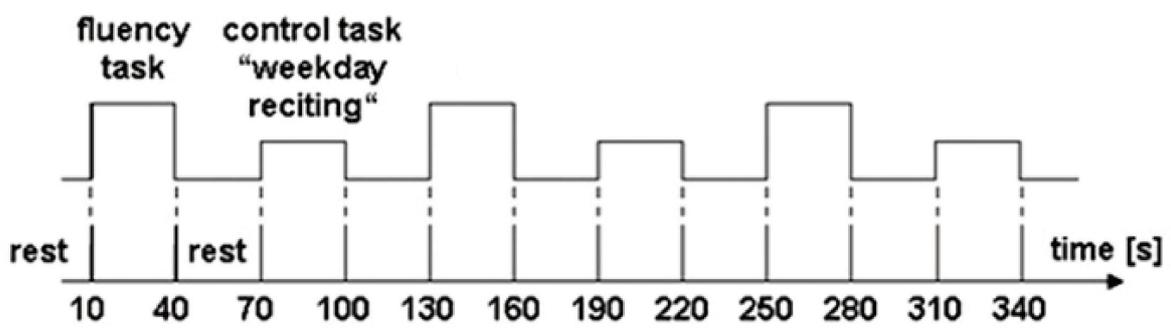


Illustration 15 : Schéma possible de mesure fNIRS de fluence verbale (Schecklmann et al., 2008). Les 10 premières secondes constituent une phase de repos. Ensuite la VFT est réalisée pendant 30 secondes. Il y a alors 30 secondes de repos puis 30 secondes d'une tâche contrôle qui consiste à énumérer les jours de la semaine. S'ensuivent 30 secondes de repos et la VFT est recommencée.

Les oscillations des variables mesurées, en partie dues aux ondes de Mayer (nom que l'on donne pour décrire les oscillations des pressions artérielles), sont des variables directement liées aux concentrations d'hémoglobine oxygénée ici. Le mécanisme sous-jacent reste en grande partie inconnu.

J'ai réalisé plusieurs tests sur moi-même dont la courbe d'une des séances est mise en illustration. Le logiciel (que l'on détaillera après) permet de visualiser les courbes d'évolutions de l'Hbo ainsi que l'Hbr. L'hémoglobine totale et l'oxygénation ne sont respectivement qu'une simple addition et soustraction de l'Hbo et l'Hbr. Si l'on se concentre sur la courbe de l'oxygénation qui est intuitivement la plus liée au métabolisme préfrontal, on remarque les caractéristiques suivantes :

- L'oxygénation lors de la tâche de repos est stable. Ceci est prévisible car lorsque aucune pensée ne fait appel aux fonctions cognitives, le cortex préfrontal n'est pas sollicité.
- L'oxygénation augmente lors de la première moitié de la VFT avant de diminuer dans la deuxième partie. L'augmentation est attendue : c'est la mise en action des fonctions exécutives en lien avec la mémoire sémantique. La décroissance correspond dans mon cas à une difficulté à trouver des nouveaux mots et pas un état psychique proche de l'inhibition.
- Les deux tâches de repos suivantes sont stables. Ce résultat est attendu.
- Il est ajouté une tâche de contrôle qui consiste à réciter les jours de la semaine à voix haute en s'efforçant de ne penser à rien. Cette tâche est normalement automatisée et n'est donc pas coûteuse en processus cognitifs volontaires. Cela est vérifié ici : il n'y a pas d'augmentation de l'oxygénation et donc de l'activité cérébrale. Cela suggère que la VFT est bien spécifique du cortex préfrontal.



Illustration 16 : Mesure unique sur un sujet sain du métabolisme de l'hémoglobine des capillaires frontaux lors de l'épreuve de l'EFV (collection personnelle).

Courbe rouge vif = Hb.

Courbe rouge pâle = doxyHb.

Courbe grise = Hb totale.

Courbe bleue = oxygénation.

6. Revue de la littérature

La recherche des articles est réalisée par la méthode MESH (*Medical Subject Headings*) dans Pubmed. C'est un système de métadonnées médicales en langue anglaise qui permet un classement des articles scientifiques selon des mots-clefs choisis par des professionnels de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis. Nous effectuons la recherche sur la base de données la plus populaire, à savoir PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Une recherche est réalisée le 15 mai 2014 avec la consigne suivante :

("Spectroscopy, Near-Infrared"[Mesh]) AND ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])

Vingt-trois articles sont trouvés avec cette consigne de recherche.

i. Post-disaster depression and vigilance: a functional near-infrared spectroscopy study (Helton et al., 2013)

Cette étude a été conçue pour explorer les suites d'un événement traumatisant et les relations qui en découlent entre une auto-évaluation de l'humeur, l'exécution de tâches de vigilance et l'oxygénation cérébrale frontale. Quarante participants (20 femmes) accomplissent des tâches de vigilance suite à un séisme de magnitude 7,1 à Christchurch en Nouvelle-Zélande. En plus des tests neuropsychologiques, les auteurs ont recueilli les auto-évaluations de la dépression, de l'anxiété et du stress faisant suite au tremblement de terre initial ainsi que l'activité cérébrale frontale avec la fNIRS. Parmi les participants, un cas s'est distingué de par la sévérité de la dépression auto-évaluée. Hors ce cas extrême, il y avait une corrélation entre les changements dans le temps de réponse (réponse de ralentissement) et l'humeur basse. En incluant le cas extrême, il y avait une corrélation entre l'humeur basse et l'oxygénation de l'hémisphère droit. Ces résultats fournissent un soutien pour une relation entre l'humeur basse modérée et des difficultés d'attention soutenue.

ii. Reduced prefrontal cortex activation during the working memory task associated with poor social functioning in late-onset depression: multi-channel near-infrared spectroscopy study (Pu et al., 2012b)

Cet article s'appuie sur le fait qu'un certain nombre d'études ont démontré une altération de la mémoire de travail (WM : *Working Memory*) chez les patients atteints de trouble dépressif majeur. Cependant, la relation entre l'activité cérébrale sous-jacente associée à une altération de la fonction de mémoire de travail pour ce type de patients et leurs caractéristiques cliniques ne serait pas encore clair. L'objectif de cette étude est d'évaluer la réponse hémodynamique

préfrontale liée à une tâche de mémoire de travail chez les patients atteints de dépression à début tardif et d'évaluer la relation entre l'activation dans le cortex préfrontal et les caractéristiques cliniques.

Trente-six patients, dits à début tardif, et trente-cinq contrôles sains appariés sur le sexe ont été recrutés pour cette étude. Ils ont mesuré le changement de concentration d'hémoglobine dans les régions préfrontales temporales lors d'une tâche de mémoire de travail à l'aide d'un dispositif fNIRS de 52 canaux. Les patients dépressifs à début tardif ont été associés à une amplitude de signal diminuée en préfrontal et temporal par rapport aux témoins sains . De plus, l'activité réduite en préfrontal temporal était significativement liée à des scores plus faibles sur l'échelle d'auto-évaluation pour l'adaptation sociale dans le groupe des patients. Plus précisément, la réponse hémodynamique est réduite dans la région frontopolaire et est associée à un dysfonctionnement social prépondérant sur le facteur de relations interpersonnelles d'après cette même échelle. Ces résultats suggèrent que la réponse hémodynamique en préfrontal temporal lors d'une tâche de mémoire de travail peut agir comme un marqueur biologique du fonctionnement social chez les patients dépressifs à début tardif .

iii. *The relationship between the prefrontal activation during a verbal fluency task and stress-coping style in major depressive disorder: a near-infrared spectroscopy study (Pu et al., 2012a)*

Cette étude vise à identifier les styles d'adaptation utilisés par les patients atteints de dépression par rapport à ceux utilisés chez les sujets sains, et à explorer leur association avec la réponse préfrontale hémodynamique liée à une tâche cognitive. Les changements hémodynamiques régionaux ont été suivis pendant une tâche de fluence verbale (VFT) en utilisant 52 canaux d'un appareil de spectroscopie proche infrarouge (fNIRS) chez 26 patients en état dépressif et 30 témoins sains appariés, et leur corrélation avec les styles d'adaptation évalués par un questionnaire d'adaptation face à des situations stressantes (CISS : *Coping Inventory for Stressful Situations*) ont été examinés. Lorsqu'on parle de stratégie d'adaptation, ce sont les fonctions cognitives dont il s'agit entre autres.

L'équipe de Pu a trouvé que le mode d'adaptation axé sur l'émotion était significativement plus élevé, alors que les adaptations orientées vers l'action ou l'évitement étaient plus faibles dans le groupe pathologique par rapport aux témoins. L'adaptation axée sur l'émotion est corrélée positivement avec l'échelle de dépression (ici échelle de Beck). Les changements

hémodynamiques régionaux ont été significativement plus faibles dans le groupe des dépressifs que dans le groupe témoin en préfrontal et dans les régions temporales ; de même, une corrélation positive est observée avec les tâches orientées pour faire face (*coping*) dans le cortex ventrolatéral, préfrontal dorsolatéral, la ligne médiane frontopolaire et orbitofrontale de manière bilatérale. Ces résultats suggèrent que les styles d'adaptation peuvent être considérés comme une source importante de connaissances pour les patients aux prises avec la maladie et pour des professionnels de la santé mentale qui travaillent avec des patients dépressifs, et que la réponse hémodynamique dans le cortex préfrontal ventrolatéral, dorsolatéral, la ligne médiane frontopolaire et orbitofrontale au cours d'une VFT peuvent refléter l'adaptation face au stress (orientée vers les tâches d'adaptation) chez les patients dépressifs.

Tous les sujets passent l'inventaire de dépression de Beck. Seuls les sujets dépressifs sont évalués par des psychiatres grâce à l'échelle d'Hamilton.

Lors de la mesure fNIRS : les patients reçoivent comme consigne d'éviter les mouvements de la tête ou les clignements des yeux lors de la tâche. La mesure consiste en 30 secondes pré-tâche, 60 secondes de VFT et 70 secondes de post-tâche. Pendant la pré-tâche et la post-tâche, les patients récitent l'équivalent japonais des voyelles. Lors de la tâche de fluence verbale, les patients voient la lettre changer toutes les 20 secondes.

Les données fNIRS sont recueillies toutes les 0,1 secondes. La pré-tâche est définie comme la moyenne des 10 dernières secondes de cette période juste avant la VFT. Et la post-tâche comme la moyenne des 5 dernières secondes de cette période. Ils utilisent un algorithme pour rejeter les artefacts qu'on ne détaillera pas ici. Ils prennent enfin comme résultat de la tâche la moyenne de l'hémoglobine oxygénée durant les 60 secondes. Ils font alors une différence entre la donnée pré-tâche et la donnée lors de la VFT.

Statistiquement, un test de Student est réalisé entre les données fNIRS (moyenne H_{bo} sur 60 secondes moins la moyenne de l'H_{bo} des 10 dernières secondes de la pré-tâche) et les différentes échelles psychométriques utilisées pour voir s'il y a une différence significative entre les 2 groupes. Ensuite est réalisé un coefficient de corrélation et enfin une régression linéaire sur chaque canal.

iv. **Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study (Noda et al., 2012)**

Pour étudier la relation possible entre la sévérité des symptômes de dépression et les changements d'Hbo mesurés par la fNIRS lors de la VFT, les auteurs ont recruté 30 patients souffrant de trouble dépressif majeur et 30 contrôles. Comme prévu, l'augmentation de l'Hbo au cours de la tâche a été significativement plus faible chez les patients que chez les témoins. L'augmentation moyenne en Hbo au cours de la tâche a montré une corrélation négative significative avec le score total Hamilton dans sa version 21 items, et ce sur une somme de 31 canaux (l'appareil en contenait 52). Lorsque chaque item de l'échelle a été examiné individuellement, l'insomnie d'endormissement (9 canaux), le travail et l'activité (2 canaux) ont montré une corrélation négative par rapport à l'augmentation moyenne Hbo dans la région temporale du cortex frontal droit. C'est un argument supplémentaire que la sévérité de la dépression est corrélée aux résultats de la fNIRS lors de la VFT.

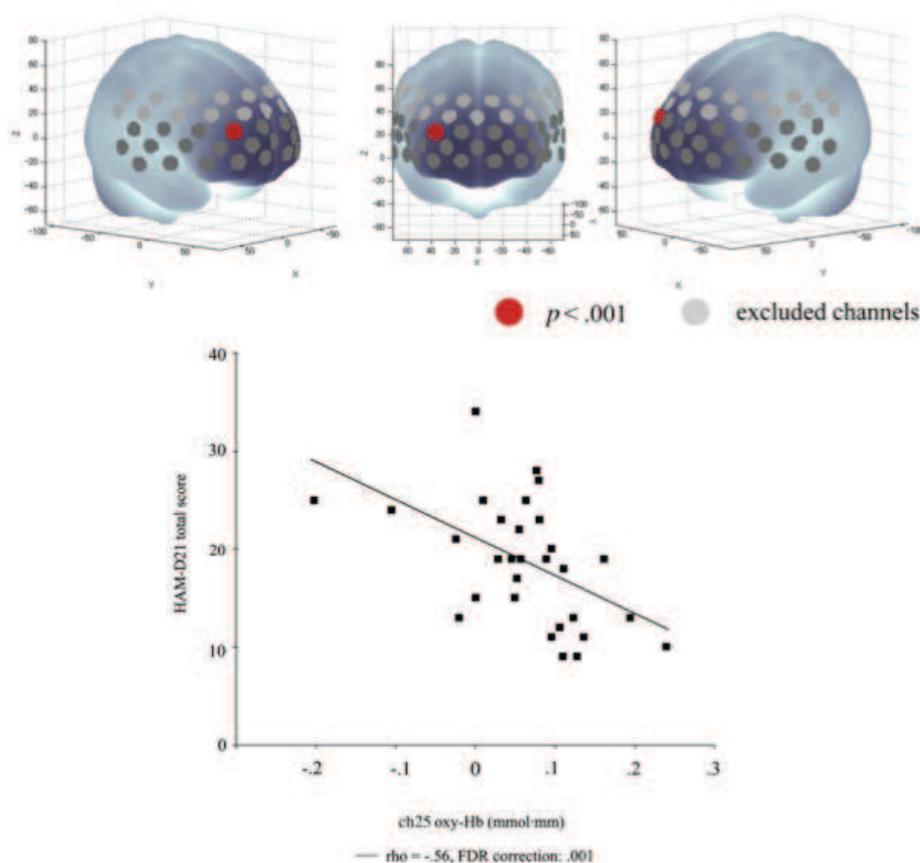


Illustration 17 : Représentation graphique et diagramme de dispersion de la moyenne de Hbo en fonction du score de Hamilton.

Les patients étaient en ambulatoire. Les volontaires sains ont été recrutés par l'intermédiaire d'une annonce dans un journal local gratuit ou par l'intermédiaire du site Internet de l'hôpital.

La VFT est limitée à la version des lettres (il n'est pas demandé une catégori). Comme dans une étude précédemment citée, la pré-tâche est de 30 secondes, la VFT de 60 secondes et la post-tâche de 70 secondes. Les tâches de contrôle consistent en la récitation des syllabes ou l'équivalent japonais des voyelles. La tâche de fluence verbale est évaluée sur trois lettres prises aléatoirement et pendant 20 secondes pour chacune des lettres. Il y a donc 3 lettres demandées successivement. Les instructions sont données à l'aide d'un écran. Ce sont donc les mêmes paramètres qui seront repris par l'équipe de Pu (Pu et al., 2012a).

Les périodes mesurées sont les mêmes que dans l'étude sus-citée.

Au niveau statistique, ils ont utilisé soit le test de χ^2 ou le test de Student pour comparer le groupe dépressif vs. le groupe témoin. Ils n'ont fait, de la même façon, que les tests sur l'Hbo. Les comparaisons ont été faites sur chaque canal.

v. ***Depressive symptoms and apathy are associated with psychomotor slowness and frontal activation (Sawa et al., 2012)***

Le but de cette étude est de corrélérer l'activité corticale avec l'intensité de l'apathie, les symptômes dépressifs et la qualité de vie dans une population non médicalisée. 52 volontaires masculins ont donc été inclus dans cette étude. Les questionnaires utilisés sont le *Self-rating Depression Scale* (SDS), l'*Apathy Scale* et le *Short-Form 36* pour la qualité de vie. Pendant la mesure de la fNIRS, l'activité cérébrale est stimulée en effectuant le *Trail Making Test Part A* (TMT-A): ce test sert à juger de la rapidité et de l'adaptabilité cognitive. Ce test est notamment utilisé dans l'évaluation pré et post-PL des patients suspectés d'avoir une hydrocéphalie à pression normale.

Les résultats ne montrent pas de corrélation durant la TMT-A entre l'activité mesurée de la fNIRS et l'intensité des symptômes dépressifs. C'est peu concordant avec les résultats précédents mais cette étude a été faite chez une population saine et lors d'une tâche cognitive différente.

La période de pré-tâche dure 30 secondes et la post-tâche dure 70 secondes. La valeur retenue de la pré-tâche est la moyenne entre la 10^e et la 30^e seconde. La post-tâche est la moyenne entre la 5^e et la 70^e seconde. La corrélation de Pearson est utilisée dans l'analyse. Ils comparent donc l'activité avant et après la tâche. Il n'y a pas d'analyse pendant la tâche.

vi. Correlation of within-individual fluctuation of depressed mood with prefrontal cortex activity during verbal working memory task: optical topography study (Sato et al., 2011)

Ici, c'est la variation chez un même individu qui est étudiée. L'activité corticale est mesurée trois fois à deux semaines d'intervalle. Avant chaque mesure par fNIRS, une évaluation par questionnaire est réalisée. La tâche neuropsychologique demandée porte sur la mémoire de travail verbale et spatiale. L'équipe cherche une corrélation entre la variation de l'humeur et l'activité frontale.

Ils montrent significativement que, chez un même individu, l'humeur est corrélée négativement à l'activité corticale pré-frontale gauche mesuré par la fNIRS.

vii. Reduced prefrontal oxygenation during object and spatial visual working memory in unipolar and bipolar depression (Schecklmann et al., 2011)

La tâche utilisée ici porte sur la mémoire de travail. Cette étude a d'intéressant le fait de distinguer explicitement les patients unipolaires et bipolaires.

Cette étude comprend 16 unipolaires, 14 dépressifs bipolaires et 15 contrôles.

Conformément aux études sur ce sujet, le groupe contrôle a une activité frontale supérieure. Par contre il n'y a pas de distinction entre le groupe uni- et le groupe bipolaire.

La mémoire de travail est évaluée avec une figure de 24 carrés. L'un des carrés a une couleur différente. Il est également utilisé des photos montrant des visages avec différentes expressions. Les tâches consistent à répondre par oui ou par non sur la concordance d'une présentation avec la précédente.

L'activité par fNIRS est mesurée sur 15 minutes.

viii. A multi-channel near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during working memory task in major depressive disorder (Pu et al., 2011)

L'objectif de cette étude est d'évaluer la réponse frontale hémodynamique en lien avec la mémoire de travail chez les patients dépressifs. 24 volontaires dépressifs et 26 volontaires sains participent à cette étude. Les patients dépressifs ont montré une augmentation plus faible en latéral préfrontal et en temporal supérieur pendant la tâche *2-back* (explication dans les paragraphes suivants) ainsi que des résultats à la tâche plus faibles.

Les volontaires ayant les antécédents médicaux suivants sont exclus : traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral (AVC), ECT et abus de substance passé ou présent.

Tous les sujets sont évalués par l'échelle de Beck et seuls les dépressifs le sont par l'échelle d'Hamilton.

La mémoire de travail est estimée à l'aide d'un ordinateur, sur l'écran duquel se succèdent les instructions. Durant la tâche de contrôle, ils sont invités à regarder une série de chiffres sur l'écran et à appuyer lorsque c'est le « 9 » qui apparaît. Durant la tâche, les sujets ne doivent appuyer que si le chiffre est apparu lors de l'avant dernière occurrence (par exemple pour 5-1-5 mais pas pour 2-6-3-2 ou 7-7). C'est la méthode « *n-back* » qui ici est la « *2-back* ». La pré-tâche et la post-tâche durent 60 secondes chacune et la tâche dure également 60 secondes.

Pour rejeter les mesures avec trop d'artefacts (mouvements, récepteurs saturés par lumière trop forte, etc.), 2 investigateurs aveugles des données cliniques sont attirés.

Ils choisissent de n'étudier que l'Hbo avec le même argument habituel, à savoir que c'est le plus proche de l'oxygénation du sang mesurée par IRM fonctionnelle. Ils calculent les moyennes des changements de cette variable avec le test de Student et ce pour chaque canal.

Une corrélation est réalisée avec la méthode de Spearman entre la donnée fNIRS et les différentes variables recueillies ou évaluées (score Hamilton, début de la dépression, durée de la maladie, nombre d'épisodes) dans le groupe dépression.

ix. *Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study (Pu et al., 2008)*

C'est la dépression à début tardif qui est étudiée ici. La dimension sociale chez les patients dépressifs est ici particulièrement analysée. 24 patients et 30 contrôles sont inclus. La tâche mettant en activité les fonctions exécutives est la VFT. Les résultats sur l'activité pré-frontale sont ceux attendus. De plus la réduction d'activité fronto-polaire est corrélée positivement avec des fonctionnements sociaux plus bas.

x. *Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy (Ohta et al., 2008)*

Il est généralement considéré qu'il y a un déficit de l'inhibition préfrontale dans la physiopathologie du trouble panique. Le but de cette étude est de comparer le fonctionnement frontal par fNIRS lors de la VFT et de le comparer à ceux de la dépression. 21 patients souffrant de troubles paniques, 17 patients dépressifs et 24 sujets contrôles sont inclus. Dans

les deux groupes de patients, l'activité frontale mesurée sur l'Hbo est moins importante que dans le groupe contrôle.

xi. *Alterations in prefrontal cortical activity in the course of treatment for late-life depression as assessed on near-infrared spectroscopy (Onishi et al., 2008)*

Cette étude porte sur la dépression chez le sujet âgé. Dix volontaires dépressifs sont inclus. La tâche est le jeu « pierre, papier, ciseaux », le patient devant, soit d'essayer de gagner, soit essayer de perdre. Dans la tâche « gagner », l'écran présente un des trois signes et le sujet doit alors choisir le signe pour gagner. Lors de la tâche « perdre », l'ordinateur présente sur l'écran un des 3 signes et le sujet doit choisir un signe en conséquence pour cette fois-ci perdre. Cela demande plus d'énergie. L'activité frontale est mesurée par fNIRS. Les investigateurs retiennent la moyenne de l'Hbo.

Cette tâche est adaptée pour une population âgée car réalisée en intégralité dans plus de 90 % des cas et sans erreur.

Les investigateurs comparent les moyennes entre la tâche difficile (« perdre ») et la tâche facile (« gagner »). La différence est significative à gauche. La corrélation avec l'intensité de la dépression est également significative avec le côté gauche seulement.

xii. *Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy (Matsuo et al., 2005)*

L'équipe de Matsuo part de l'hypothèse que les facteurs de risque vasculaires sont impliqués dans les dépressions à début tardif. Ils étudient l'activité préfrontale mesurée par la fNIRS lors d'une tâche cognitive (VFT) et lors de l'inhalation de dioxyde de carbone chez 10 sujets en rémission d'une dépression à début tardifs et 10 sujets non-dépressifs avec facteurs vasculaires comparables et des hypersignaux typiques vasculaires de la substance blanche. Une IRM encéphalique est également réalisée pour chaque sujet. Lors de la tâche cognitive, l'activité est moindre dans le groupe dépressif bien que les performances lors de la tâche sont comparables et ce significativement. Il y a également une corrélation négative avec l'intensité de la dépression mais sans significativité. La réactivité vasomotrice au CO₂ était moindre significativement chez les sujets dépressifs ce qui suggère que les dépressions à début tardif sont dues à des causes vasculaires. C'est à mon sens une erreur logique car on ne sait pas si la dépression en soit entraîne des modifications de la microvascularisation. On sait juste qu'il y a un lien entre les deux mais cela ne montre en rien lequel est la cause et lequel est la conséquence ou l'effet.

Le diagnostic de dépression est fait, entre autres, à l'aide du MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*). Les tâches sont la VFT et une tâche de répétition de mots comme contrôle. Chaque tâche est réalisée trois fois. Les instructions sont reçues à partir d'un message audio et les patients ont comme autre consigne de garder les yeux fermés. La VFT dure 1 minute. Après 3 minutes de repos, l'inhalation de CO₂ a lieu (5 %) pendant 3 minutes à un débit de 5L/min avec un masque.

La mesure de l'Hbo est la moyenne des mesures effectuées 10 secondes avant et après la tâche. Il y a ensuite soustraction entre la valeur de la VFT et celle de la tâche contrôle. C'est le test de Student qui est utilisé. Pour la corrélation, c'est le coefficient de Spearman.

xiii. *Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy (Herrmann et al., 2004)*

C'est le dernier article (équipe allemande) ressortant avec mes critères de recherche qui ne soit pas japonais. Il a été publié il y a 10 ans.

9 volontaires dépressifs et 9 volontaires sains participent. La tâche est la VFT. Les patients ont une hypoactivité bilatérale significativement en préfrontal sans différence dans les résultats psychométriques à la VFT.

Sur les mesures, la tâche correspond à une augmentation de l'Hbo et à une diminution de l'Hbr, et ce dans les deux groupes. Mais la décroissance semble moins systématique d'un individu à un autre.

Les témoins sont recrutés dans le personnel de l'hôpital.

Les patients ont pour instruction de rester les yeux fermés pendant 60 secondes et de se détendre. Les lettres sont les mêmes et ce dans le même ordre, à savoir « A », « F » et « S ». Les volontaires ont 60 secondes de réponse pour chaque lettre.

Leur test dure 4 minutes avec 4 blocs de 1 minute chacun. Ils calculent la moyenne sur chacun de ces blocs.

Leur appareil fNIRS ne dispose que de 2 canaux.

C'est le test de Student qui est appliqué. Ils comparent les moyennes entre chaque groupe sans tenir compte de la ligne de base. Il me semble que les valeurs de la fNIRS ne sont pas des valeurs absolues mais des valeurs relatives et qu'il faut les comparer à une tâche contrôle.

xiv. ***Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study (Suto et al., 2004)***

10 sujets dépressifs, 13 sujets schizophrènes et 16 témoins sont présents dans l'étude. L'activité frontale et temporale est mesurée pendant une tâche de fluence verbale et une tâche motrice (percussion des doigts sur la table).

Le groupe dépressif a une augmentation moins grande pendant la première moitié de la VFT. Le groupe schizophrène a une augmentation moins grande et une nouvelle augmentation pendant la post-tâche. La tâche de percussion a une activité plus grande dans le groupe des patients.

Cette étude laisse supposer que la fNIRS est une méthode spécifique ; elle permettrait de distinguer différentes maladies psychiatriques.

Le diagnostic est établi sur la base du DSM IV. La sévérité est évaluée avec Hamilton ou PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) selon la pathologie. Tous les patients, dont ceux atteints de schizophrénie, sont dans une phase de sévérité modérée ou en rémission de leur maladie. Parmi les volontaires sains, les auteurs excluent ceux ayant une pathologie somatique sévère, une maladie neurologique, un abus de substance ou un traumatisme crânien. Comme dans la majorité des études, la latéralité est déterminée avec le score d'Édinbourg.

La pièce est éclairée par la lumière du jour et les volontaires sont invités à garder les yeux ouverts.

La VFT dure 60 secondes et représente une succession de 3 syllabes : /a/, /ka/ ou /sa/ (précisons qu'il s'agit d'une étude japonaise). Chaque syllabe est présentée pendant 20 secondes. Le but de cette VFT modifiée est de réduire les temps de silence. La pré- et la post-tâche, qui durent respectivement 30 et 60 secondes, consistent en la répétition des syllabes /a/, /i/, /u/, /e/ et /o/.

La tâche motrice consiste à taper aussi rapidement et aussi précisément que possible sur la table à l'aide des 4 doigts et du pouce.

Les volontaires doivent commencer et arrêter la tâche à partir d'un signal sonore. Entre les 2 mesures (tâche cognitive et tâche motrice) 3 minutes s'écoulent.

Les capteurs sont positionnés selon le système international EEG 10/20 comme dans l'essentiel des études.

Ils calculent la moyenne de l'Hbo sur les 3 blocs identifiables (pré-tâche, tâche et post-tâche). D'abord les valeurs brutes puis les valeurs relatives.

xv. *Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy (Matsuo et al., 2002)*

Étude de mesure de l'activité frontale lors de la VFT chez des patients unipolaires et bipolaires en phase euthymique et des sujets contrôles. Les mesures sont faites pendant une tâche cognitive et une tâche physiologique – l'hyperventilation.

L'augmentation de l'activité est moindre dans les deux groupes de patients comparativement au groupe contrôle, et ce significativement. Pendant l'hyperventilation, la diminution de l'activité est également moindre dans les deux groupes de patients. Que ce soit en activation ou son contraire, la réponse à la fNIRS de la fluence verbale semble moindre.

xvi. *Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy (Matsuo et al., 2000)*

Dans une population gériatrique avec dépression à début tardif, l'équipe de Matsuo étudie l'activité cérébrale lors de différentes tâches : la VFT, la répétition verbale, l'hyperventilation et la respiration dans le sac en papier.

Cette étude comprend 9 patients et 10 contrôles. Les patients dépressifs sont euthymiques.

Les résultats ne sont significatifs que pour la VFT avec une augmentation de l'Hbo et une diminution de l'Hbr significative comparée au groupe contrôle. La VFT est spécifique de la dépression et n'est pas en lien avec une altération silencieuse des vaisseaux – par exemple la maladie athéromateuse ou les micro-infarctus cérébraux.

Il n'y a que l'épreuve d'hyperventilation qui entraîne également des modifications.

Tous les patients sont sous antidépresseur.

Le déroulement du protocole est le suivant. Pendant 3 minutes les sujets doivent se détendre en imaginant le ciel la nuit. La répétition dure 1 minute à l'aide d'un enregistrement audio. La VFT dure 1 minute et consiste à répéter tous les mots commençant par le son « ka ». L'hyperventilation est instruite par un enregistrement audio pendant 3 minutes. S'ensuivent 3 minutes de repos. La tâche du sac en papier dure également 3 minutes et est suivie également par 3 minutes de repos. Les tests se déroulent dans une pièce éclairée par la lumière du jour et les sujets ont comme consigne de fermer les yeux pendant toute la mesure.

La variable utilisée est la moyenne sur chaque tâche ou plus exactement la moyenne moins celle de la période de repos, et ce pour l'Hbo et l'Hbr.

Il n'y a que 2 points de mesure.

xvii. Études non retenues comme traitement d'évaluation de la dépression

Une étude porte sur les femmes enceintes (Roos et al., 2011). Des visages effrayants sont montrés à des femmes enceintes ou à un groupe de témoins. L'activité préfrontale est associée à une plus grande anxiété ainsi qu'à un niveau de détresse plus élevé dans le groupe des femmes enceintes. C'est l'Hbo qui est enregistrée.

Une autre étude n'est que le doublon en japonais d'une autre étude (Pu et al., 2008 ; Pu et al., 2009).

L'étude de Aoyama, bien que très intéressante, ne traite pas directement de la dépression (Aoyama et al., 2009). Cette étude part du postulat concernant la rTMS, à savoir que les hautes fréquences activent les fonctions du cerveau et les basses les inhibent. De la rTMS à basse fréquence est administrée à dix volontaires sains en dorso-latéral préfrontal droit. Les répercussions immédiates et au décours sont mesurées à l'aide de la fNIRS sur le côté controlatéral. Il y a une diminution de l'activité pendant et après la stimulation. D'un point de vue méthodologique, les sujets doivent recopier pendant les soixante secondes de stimulation (et les deux minutes après) un paysage en dessinant pour éviter la somnolence.

L'étude de Hanaoka observe les effets mesurés par fNIRS pendant et au décours de la rTMS, traitement pour rappel ayant fait ses preuves dans la dépression (Hanaoka et al., 2007). Il étudie l'effet de la rTMS à basse fréquence (1 Hz) sur le CPFDL droit et sur le CPFDL gauche. Onze volontaires sains participent à cette étude. Pendant les soixante secondes de stimulation, l'Hbo diminue. Au décours, l'Hbo augmente et l'Hbr diminue moins significativement. Il aurait été intéressant d'observer les effets à distance de la rTMS et non au décours immédiat, car comme le nom de la rTMS le suggère, ce sont les effets après des stimulations répétées qui sont intéressants et non après une stimulation unique, d'autant plus à une intensité et à une durée si petite. La mesure directe du CPFDL droit n'est pas possible pour des raisons techniques. Les volontaires devaient, comme dans une étude précédemment citée, réaliser un dessin d'un paysage photographié pendant les mesures.

Un autre article est une revue de la littérature en langue japonaise, seul le résumé est en anglais (Fukuda and Mikuni, 2012).

Actuellement, deux-tiers des articles originaux concernant la fNIRS en psychiatrie ont été publiés par des chercheurs japonais. D'après ces mêmes auteurs, parce que la fNIRS ne peut détecter la réactivité du cortex cérébral qu'avec une faible résolution spatiale (en profondeur) et qu'elle peut souffrir de contaminations de la part des signaux de la peau et du crâne, ses données doivent être interprétées dans le cadre d'un indice global de réactivité du cortex cérébral (et donc couplées à d'autres paramètres d'imagerie ou non). Ils font un résumé des principaux résultats trouvés dans la fNIRS en ce qui concerne les troubles psychiatriques à l'aide d'une tâche de fluence verbale (VFT) de trois minutes sur les caractéristiques de fonctionnement du lobe frontal : la dépression a été caractérisée par de faibles activités, la dépression bipolaire par activation comparable mais retardée, et la schizophrénie par activation réduite suivie par la réactivation au cours de la post-tâche. Sur la base de ces résultats, l'application fNIRS en psychiatrie a été approuvée comme l'une des technologies médicales avancées et une aide pour le diagnostic différentiel des symptômes dépressifs par les autorités de santé au Japon en 2009.

Un autre article est de type tertiaire, c'est à dire qu'il présente les résultats d'autres études (Fukuda et al., 2003).

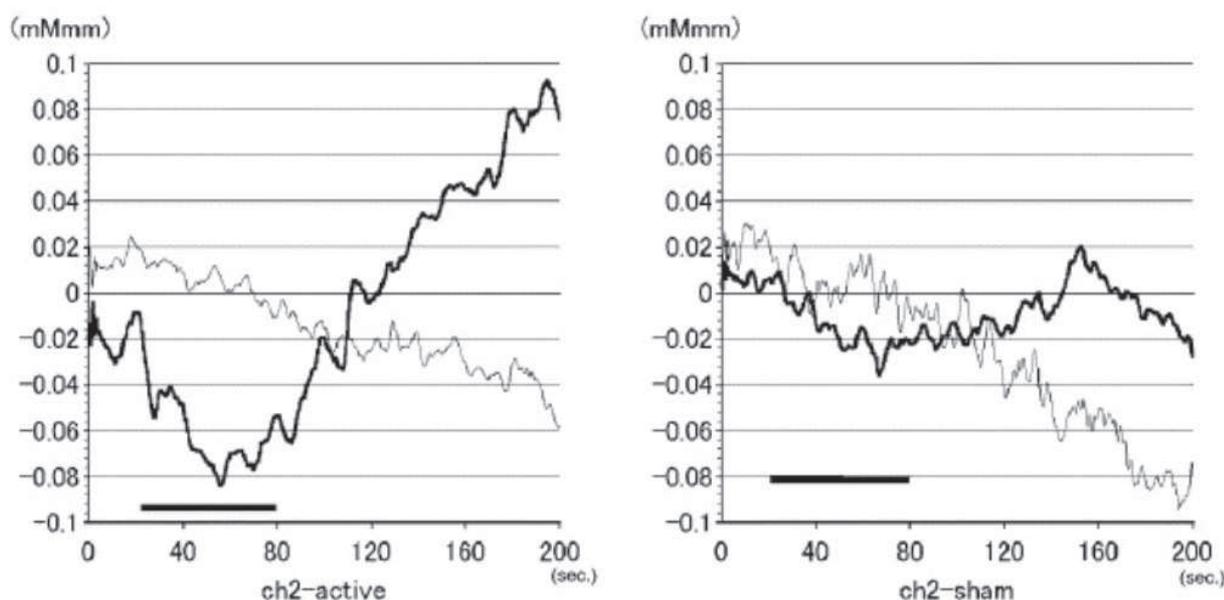


Illustration 18 : Activités sur un canal au niveau du CPFDL gauche. L'Hbo est en trait épais et l'Hbr en trait fin. À gauche la bobine active, à droite le placebo (sham). L'Hbo diminue clairement pendant la stimulation et augmente également franchement (aspect courbe) après la stimulation par rTMS (Hanaoka et al., 2007).

Un article concernait les effets directs de l'ECT (ÉlectroConvulsivoThérapie) sur l'activité frontale. L'équipe de Fabbri mesure l'activité frontale chez 9 sujets souffrant de dépression au cours de l'ECT. L'ECT n'est réalisée qu'à droite. Il est observé une désoxygénation du côté

ipsilatéral avec respect relatif du côté controlatéral. Cela montre une relative localisation des effets des ECT (Fabbri et al., 2003).

xviii. *Récapitulatif des études*

Sur les 23 articles trouvés, seulement 16 ont été retenus pour apprécier l'efficacité de la fNIRS comme appareil de mesure de l'état dépressif aigu.

Les résultats sont positifs car 15 études sur 16 ont montré des résultats concluants et allant dans le même sens, à savoir une activité préfrontale diminuée dans la dépression.

Ces études regroupent donc 277 volontaires dépressifs et 285 volontaires sains.

Nous regretterons qu'il n'y ait pas d'étude multicentrique et que pour chaque étude, il n'y ait pas un grand nombre de participants. L'étude la plus importante comporte 36 dépressifs et 35 volontaires sains.

Une autre lacune est la trop grande représentation des études japonaises (13/16) qui empêche une généralisation des résultats à d'autres langues avec des racines de la langue parlées différentes. Ceci est d'autant plus important que la VFT est une tâche où la mémoire sémantique a un rôle important.

La VFT est la tâche cognitive la plus représentée (8/16), devant la WM (3/16)

Tableau 3 : Résultats des études fNIRS et dépression des plus récentes au plus anciennes. DM = donnée manquante ; N/A = non applicable ; + = résultat positif ; - = résultat négatif ou non significatif.

Référence article	Nombre de patients	Nombre de contrôles	Test utilisé	Résultats	Remarques
(Helton et al., 2013)	40			+	Étude à priori sur sujets sains après un tremblement de terre. Corrélation entre l'intensité équivalent dépression et l'oxygénation hémisphérique droite.
(Pu et al., 2012b)	36	35	WM		La tâche vis à étudier la mémoire de travail. Le groupe d'intérêt est constitué de malades souffrant de dépression à début tardif. Il y a un lien entre un hyposignal et une altération des facteurs de relations interpersonnels.

(Pu et al., 2012a)	26	30	VFT	+	Cette étude en plus de confirmer l'atteinte hémodynamique chez les patients dépressifs lors de la VFT montre également une corrélation avec un défaut d'adaptation au niveau comportemental face aux événements de vie stressants.
(Noda et al., 2012)	30	30		+	Les paramètres utilisés sont les mêmes que dans les 2 études de Pu.
(Sawa et al., 2012)		52	TMT-A	-	Test cognitif non typique des études.
(Sato et al., 2011)	DM			+	Ici, c'est la variation de l'humeur chez un même individu au cours du temps qui est mesurée.
(Scheckmann et al., 2011)	30	15	WM	+	Pas de différences montrées entre les patients unipolaires et bipolaires.
(Pu et al., 2011)	26	24	WM	+	
(Pu et al., 2008)	24	30	VFT	+	Étude des dépressions à début tardif. La dimension sociale est mise en évidence.
(Ohta et al., 2008)	17	24	VFT	+	Il y a également un groupe de patients présentant des troubles paniques. Ce groupe et celui des patients dépressifs ont des résultats comparables.
(Onishi et al., 2008)	10	DM	« Pierre, papier, ciseaux »	+	Il y a une corrélation négative avec l'intensité de la dépression, seulement à gauche.
(Matsuo et al., 2005)	10	10	VFT	+	Chez les sujets avec dépression à début tardif. Il y a également une mesure avec inhalation de CO ₂ .
(Herrmann et al., 2004)	9	9	VFT	+	Seulement 2 canaux.
(Suto et al., 2004)	10	16	VFT	+	Il y a également un groupe de 13 volontaires atteints de schizophrénie. Ce groupe présente une pente moins élevée.
(Matsuo et al., 2002)	DM	DM	VFT et hyperventilation	+	L'hyperventilation entraîne une diminution moindre de l'activité cérébrale dans le groupe dépressif.
(Matsuo et al., 2000)	9	10	VFT + répétition verbale	+	Les autres tâches n'ont pas montré de différence significative.

			+ hyperve ntilation + respirati on dans sac en papier		
--	--	--	--	--	--

II. OBJECTIFS ET MÉTHODE

A) OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATIONS

1. Objectif principal

Montrer que l'activité pré-frontale lors de l'épreuve de fluence verbale (VFT) est plus faible chez le sujet dépressif comparé au sujet non dépressif par imagerie spectroscopique proche infrarouge.

La définition diagnostic de la dépression est celle du DSM-IV-TR.

2. Objectifs secondaires

Montrer qu'il y a une corrélation négative entre le signal préfrontal de la fNIRS lors de la VFT et l'intensité de la dépression mesurée par l'échelle d'Hamilton chez les volontaires dépressifs. Montrer que le résultat neuropsychologique à la VFT est significativement supérieur dans le groupe volontaire sain comparé au groupe volontaire dépressif.

3. Critère principal d'évaluation

Connaître le nombre de canaux maximum pour lesquels il y a une différence significative entre le groupe témoin et le groupe dépressif pour un variable donnée. On testera différentes variables (moyenne, pente, écart type) pour choisir la plus pertinente et ce sur les périodes les plus pertinentes.

$$v_1 = M_{[10-20], VFT, OxyHb} - M_{[5-55], Pr, OxyHb}$$

$M_{[10-20], VFT, OxyHb}$: moyenne de la valeur de l'hémoglobine oxygénée (OxyHb) pendant la pré-tâche (Pr) entre la 10^e et la 20^e seconde ([10-20]).

$M_{[20-40], Pr, OxyHb}$: moyenne de la valeur de l'hémoglobine oxygénée (OxyHb) pendant la tâche (VFT) entre la 5^e et la 55^e seconde ([5-55]).

Illustration 19: Exemple de la moyenne à titre d'exemple.

Nous testons l'hémoglobine oxygénée, désoxygénée, totale (Hbo + Hbr) et l'oxygénation (Hbo – Hbr).

Nous étudions également la pente de la régression linéaire pour chaque canal sur la tâche.

Le degré de significativité est calculé pour chaque optode (il y en a 16) est $\alpha = 0.05$. Nous comptons le nombre de canaux significativement différents.

4. Critère d'évaluation secondaire

Nous réalisons dans un premier temps une corrélation entre le score d'Hamilton et les différentes variables de la fNIRS lors de la tâche VFT.

Nous cherchons ensuite une différence entre les deux groupes sur le score total de la VFT ainsi qu'une corrélation avec le signal fNIRS.

B) PATIENTS ET MÉTHODE :

1. Volontaires

Cette étude portera sur des volontaires majeurs souffrant ou non d'un épisode dépressif caractérisé (DSM-IV-TR (Asso, 2003)) quel que soit le type de trouble de l'humeur (unipolaire ou bipolaire) et quelle que soit la comorbidité médicale associée. Il y aura donc à la fois des volontaires sains et des volontaires dépressifs.

2. Méthode et déroulement de l'étude

i. Recrutement des volontaires

Il y a eu une campagne d'information dans l'hôpital où l'étude se déroule ainsi qu'auprès des psychiatres de la ville de Poitiers.

En ce qui concerne l'hôpital, il a d'abord été envoyé un email informant tous les médecins du projet avec une fiche d'information. J'ai pu présenter mon projet dans les réunions des 4 secteurs où étaient présents les médecins et les responsables des autres corps de métiers participant aux soins (infirmiers, psychologues, aides soignants). Il était alors demandé aux équipes de m'adresser directement les volontaires (employés de l'hôpital ou patients) à l'URC.

L'URC est une Unité de Recherche Clinique en psychiatrie dont l'inauguration a eu lieu en 2014. C'est le secrétariat de cette structure qui était chargé de gérer les rendez-vous (sur présentation physique ou par téléphone) le mercredi après-midi de 14H à 18H du 11 juin 2014 au 3 septembre 2014 comme indiqué dans la note d'information. Il était prévu 30 minutes par personnes.

Au cours de ces réunions de secteurs, chacun d'entre eux a accepté de proposer ces notes d'informations dans les salles d'attente et d'afficher un poster dans les lieux stratégiques (salle d'attente de consultation et unités d'hospitalisation accueillant des patients dépressifs). Le poster reprend le fond de la fiche d'information dans son intégralité. Il n'y a que la forme qui change (annexe B).

En théorie les volontaires pouvaient être de toute provenance (patients hospitalisés, envoyés par des psychiatres libéraux, etc...) même si l'essentiel étaient soit des patients suivis (hospitalisés ou non) sur l'hôpital psychiatrique de Poitiers ou des employés de ce même hôpital.

ii. Procédure d'inclusion

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers le 16 avril 2014.

a) Critères d'inclusion

1. Patient majeur ayant donné sa signature et son consentement éclairé après avoir reçu une information écrite sur la procédure envisagée

Oui Non

Une seule réponse négative entraîne la non inclusion du patient.

b) Critères de non inclusion

1. Patient hospitalisé sous contrainte (HO, HDT)

Oui Non

2. Patient sous tutelle ou curatelle

Oui Non

3. Patient présentant un épisode aigu délirant dans le cadre d'une schizophrénie ou d'un trouble bipolaire ou tout état psychiatrique jugé grave par le médecin qui l'adresse ou le médecin qui fait signer le consentement.

Oui Non

4. Patient en situation d'urgence ou incapable de donner personnellement son consentement

Oui Non

Une seule réponse positive entraîne l'exclusion du patient.

Illustration 20 : Extrait du CRF. Questionnaire d'inclusion et de non-inclusion.

Les volontaires ont pu être inclus entre le 16 juin et le 3 septembre 2014. Sur les 49 personnes qui ont pris rendez-vous sur la structure de recherche seulement une personne n'a pas souhaité participer à l'étude. La raison invoquée était un stress de performance pour la passation de la VFT.

Tous les volontaires ont vérifié les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Le groupe d'appartenance d'origine était déterminé par le volontaire. Pour s'assurer de la assignation des volontaires dans chaque groupe, une vérification a été réalisée grâce aux différents scores pour chacune des 2 échelles de dépression.

Un volontaire se disant « volontaire sain » qui avait un score au CES-D au-dessus du seuil de dépression était considéré comme étant de groupe indéterminé. On ne pouvait ni dire si il appartenait au groupe « dépression » ou au groupe « sain ». Il a donc été exclu. Pour rappel, une femme dépasse le seuil de dépression si le total du score est supérieur à 23 strictement et supérieur à 17 strictement pour les hommes. Les volontaires ne remplissant pas cette condition appartenaient alors au groupe « volontaire sain définitif ». Il n'y a eu qu'une personne exclue.

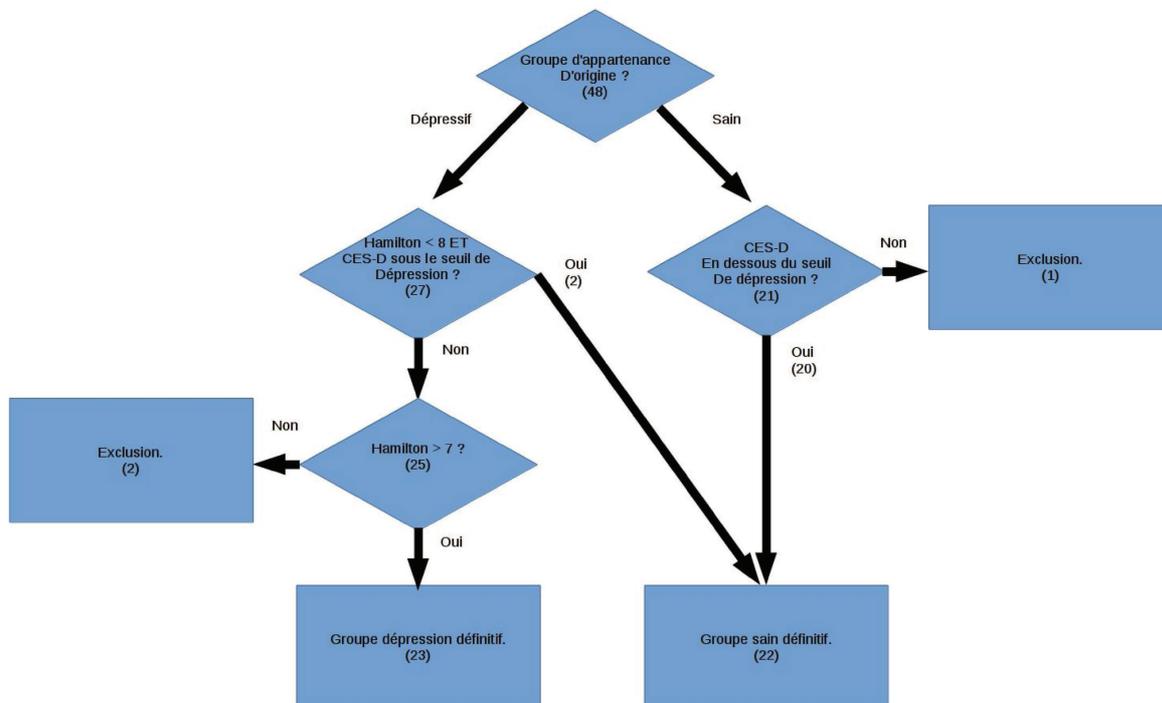


Illustration 21 : Diagramme de flux du protocole.

Le seuil de dépression du CES-D est 17 pour les hommes et 23 pour les femmes.

En ce qui concerne le groupe des volontaires se disant dépressifs au moment du questionnaire, nous nous sommes assuré de leur bonne assignation grâce aux 2 tests : CES-D et Hamilton. Les personnes ayant eu à la fois un score au CES-D inférieur au seuil de la dépression et un score Hamilton en-dessous de 8 strictement ont alors été considérées comme ne souffrant pas

de dépression actuellement. Ils sont passés alors dans le groupe « volontaire sain définitif ». Deux personnes ont rempli ces conditions..

Dans le groupe d'appartenance d'origine des volontaires ne remplissant pas les conditions du groupe « volontaire sain définitif », étaient exclues les personnes n'ayant pas un score Hamilton strictement supérieur à 7 . Ce fut vérifié pour 2 personnes.

Ce processus de décision est résumé dans l'illustration du diagramme de flux.

Sur les 48 volontaires participant au protocole, 23 appartiennent au final au groupe « dépression définitif » et 22 au groupe « sain définitif ». 3 personnes ont été exclues car leur groupe d'appartenance a été jugé trop incertain.

iii. Entretien médical avant les tests

Il n'y a qu'un seul intervenant pour l'explication du protocole au volontaire, le recueil du consentement, le recueil des données épidémiologiques et démographiques ainsi que pour la réalisation du test - en l'occurrence moi-même.

Je commence par me présenter en précisant mon statut actuel et le déroulement global de cette rencontre, en insistant sur le fait que je vais donner le maximum d'informations avant de demander le consentement écrit de la personne et en précisant du caractère non obligatoire de l'étude.

Je commence donc par effectuer une présentation du protocole. Cette présentation vise à être la plus complète possible tout en s'adaptant à un public tout venant. Je reprends les grandes lignes de ma justification d'étude. Un extrait du diaporama utilisé est disponible en annexe (annexe C).

« Vous allez être assis sur cette chaise devant cet écran d'ordinateur. Je vous mettrai le bandeau sur le front. Il faudra être assis dans une position confortable en essayant de ne pas trop bouger la tête. Une fois que je vous dirai que ' l'épreuve commence dans quelques secondes ', je n'interviendrai normalement plus oralement jusqu'à la fin de la mesure. Vous devrez suivre les instructions à l'écran. Il sera inscrit 'Réciter les lettres de l'alphabet'. Vous devrez alors réciter à voix haute les lettres de l'alphabet à un rythme lent tout en essayant de vous détendre et de ne penser à rien, et ce pendant 30 secondes. Si vous arrivez à la fin de l'alphabet, il faut continuer tant que la consigne reste affichée à l'écran : 'X, Y, Z, A, B, C'. Une fois les 30 secondes écoulées, il sera affiché soit une lettre, soit une catégorie sans consigne. Vous devrez réciter, par exemple à voix haute le maximum de mots commençant par la lettre 'B' ou le maximum de mots appartenant à la catégorie 'légume'. Je vous donne des exemples qui ne tomberont pas. Il ne faudra pas donner des mots de la même famille comme 'chien, chienne', ne pas donner de noms propres et bien sûr ne pas répéter les mêmes mots. Une fois 20 secondes écoulées, il sera présenté soit une nouvelle lettre soit une nouvelle catégorie pendant 20 secondes et enfin sera présenté soit une lettre ou une catégorie pendant 20 secondes. Pour finir il sera encore affiché de 'Réciter les lettres de l'alphabet' à voix haute tout en essayant de se détendre et de ne penser à rien. Cette dernière étape dure 70 secondes. 70 secondes c'est long ! Donc vous devrez réciter l'alphabet plusieurs fois tant que la consigne reste affichée à l'écran »

Texte 1 : Explication donnée au volontaire concernant la tâche.

Au cours de ce diaporama est présenté le schéma de l'étude (visible dans la partie suivante) et la tâche y est expliquée comme dans l'encadré.

Cela peut sembler exagéré de rentrer dans ces détails, mais l'expérience a montré la nécessité d'énumérer tous ces détails.

Je précise au volontaire en fin de présentation que si il le souhaite il pourra recevoir le résultat de l'étude globale ainsi qu'un résultat individuel par l'intermédiaire du médecin de son choix.

Il y a alors double signature (du volontaire et du médecin) du consentement en deux exemplaires : un exemplaire que le volontaire garde avec lui et un exemplaire qui reste dans le centre. Compte tenu de l'innocuité du test, l'intérêt du consentement est de bien préciser à la personne qu'il n'y a aucune obligation à le passer, qu'elle peut recevoir les résultats si elle le

souhaite et qu'elle peut retirer ses données de l'étude à tout moment. Le consentement peut être trouvé en annexe également. Les deux formulaires de consentement sont aux deux dernières pages du CRF (*Case Report Form* que l'on peut traduire par « cahier d'observation »).

C'est à ce moment qu'il est proposé à la personne la note d'information (document papier) si elle ne l'a pas déjà reçue.

iv. Questionnaire épidémiologique et CES-D

Une fois le consentement signé, nous avons suivi les différentes questions à l'aide du CRF. Notre CRF est un document de 25 pages dont je mets l'extrait des questions en annexe.

Les deux premières parties concernent les deux groupes. Dans les différentes questions épidémiologiques et les questionnaires psychométriques choisis nous nous sommes efforcés de faire une sélection afin de ne pas alourdir le temps passé à répondre aux questions pour garder une certaine forme de spontanéité dans les réponses et ne pas fatiguer cognitivement la personne avant la passation du test neuropsychologique.

La première partie concerne les questions épidémiologiques qui sont les mêmes que celles retrouvées dans la majorité des études concernant la fNIRS et la dépression sus-citées. Nous avons ajouté la latéralité car il est fait une distinction dans les zones cibles de la rTMS entre la parties préfrontales gauche et droite du cerveau (voir partie consacrée à la rTMS). Nous n'avons pas utilisé le questionnaire d'Édimbourg pour préciser la latéralité toujours dans un but de limiter les questions. Si une personne répondait de manière approximative sur la latéralité, nous la classions dans un groupe indéterminé concernant cette variable (par exemple « je ne sais pas », « gaucher contrarié », etc.).

Au cours de l'inclusion de volontaires, nous avons fait le choix d'ajouter une question concernant la langue maternelle car nous avons remarqué que si le français n'était pas la langue maternelle de la personne, cela pouvait avoir une influence sur les résultats de l'activité préfrontale lors de la VFT. Cela sera plus détaillé dans la partie résultats.

Le questionnaire d'Hamilton n'a pas été retenu pour la population des volontaires car certaines questions ont été jugées possiblement perturbantes chez des personnes n'ayant à priori pas de suivi médical, notamment psychiatrique. Ce sont notamment les questions autour des idées suicidaires ou sur la libido. Le fait que ce soit un hétéro-questionnaire a également été un frein à son utilisation. Un auto-questionnaire a été jugé moins intrusif. Nous avons donc retenu le

CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*), un auto-questionnaire créé en 1977 pour mesurer les symptômes dépressifs dans la population générale (Radloff, 1977). Il n'y a aucune question autour du suicide. Il est composé de 20 situations comme « J'ai manqué d'entrain » ou encore « Je me suis senti(e) craintif(ve) » sur la semaine écoulée. Les réponses sont les mêmes à chaque fois :

- « Jamais, très rarement » ;
- « Occasionnellement » ;
- « Assez souvent » ;
- « Fréquemment ; tout le temps ».

Le score total est calculé en additionnant les cotations. Celles-ci sont comprises entre 0 et 3. La cotation la plus élevée correspond à la présence d'une symptomatologie sévère. Les cotations des items positifs sont inversées. Une valeur seuil de 17 chez les hommes et de 23 chez les femmes permet de différencier les sujets déprimés des sujets sains. Dans l'étude de validation française, la sensibilité est de 0.76 et la spécificité de 0.71 pour ces valeurs seuils (Fuhrer and Rouillon, 1989). C'est le score total qui sera analysé.

v. Questionnaire épidémiologique et échelle d'Hamilton

Nous reprenons également les questions épidémiologiques posées dans les études sus-citées sur la dépression et la fNIRS. Nous avons ajouté toute information que nous jugeons utile à l'analyse des résultats. Nous retenons donc tous les traitements psychotropes ou non pouvant avoir une influence potentielle sur le cerveau. Nous détaillons bien sûr les données relatives aux antidépresseurs, dont la durée de traitement estimée.

Nous recueillons également de façon la plus exhaustive possible les comorbidités psychiatriques et non psychiatriques. Concernant les comorbidités non psychiatriques, seules celles jugées comme ayant une influence sur le cerveau seront retenues comme un antécédent d'AVC ou de traumatisme crânien. Ce questionnaire est en annexe.

Max Hamilton a publié cette échelle pour la première fois en 1960 avant de la réviser à plusieurs reprises (HAMILTON, 1960). Le but de cette échelle est de mesurer les changements d'intensité de la symptomatologie dépressive lors de la prise en charge d'une dépression. Il ne s'agit pas d'un instrument à visée diagnostique.

L' échelle traduite et adaptée en français par Guelfi est utilisée dans notre étude. C'est une échelle d'hétéro-évaluation : c'est moi-même qui la fait passer. Elle a été acceptée au niveau international comme l'échelle de référence de la dépression. Le clinicien choisit une réponse proposée d'après le discours du patient face aux questions ainsi que d'après l'observation de celui-ci. Chaque question a de 3 à 5 choix de réponses dans un ordre croissant de sévérité. Par exemple la question 3 est la suivante :

3- Suicide :

- (0) Absent ;
- (1) A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue ;
- (2) Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même ;
- (3) Idées ou geste de suicide ;
- (4) Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

Texte 2 : Extrait de l'échelle d'Hamilton de la dépression (item 3).

Le résultat global obtenu en additionnant les différents items peut être classé de cette façon :

- De 0 à 7 : pas de dépression ;
- De 8 à 17 : dépression légère ;
- De 18 à 25 : dépression modérée ;
- De 26 à 52 : dépression sévère.

L'échelle n'est pas mise en annexe compte tenu de sa popularité en psychiatrie clinique ou en recherche.

vi. Acquisition de l'activité préfrontale

Nous disposons du modèle fNIR 1100 qui est livré avec le logiciel COBI (*Cognitive Optical Brain Imaging*) Studio ("fNIR Imager & COBI Studio Manual," 2010). C'est un boîtier, contenant la carte d'acquisition, relié à l'ordinateur à l'aide d'un câble USB. Le bandeau est, quant à lui, relié au boîtier avec deux câbles optiques.



Illustration 22 : Différents composants utilisés pour l'acquisition du signal.

Le COBI Studio est un logiciel permettant d'acquérir et de visualiser le signal de la fNIRS. On peut observer dans l'illustration ci-contre l'interface de base du logiciel.

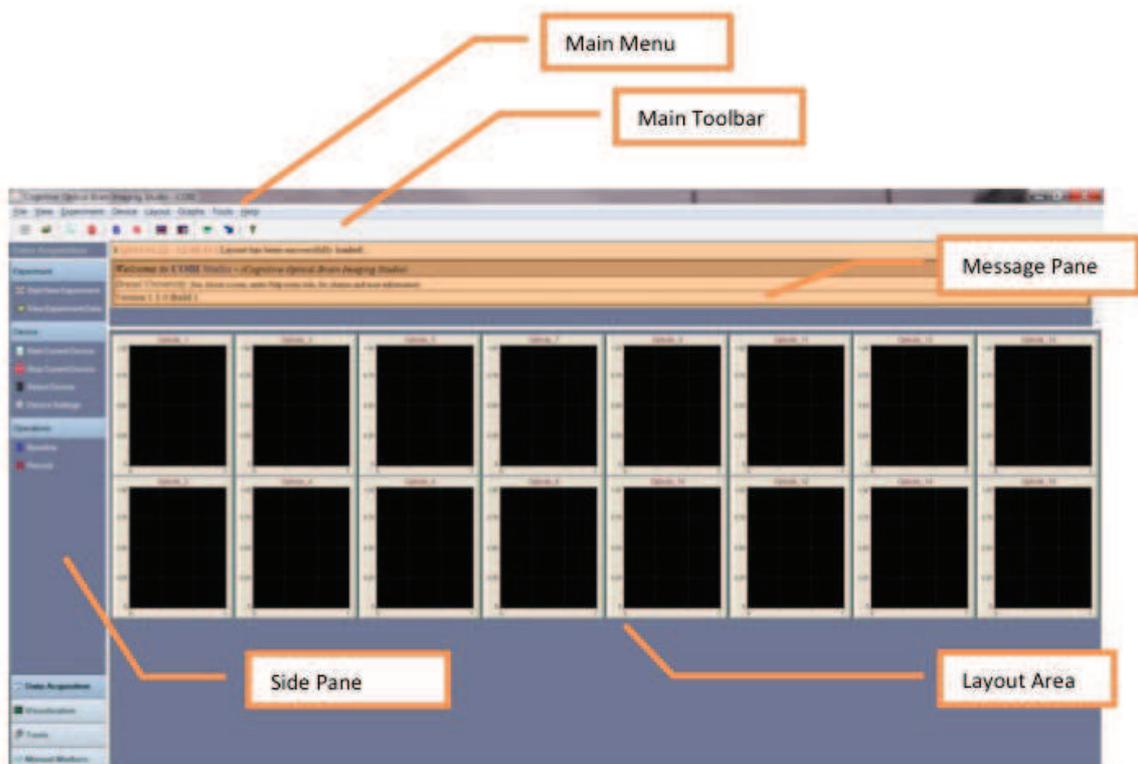


Illustration 23 : Fenêtre principale du logiciel COBI Studio (“fNIR Imager & COBI Studio Manual,” 2010).

La partie « *Layout Area* » correspond à la visualisation directe du signal des différents canaux, en l'occurrence des 16 canaux.

En plaçant le bandeau, il faut s'assurer que le connecteur « 1 » se trouve sur le côté gauche du front du sujet. Selon la forme du crâne, on peut être amené à disposer les cheveux du sujet vers l'arrière et utiliser un bandeau supplémentaire (bandeau frontal sportif) pour s'assurer que tous les capteurs et émetteurs sont en contact avec la peau si nécessaire. D'après le fabricant, le bandeau ne doit pas être trop serré pour ne pas comprimer les vaisseaux sanguins. Nous tempérons cette remarque du constructeur puisque les vaisseaux d'intérêt sont situés dans la boîte crânienne.

Les capteurs étant sensibles à la lumière, nous nous assurons d'être toujours dans les mêmes conditions d'éclairage. Pour cela, les stores sont fermés et nous laissons la lumière du plafond tamisée au minimum. Les variations de la lumière du jour, dues par exemple au déplacement des nuages entre nous et le soleil, perturberaient les résultats.

Une fois les dispositifs branchés et allumés, il faut cliquer sur « *Start Current Device* » pour commencer à acquérir des données sur l'écran. Les courbes se mettent à jour dans chacune des 16 fenêtres. Si un signal est supérieur à 4000 mV, cela signifie que le récepteur en question n'est pas en contact avec la peau (c'est à ce moment qu'il faut utiliser le bandeau présenté précédemment). Si le signal est en dessous de 400 mV, il faut vérifier qu'il n'y a pas un cheveu en-dessous. Avec notre dispositif, un enregistrement n'est possible que dans les parties du cerveau en regard d'une peau sans cheveux.

Certains paramètres devront être changés selon les caractéristiques du sujet (couleur de la peau, etc.). L'intensité de la LED (*Light-Emitting Diode* ou « diode électroluminescent ») devra avoir une valeur entre 5mA et 20mA. Des valeurs hautes entraîneront une lumière plus vive et augmenteront le niveau du signal.

Il faut cliquer sur « *Start Baseline* » pour lancer une ligne de base et vérifier son acceptabilité.

Le programme permet de lancer les différentes fonctions du logiciel comme le début ou la fin de l'enregistrement des données à l'aide de *triggers*, c'est à dire à l'aide d'événements extérieurs (d'autres logiciels). Une fonction importante que l'on utilise est la marqueur. On mémorise les différents moments importants dans les fichiers sauvegardés pour ainsi savoir à quel moment précis la VFT commence dans notre cas. Les marqueurs renseignent à la fois un

temps et un nombre. On peut ainsi associer le chiffre à une action de notre protocole et l'enregistrer dans les fichiers sauvegardés.



Illustration 24 : Dispositif de mesure global. Je suis au premier plan. L'ordinateur de droite gère E-Prime. Il est relié à un deuxième écran devant le volontaire au deuxième plan. L'ordinateur de gauche gère COBI Studio et est relié à notre dispositif d'acquisition fNIRS (collection personnelle).

Les fichiers de sauvegarde sont délimités par des « tabulations ». Ils peuvent être ouverts par un éditeur de texte ou un tableur comme LibreOffice Calc. Le fichier des valeurs d'Hbo et d'Hbr est du type « *.oxy » et le fichier des marqueurs du type « *.mrk ». La lumière ambiante est sauvegardée dans le fichier du type « *.light ».

E-Prime est une suite de logiciels permettant d'offrir des outils informatiques pour réaliser des tâches expérimentales et plus particulièrement en psychologie expérimentale. Il est possible d'afficher des messages textes ou multimédias sur un écran à destination du volontaire. Il existe une alternative libre de droits et gratuite – PsychoPy – sur laquelle notre équipe attend d'être formée. La précision du logiciel E-Prime est de l'ordre de la milliseconde. Notre ingénieur a programmé un script sous E-Prime pour, grâce à des *triggers*, synchroniser de façon reproductible et précise les consignes demandées à la personne sur un écran avec le logiciel COBI de mesure. Il a été nécessaire d'utiliser deux ordinateurs pour permettre aux deux logiciels, E-prime et COBI, de communiquer entre eux par une liaison série.

vii. Déroulement pratique de la tâche

Après avoir posé les différentes questions permettant de recueillir les variables socio-démographiques et cliniques, nous proposons au volontaire de prendre place devant l'écran pour installer le bandeau en prenant les dispositions pratiques déjà énoncées pour une acquisition optimale. Nous nous assurons entre autres que tous les capteurs soient en contact avec la peau.

Je rappelle une nouvelle fois l'énoncé « Explication donnée au volontaire concernant la tâche ».

viii. Traitement des données brutes de l'activité préfrontale

Nous utilisons un deuxième logiciel pour un premier traitement des données : fnirSoft. Le fFnrSoft (fS) a pour but d'analyser et de visualiser graphiquement les données enregistrées à l'aide du boîtier d'acquisition.

Le fS a deux grandes approches. Il y a une approche graphique plus ou moins intuitive où l'essentiel des manipulations se fait à l'aide d'icônes ou de boîtes de dialogues. La seconde approche se fait à l'aide de lignes de commandes. Elle est moins intuitive mais plus puissante une fois acquise. Elle est étudiée plus spécifiquement dans un autre manuel spécifique (Ayaz, 2014).

Il est donc possible par exemple de rejeter des canaux de mauvaise acquisition (présence d'un cheveu sous le capteur) ou des périodes (tous les canaux correspondants à cette période seront exclus).

On peut également appliquer un filtre passe-bas qui laisse passer les basses fréquences et qui atténue les hautes fréquences. Cela correspond à la méthode « *FIR Filtering* » dans le menu « *Refine* ».

Les artefacts de mouvements ou des saturations de canaux sont éliminés grâce à la méthode « *SMAR* ».

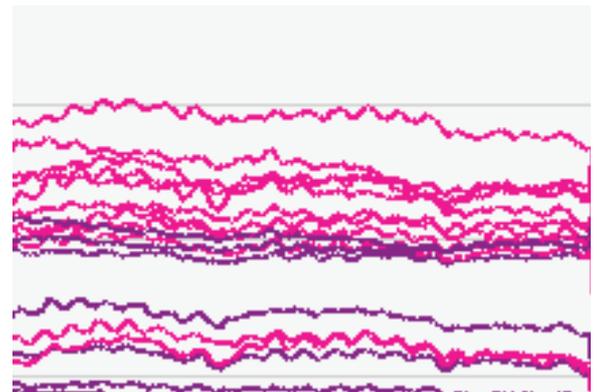


Illustration 25 : Données brutes ("raw") avant l'application d'un filtre.

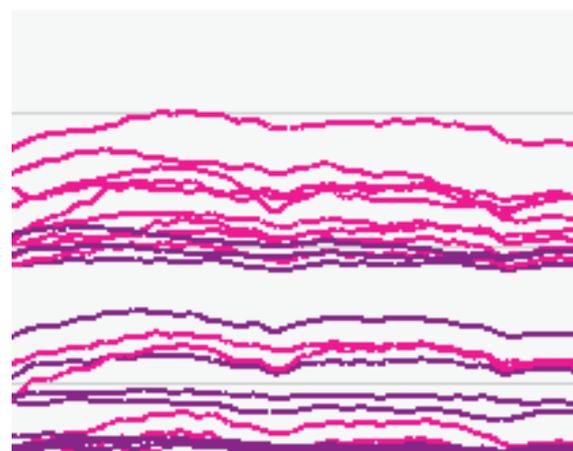


Illustration 26 : Application d'un filtre passe-bas au signal précédent.

Le reflet du métabolisme cérébral est l'oxygénation qui est calculée par le logiciel à partir d'une différence entre l'Hbo et l'Hbr (c'est en fait une simple différence du premier paramètre par rapport au deuxième).

Il est également possible d'appliquer un filtre pour ne pas tenir compte de la variation globale. Ce filtre s'appelle « *Detrending* ». Il faut appliquer un filtre passe bas de type FIR avant.

L'analyse la plus intuitive est l'analyse en bloc. Un bloc correspond à l'ensemble des canaux entre deux temps donnés.

Comme dit précédemment, chaque marqueur est associé à un nombre. Certains nombres sont réservés. Le -5 et -1 signifient respectivement « début de l'enregistrement » et « arrêt de la mesure ». -2 et -4 sont pour « début » et « fin de la ligne de base ».

Pour déterminer le début et la fin d'un bloc, il faut ouvrir la boîte de dialogue en cliquant sur « *Define Blocks* » dans la barre à outils (partie inférieure de la fenêtre). Il est possible de définir les blocs en fonction des marqueurs ou du temps.

Une fois les blocs définis, il est possible de les utiliser comme des tableaux enregistrés dans des variables ou d'exporter ces tableaux pour les utiliser dans des logiciels tiers comme Excel® ou Matlab® (ce que nous ferons dans notre cas). Matlab® est à la fois une suite de logiciels et un langage informatique utilisé à des fins de calculs numériques notamment sur des matrices, affichage de graphiques, mise en œuvre d'algorithmes et création d'interfaces utilisateurs.

À l'aide du « *Processing Tool* » (toujours dans fS), il est possible d'utiliser des fonctions statistiques sur les variables créées précédemment à l'aide des blocs. On peut, par exemple, calculer la moyenne de tous les canaux de l'Hbo sur la période de la tâche. On a alors une variable correspondant à un tableau à une colonne et 16 lignes avec dans chaque ligne la moyenne correspondante (puisque notre dispositif fNIRS dispose de 16 canaux maximum).

Grâce au même outil, il est possible d'effectuer des comparaisons statistiques.

On peut également trouver une cartographie de l'activité frontale disponible grâce à l'outil « *Topograph Tool* ».

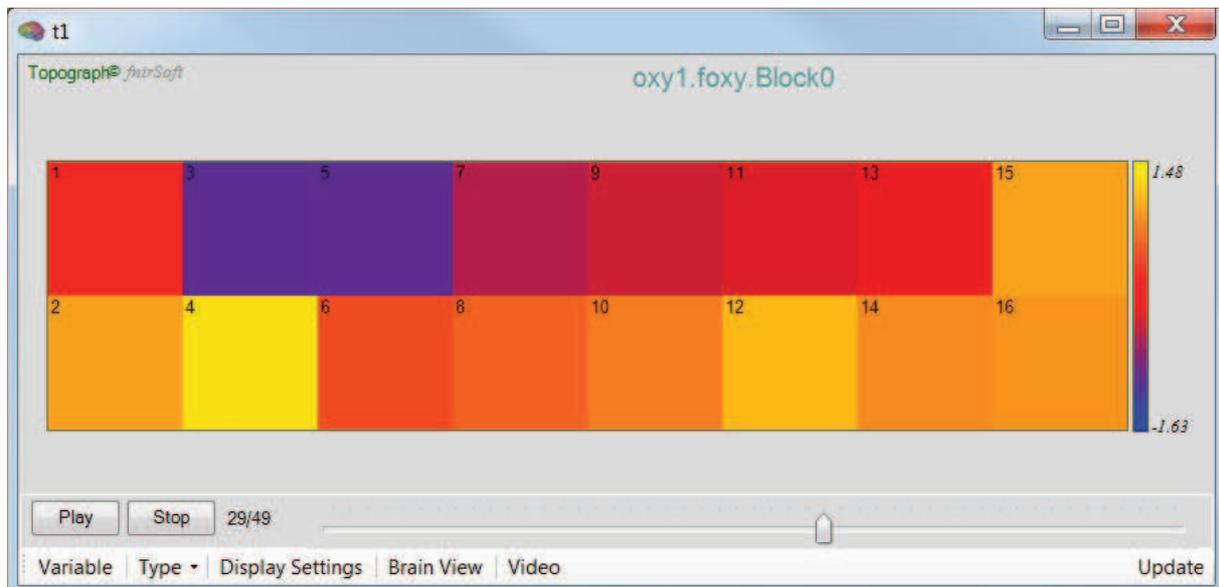


Illustration 27 : Exemple de cartographie avec le « Topograph Tool ».

Chaque couleur correspond à un niveau d'activité. Le choix de la couleur est arbitraire. Par défaut le bleu correspond aux niveaux les plus faibles et le jaune aux plus forts. Le rouge correspond à une activité intermédiaire. Il est possible d'observer la cartographie au cours du temps sous forme d'un film.

Nous utiliserons des lignes de commandes pour manipuler les données recueillies (Ayaz, 2014). Nous ne détaillerons pas le fait qu'une interface graphique a des avantages et des inconvénients que les lignes de commandes n'ont pas, et inversement. Mais je pense que limiter l'usage des lignes de commandes pour un grand nombre de données ou variables est une règle de bon sens. Il m'apparaît également très compliqué de n'utiliser que les lignes de commandes sans analyser l'allure générale des courbes pour exclure notamment les artefacts.

<code>Display("Hello world!");</code>	<code>Hello world!</code>
---------------------------------------	---------------------------

Illustration 28: Exemple de commande. À gauche la commande rentrée dans le "command prompt" (la partie où on rentre le texte). Et à droite le résultat affiché dans "command output panel" (affichage du résultat de la commande). Pour cette commande simple, on demande à l'ordinateur d'afficher ("Display") l'argument entre parenthèses qui est la chaîne de caractères "Hello world!". Le fait de rajouter un point-virgule « ; » signifie de ne pas recopier la commande dans la "command output panel".

Il est ainsi possible d'écrire un script, une succession de commandes, dans un fichier texte pour pouvoir effectuer les mêmes tâches sur grand nombre de données. C'est le cas ici puisque notre ingénieur a écrit un script dont l'objectif global est d'exporter les données de tous les fichiers (*.oxy, *.nirs et *.mrk) dans une même matrice au format Maltab®. Avant cela il est réalisé un filtre passe-bas ainsi qu'une exclusion des canaux dont l'acquisition est jugée

mauvaise. Les cas d'exclusions peuvent être un capteur qui n'est pas en contact avec la peau ou alors placé sur un obstacle comme les cheveux. Une autre cause d'exclusion peut-être une défaillance matérielle si un émetteur ne fonctionne plus.

ix. Analyse statistique

Dans un premier temps nous utilisons le logiciel Matlab® pour sélectionner les variables d'intérêt pour ainsi répondre à notre objectif principal. Nous exporterons par exemple les moyennes entre la 10^e et la 20^e seconde de la pré-tâche, la moyenne de la tâche entre la 5^e seconde et la 55^e seconde de la tâche et la moyenne entre la 10^e et la 20^e seconde de la post-tâche. Ceci est réalisé pour l'Hbo, l'Hbr, l'oxygénation et l'hémoglobine totale et à chaque fois sur chacun des 16 canaux.

Nous pourrons faire varier la variable temps pour sélectionner le moment qui donnera la plus grande différence entre les deux groupes.

Ce que nous venons d'énoncer pour la moyenne est également effectué pour toutes les variables statistiques d'intérêt. Nous les citons ici :

- Le minimum et le maximum ;
- La moyenne et la moyenne de la valeur absolue ;
- L'écart-type empirique ;
- La pente de la courbe.

Les tests statistiques sont réalisés grâce au logiciel SAS® version 9.3 sous Windows, SPSS® sous Mac et R (programme libre et gratuit : <http://www.R-project.org/>) sous Linux.

Le seuil de significativité est fixé à 0,05 et tous les tests sont bilatéraux.

Les caractéristiques démographiques et cliniques recueillies sont résumées pour l'ensemble des volontaires. Les variables quantitatives sont résumées par moyenne, médiane, écart type, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont résumées sous forme de fréquence absolue et de pourcentage pour chaque modalité.

Pour s'assurer de la comparabilité des groupes, sur les variables quantitatives on vérifie d'abord que la distribution est normale pour les deux groupes à l'aide d'un histogramme, du test de Shapiro-Wilk et d'un Q-Q plot. En cas de distribution normale nous utilisons des tests paramétriques (test de *Student*). Dans les cas contraires – distribution non normale – nous

utilisons le test non paramétrique de Mann Whitney. Un test de χ^2 est utilisé pour comparer des variables qualitatives entre les deux groupes. Le test exact de Fisher est utilisé en cas d'impossibilité d'utiliser le test de χ^2 .

L'analyse de critère de jugement principal sur les différentes variables (minimum, maximum, moyenne, variance et pente) au cours de la tâche VFT est réalisé à l'aide du test non paramétrique (test de Levene pour la variance test de Mann Whitney pour les autres).

Le premier objectif secondaire est analysé par le biais du coefficient de corrélation de Spearman. Chaque relations significatives sont présentées sous forme de diagramme de dispersion avec la droite de corrélation correspondante.

3. Schéma de l'étude

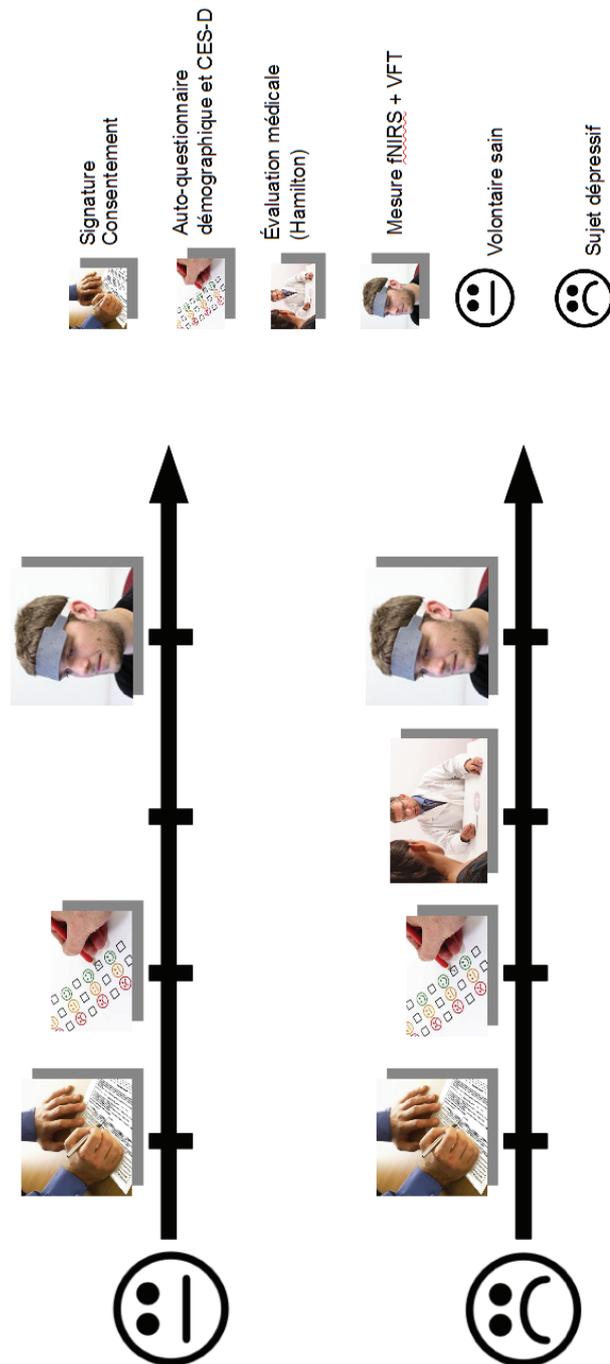


Illustration 29 : Schéma de l'étude des deux groupes.

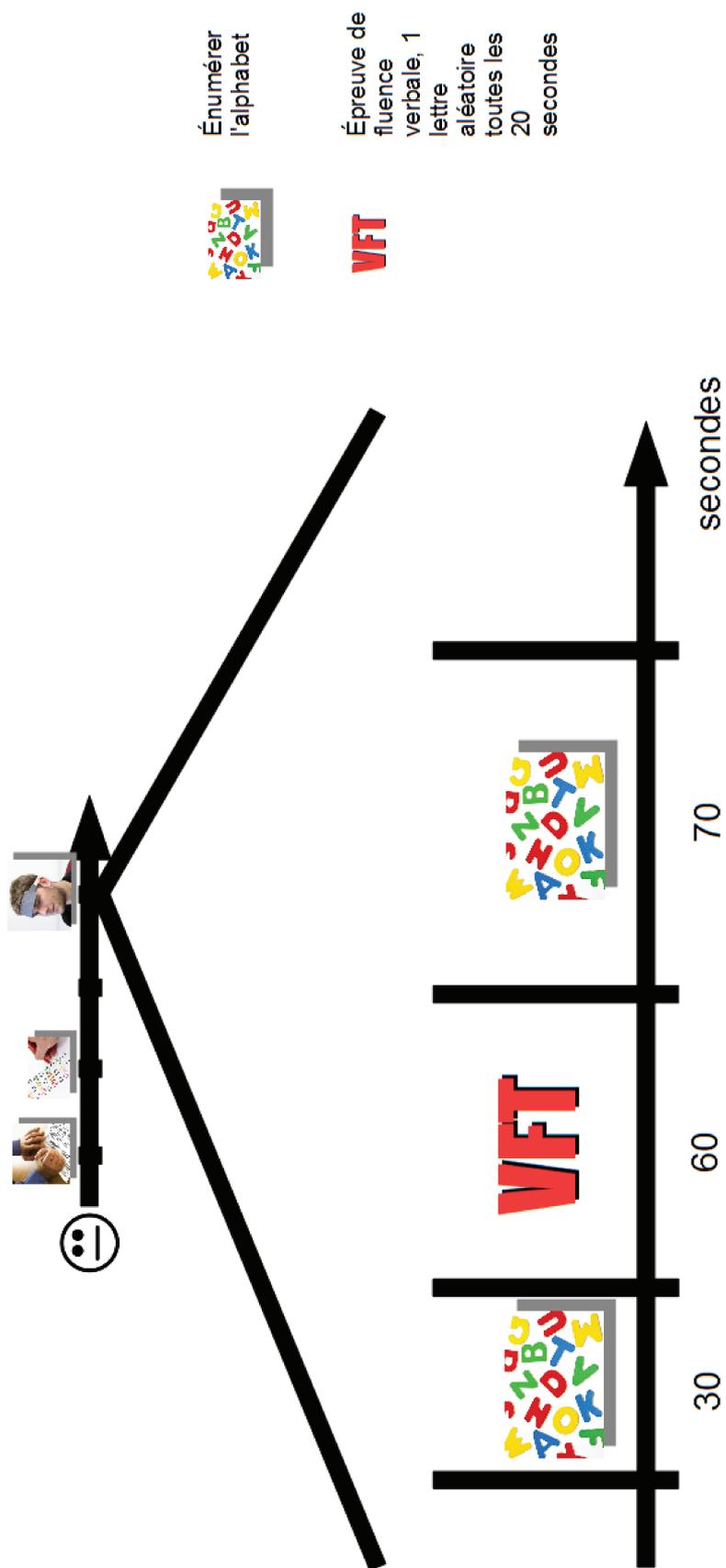


Illustration 30 : Schéma de l'étude détaillant la mesure par fNIRS.

III. RÉSULTATS ET DISCUSSION

A) RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

1. Description des groupes

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et démographiques des deux groupes.

ET = Écart Type.

	Dépressifs (n = 23)	Témoins (n = 22)	Total (n = 45)	p-valeur
Hommes, nombre (%)	8 (35)	4 (18)	12 (27)	,208
Age, moyenne (ET) [min ; médiane ; max]	49 (11) [26 ; 48 ; 72]	35 (11) [22 ; 32 ; 59]	42 (11) [22 ; 42 ; 72]	,001
Niveau d'étude, nombre (%)				
Inférieur à BAC	10 (43)	1 (5)	11 (24)	,002
Bac	5 (22)	2 (9)	7 (16)	
Bac +1 ou Bac + 2	1 (4)	1 (5)	2 (4)	
Bac + 3 ou Bac +4	5 (22)	8 (36)	13 (29)	
Supérieur à Bac +5	2 (9)	10 (45)	12 (27)	
Latéralité, nombre (%)				
Droitier	19 (83)	18 (82)	37 (82)	,129
Gaucher	2 (9)	3 (14)	5 (11)	
Indéterminé	2 (9)	1 (5)	3 (7)	
Français langue maternelle, nombre (%)	22 (96)	21 (95)	43 (96)	1,000
Activité professionnelle, nombre (%)				
Sans emploi/chômage	2 (9)	0 (0)	2 (4)	0,076
Étudiant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Travailleur actif	18 (78)	22 (100)	40 (89)	
Retraite	2 (9)	0 (0)	2 (4)	
Femme au foyer	1 (4)	0 (0)	1 (2)	

CES-D, moyenne (ET) [min ; médiane ; max]	37 (8) [18 ; 38; 55]	7 (6) [0 ; 6 ; 19]	22 (16) [0 ; 19 ; 55]	< 0,001
---	-------------------------	-----------------------	--------------------------	---------

2. Description du groupe dépression

Tableau 5 : Description clinique du groupe dépression.

DM = Donnée Manquante.

N/A : Non applicable.

Hamilton, moyenne (ET)	20,5 (5,3)
[min ; médiane ; max]	[11 ; 20; 30]

	Effectif (%)
Hospitalisation :	
Jamais	3 (13,0)
Oui actuellement	12 (52,2)
Non mais déjà hospitalisé	8 (34,8)
Arrêt maladie pour dépression :	
Jamais	5 (21,7)
Actuel	6 (26,1)
Antécédent d'arrêt	5 (21,7)
Congés longue durée	2 (8,7)
Invalidité	0
DM	5 (21,7)
Date approximative de l'épisode :	
Moins d'un mois	3 (13,0)
Entre 1 et 6 mois	8 (34,8)
Entre 7 et 12 mois	2 (8,7)
Entre 1 et 2 ans	4 (17,4)
Entre 2 et 5 ans	4 (17,4)
Supérieur à 5 ans strict	0
DM	1 (4,3)

N/A	1 (4,3)
Année approximative du premier épisode :	
Pas d'autre antécédent de dépression, premier épisode	2 (8,7)
Entre 1 et 2 ans	1 (4,3)
Entre 2 et 5 ans	7 (30,4)
Entre 6 et 10 ans	1 (4,3)
Supérieur à 10 ans strict	9 (39,1)
Ne sait pas mais il ne s'agit pas du premier épisode	1 (4,3)
N/A	2 (8,7)
Antécédent personnel de TS :	
Non	15 (65,2)
IMV avec anxiolytiques	1 (4,3)
IMV avec pouvoir létal de la molécule (par exemple paracétamol ou bêta-bloquant)	1 (4,3)
Phlébotomie ou équivalent	3 (13,0)
Pendaison, strangulation, etc.	2 (8,7)
Arme à feu, défenestration ou autres d'une sévérité comparable = 4	0 (0,0)
Accident de transport volontaire	1 (4,3)
Antécédent familial de suicide au premier degré :	
Non	20 (87,0)
Oui	3 (13,0)
Présence d'un antidépresseur actuellement :	
Non	4 (17,4)
Oui mais ne sait pas le nom	2 (8,7)
Plusieurs antidépresseurs	4 (17,4)
Agomélatine	1 (4,3)

Mirtazapine	1 (4,3)
Escitalopram	5 (21,7)
Clomipramine	1 (4,3)
Fluoxétine	2 (8,7)
Citaloprame	1 (4,3)
Venlafaxine	1 (4,3)
Paroxétine	1 (4,3)
Si présence d'un seul antidépresseur, durée de traitement :	
Moins de 2 semaines strict	2 (8,7)
Entre 2 et 4 semaines	2 (8,7)
Entre 5 semaines et 6 mois	9 (39,1)
Entre 7 mois et 1 an	2 (8,7)
Supérieur à 1 an	4 (17,4)
Ne sait pas	0
N/A si n'a pas d'antidépresseur.	3 (13,0)
DM	1 (4,3)
Présence de benzodiazépine(s) :	
Non	2 (8,7)
Oui depuis moins de 12 semaines strictement	8 (34,8)
Non depuis plus de 12 semaines	10 (43,5)
DM	3 (13,0)
Présence d'un antipsychotique :	
Non	12 (52,2)
Oui mais moins d'un mois strictement	3 (13,0)
Oui et plus d'un mois	5 (21,7)
Oui mais ne sait pas depuis quand	1 (4,3)
DM	2 (8,7)
Autre psychotrope d'intérêt :	

Aucun	12 (52,2)
Lithium	2 (8,7)
Anti-épileptique	1 (4,3)
Buspirone	3 (13,0)
Dépakote®, Dépamide®	1 (4,3)
Levothyrox® dans optique anti-dépressive	1 (4,3)
Plusieurs thymorégulateurs	1 (4,3)
DM	2 (8,7)
Antécédent d'ECT ou autre :	
Non	21 (91,3)
Oui ECT	1 (4,3)
rTMS ou tDCS	1 (4,3)
Patient ayant reçu un autre diagnostic psychiatrique :	
Non	17 (73,9)
Trouble bipolaire	4 (17,4)
Phobie sociale	2 (8,7)
Boulimie	0
Présence d'une pathologie ayant une influence potentielle sur l'encéphale :	
Non	16 (69,6)
Malformation artério-veineuse du cerveau	1 (4,3)
Traumatisme crânien	1 (4,3)
Hypothyroïdie	1 (4,3)
Hyperferritinémie	1 (4,3)
Méningiome	1 (4,3)
Syndrome d'apnée du sommeil	1 (4,3)
Maladie de Hodgkin	1 (4,3)

Le groupe dépression a un score Hamilton de 20,5 ce qui correspond à un niveau de dépression « modérée ». Le score le plus petit est 11 – dépression « légère » - et le maximum est à 30 – dépression « sévère ».

La majorité des volontaires dépressifs est actuellement hospitalisée (52,2%).

Pour 48 %, l'épisode dépressif a commencé il y a moins de 6 mois. 43 % souffrent de dépression depuis au moins 5 ans. Pour seulement 8,7 % d'entre eux, il s'agit du premier épisode.

65,2 % n'ont jamais fait de tentative de suicide. La cause de tentative de suicide la plus grave qui ressort en premier en termes de fréquence est la phlébotomie (3 personnes). 3 personnes ont un antécédent de suicide au premier degré dans leur famille.

17,4 % des volontaires dépressifs n'ont pas actuellement d'antidépresseur et le premier antidépresseur prescrit en monothérapie est l'escitalopram (5 cas). La majorité des personnes dépressives ont leur antidépresseur depuis une durée comprise entre 5 semaines et 6 mois (39,1%).

78 % ont actuellement un anxiolytique de type benzodiazépine. 39,1 % ont un antipsychotique.

Le premier autre psychotrope prescrit est la buspirone (3 personnes) suivi du lithium (2 personnes).

91 % n'ont jamais eu d'ECT ou de technique thérapeutique apparentée.

73,9 % des patients déclarent de pas avoir reçu un autre diagnostic psychiatrique. Le trouble bipolaire est la comorbidité psychiatrique la plus rapportée (4 personnes).

69,6 % déclarent ne pas avoir de pathologie médicale, autre que psychiatrique, pouvant avoir une influence sur le cerveau.

3. Effets indésirables et tolérance

Comme on pouvait s'y attendre d'un point de vue théorique, il n'y a aucun événement indésirable apparu au cours des 48 inclusions et la procédure est bien tolérée.

4. Résultats sur l'objectif principal

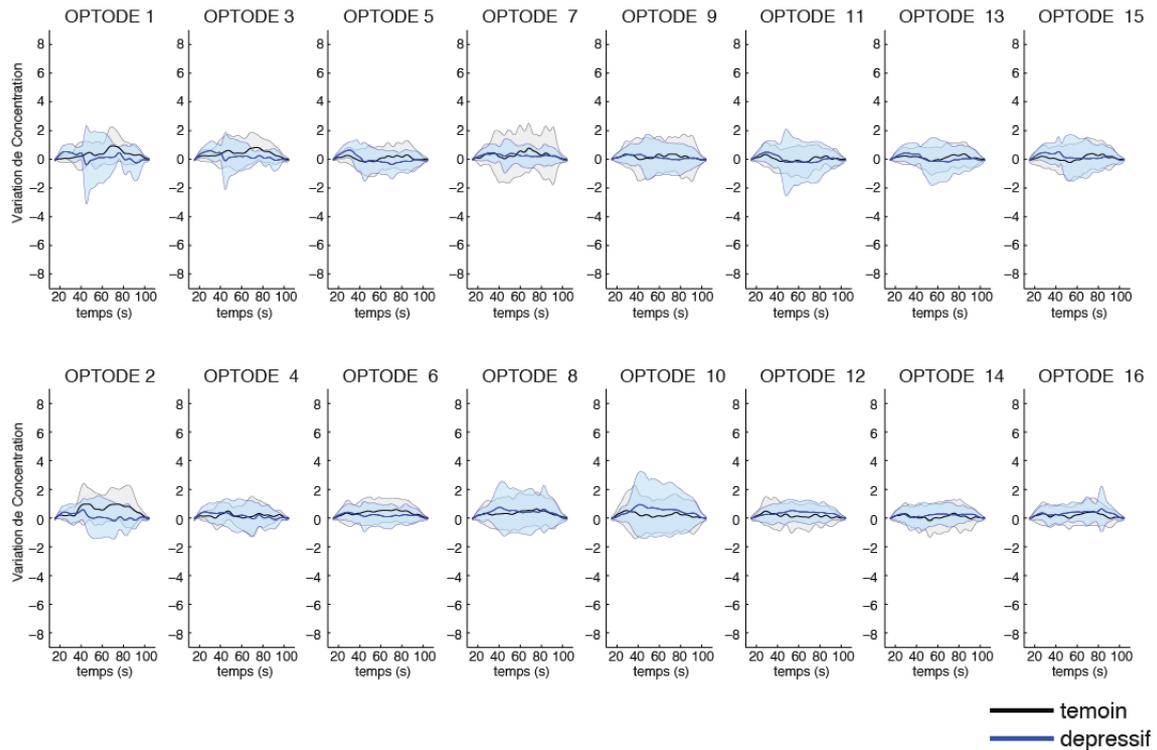


Illustration 31 : Variation de l'Hbo par groupe dans chacune des 16 optodes après correction linéaire.

La courbe bleue est la moyenne des valeurs du groupe dépression. Nous représentons l'ET de cette courbe ombré en bleu. Même chose pour les témoins en noir.

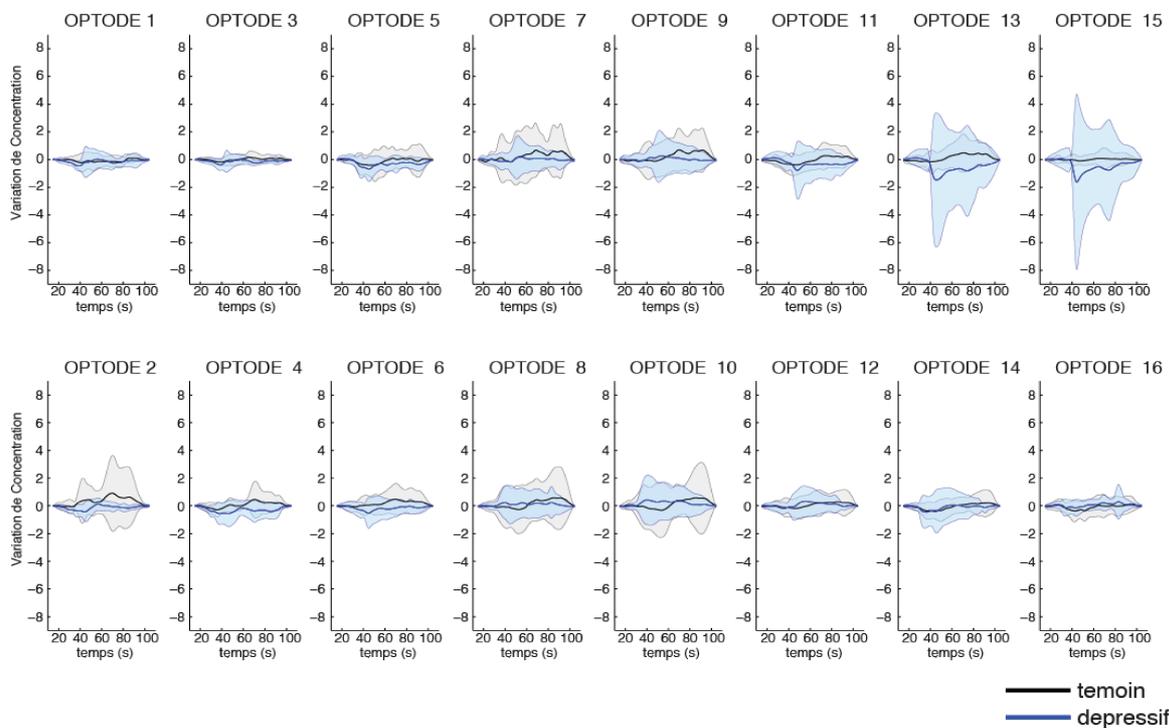


Illustration 32 : Variation de l'Hbr par groupe dans chacune des 16 optodes après correction linéaire.

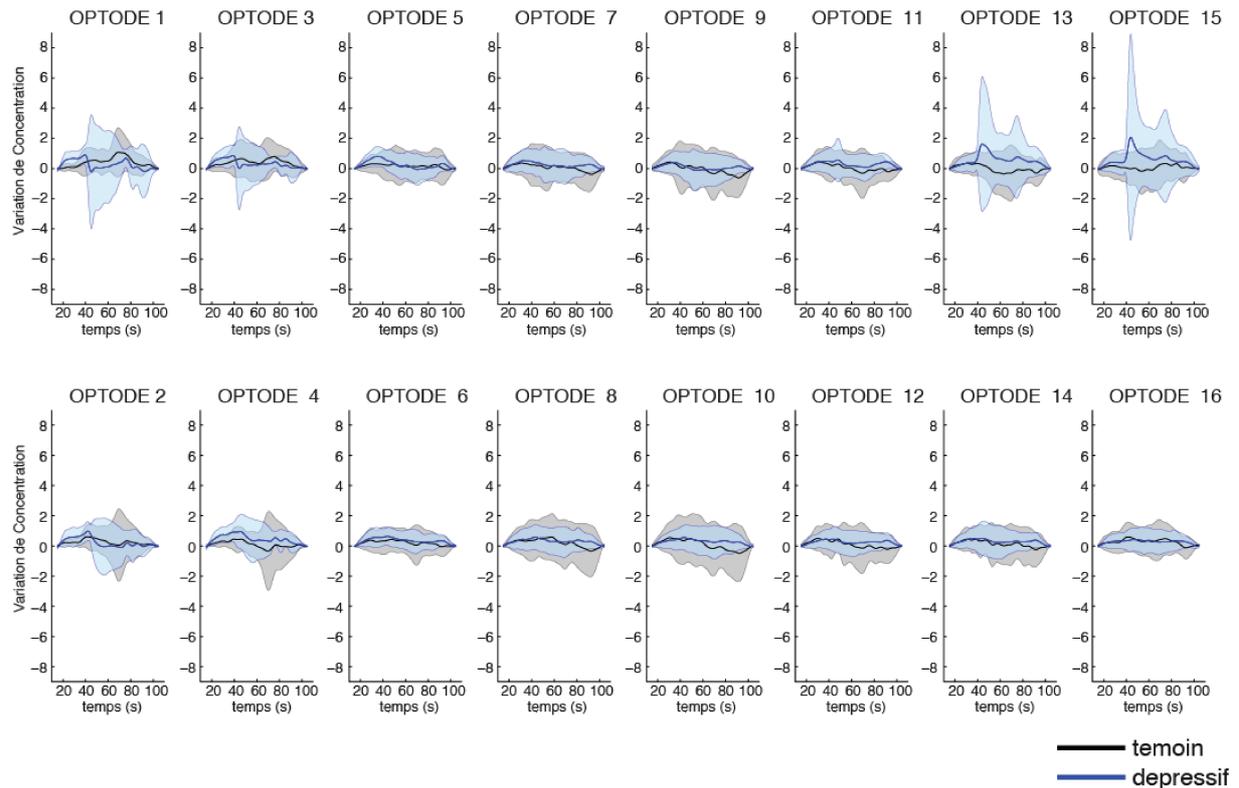


Illustration 33 : Variation de l'oxygénation par groupe dans chacune des 16 optodes après correction linéaire.

Tableau 6 : Moyenne par optode dans les deux groupes. Les chiffres ou variables fNIRS soulignés présentent une tendance de différence entre les deux groupes, les différences significatives sont en caractères gras.

La correction linéaire est faite entre les 10 dernières secondes de la pré-tâche et les 10 premières secondes de la post-tâche. La moyenne est prise sur l'intégralité de la tâche.

Optode		Contrôle	Dépressifs	Test de Levene	Test de Mann-Whitney
		Nombre, moyenne, médiane (écart type) [min ; max]	Nombre, moyenne, médiane (écart type) [min ; max]	Valeur, p-valeur	U, p-valeur
1	Hbo	9 , 0.50 , 0.29 (0.97) [-1.32;4.51]	8 , 0.12 , 0.29 (1.49) [-7.47;2.77]	7.22, 0.007	34.0, 0.847
	Hbr	9 , -0.13 , -0.09 (0.50) [-1.47;0.90]	8 , -0.17 , -0.19 (0.64) [-1.60;2.43]	11.29, 0.001	33.0, 0.773
	Hbt	9 , 0.37 , 0.17 (1.14) [-2.52;3.66]	8 , -0,06 , 0,18 (1,02) [-5,04;1,85]	22,48, 0,000	30,0, 0,564
	Oxy	9 , 0.62 , 0.44 (1.04) [-0.95;5.36]	8 , 0.29 , 0.52 (2.05) [-9.91;3.72]	44.97, 0.000	36.0, 1.000
2	Hbo	10 , 0.81 , 0.38 (1.16) [-1.30;4.71]	8 , 0.08 , 0.24 (1.19) [-3.54;2.08]	1.65, 0.199	27.0, 0.248

	Hbr	10 , 0.49 , -0.01 (1.73) [-1.81;8.99]	8 , -0.13 , -0.09 (0.47) [-2.26;1.20]	187.21, 0.000	28.5, 0.307
	Hbt	10 , 1,30 , 0,34 (2,61) [-2,86;11,86]	8 , -0,05 , 0,05 (1,20) [-4,01;1,96]	156,51, 0,000	25,0, 0,183
	Oxy	10 , 0,32 , 0,40 (1,35) [-6,56;3,26]	8 , 0,21 , 0,36 (1,36) [-4,74;2,22]	4,77, 0,029	34,0, 0,594
3	Hbo	9 , 0,55 , 0,34 (1,03) [-1,21;3,35]	8 , 0,18 , 0,30 (1,00) [-5,29;1,96]	41,42, 0,000	32,0, 0,700
	Hbr	9 , 0,01 , 0,02 (0,37) [-0,75;1,43]	8 , -0,15 , -0,17 (0,40) [-1,24;1,77]	0,50, 0,480	21,0, 0,149
	Hbt	9 , 0,57 , 0,33 (1,03) [-1,09;3,76]	8 , 0,03 , 0,01 (0,78) [-3,52;1,60]	73,01, 0,000	22,0, 0,178
	Oxy	9 , 0,54 , 0,39 (1,16) [-1,89;3,30]	8 , 0,33 , 0,45 (1,31) [-7,05;2,37]	16,04, 0,000	34,0, 0,847
4	Hbo	10 , 0,20 , 0,22 (0,92) [-3,53;2,45]	8 , 0,18 , 0,26 (1,02) [-2,77;1,93]	38,01, 0,000	37,0, 0,790
	Hbr	10 , 0,11 , 0,01 (0,72) [-1,74;4,36]	8 , -0,37 , -0,14 (0,74) [-2,90;0,83]	16,65, 0,000	<u>21,0, 0,091</u>
	Hbt	10 , 0,30 , 0,30 (0,84) [-3,91;2,23]	8 , -0,19 , 0,25 (1,42) [-5,18;1,50]	148,00, 0,000	37,0, 0,790
	Oxy	10 , 0,09 , 0,22 (1,42) [-7,72;2,72]	8 , 0,54 , 0,55 (1,07) [-3,22;2,80]	1,97, 0,160	27,0, 0,248
5	Hbo	19 , 0,04 , 0,04 (0,92) [-2,85;2,52]	17 , -0,13 , 0,11 (0,96) [-4,46;2,14]	0,01, 0,921	145,0, 0,601
	Hbr	19 , -0,15 , -0,18 (0,87) [-3,42;3,73]	17 , -0,37 , -0,31 (0,61) [-3,38;1,79]	90,48, 0,000	121,5, 0,205
	Hbt	19 , -0,10 , -0,13 (1,46) [-5,02;6,04]	17 , -0,50 , -0,18 (1,35) [-7,79;1,81]	7,15, 0,008	141,0, 0,516
	Oxy	19 , 0,19 , 0,17 (1,04) [-2,17;3,02]	17 , 0,24 , 0,40 (0,87) [-2,41;2,97]	77,13, 0,000	154,0, 0,812
6	Hbo	22 , 0,48 , 0,35 (0,85) [-1,33;3,11]	22 , 0,18 , 0,26 (0,78) [-3,97;1,95]	83,01, 0,000	201,5, 0,342
	Hbr	22 , -0,22 , -0,12 (0,74) [-5,32;1,63]	22 , 0,22 , -0,01 (0,86) [-1,64;4,90]	52,63, 0,000	178,0, 0,133
	Hbt	22 , 0,70 , 0,42 (1,43) [-2,61;6,30]	22 , -0,04 , 0,16 (1,38) [-9,27;3,58]	66,26, 0,000	193,5, 0,255
	Oxy	22 , 0,26 , 0,28 (0,94) [-4,83;2,21]	22 , 0,41 , 0,43 (0,64) [-2,08;2,06]	149,41, 0,000	218,0, 0,573
7	Hbo	21 , 0,38 , 0,35 (1,61) [-5,64;7,78]	20 , 0,28 , 0,29 (0,78) [-4,32;2,09]	224,74, 0,000	207,5, 0,948
	Hbr	20 , 0,04 , -0,07 (0,95) [-3,40;5,92]	21 , 0,27 , 0,02 (1,69) [-2,62;8,98]	125,79, 0,000	200,0, 0,794
	Hbt	21 , 0,65 , 0,37 (3,08) [-7,49;16,76]	20 , 0,32 , 0,33 (1,43) [-7,39;7,42]	193,65, 0,000	205,0, 0,896

	Oxy	21 , 0.11 , 0.18 (1.21) [-3.80;3.57]	20 , 0.24 , 0.40 (0.98) [-4.45;3.16]	132.97, 0.000	197.0, 0.735
8	Hbo	22 , 0.42 , 0.28 (1.13) [-2.32;4.63]	22 , 0.53 , 0.27 (1.54) [-2.16;8.27]	0.62, 0.431	231.5, 0.805
	Hbr	22 , 0.11 , -0.05 (1.58) [-6.87;7.76]	22 , 0.15 , -0.01 (1.08) [-2.81;5.56]	37.98, 0.000	235.0, 0.869
	Hbt	22 , 0.53 , 0.31 (2,34) [-7,90;9,22]	22 , 0,68 , 0,30 (2,52) [-4,97;13,78]	9,89, 0,002	228,0, 0,742
	Oxy	22 , 0.31 , 0.20 (1.44) [-6.29;5.85]	22 , 0.37 , 0.43 (0.86) [-1.96;2.90]	166.67, 0.000	236.0, 0.888
9	Hbo	21 , 0.19 , 0.34 (1.33) [-5.25;3.94]	21 , 0.12 , 0.26 (1.17) [-5.64;2.27]	37.12, 0.000	211.0, 0.811
	Hbr	21 , 0.25 , -0.02 (1.33) [-3.94;5.80]	21 , 0.10 , -0.08 (1.18) [-4.31;6.73]	29.21, 0.000	214.0, 0.870
	Hbt	21 , 0,44 , 0,30 (2,20) [-7,09;8,06]	21 , 0,22 , 0,32 (2,10) [-9,94;8,57]	20,44, 0,000	220,0, 0,990
	Oxy	21 , -0.06 , 0.04 (1.49) [-6.55;4.63]	21 , 0.02 , 0.15 (1.05) [-4.93;2.42]	141.25, 0.000	216.0, 0.910
10	Hbo	22 , 0.22 , 0.17 (1.31) [-4.15;7.69]	20 , 0.66 , 0.32 (1.92) [-2.22;10.55]	3.59, 0.058	198.0, 0.580
	Hbr	22 , 0.08 , 0.10 (1.59) [-8.76;9.84]	20 , 0.29 , 0.06 (1.33) [-1.41;7.97]	10.44, 0.001	203.0, 0.669
	Hbt	22 , 0,30 , 0,39 (2,42) [-10,70;12,81]	20 , 0,95 , 0,34 (3,17) [-2,65;18,42]	0,58, 0,444	214,0, 0,880
	Oxy	22 , 0.14 , 0.07 (1.62) [-6.87;6.83]	20 , 0.37 , 0.31 (0.92) [-2.06;3.20]	151.47, 0.000	189.0, 0.435
11	Hbo	21 , -0.05 , -0.04 (0.95) [-4.29;3.02]	23 , -0.09 , 0.18 (1.51) [-10.38;2.55]	19.42, 0.000	204.0, 0.378
	Hbr	21 , -0.08 , -0.15 (0.80) [-2.14;3.83]	23 , -0.38 , -0.17 (1.22) [-9.24;1.87]	27.89, 0.000	224.0, 0.681
	Hbt	21 , -0,13 , -0,16 (1,30) [-4,81;4,16]	23 , -0,47 , 0,11 (2,60) [-19,63;4,17]	64,90, 0,000	211,5, 0,481
	Oxy	21 , 0.03 , 0.04 (1.18) [-5.87;2.83]	23 , 0.28 , 0.23 (0.91) [-2.60;5.85]	61.32, 0.000	197.0, 0.296
12	Hbo	22 , 0.16 , 0.17 (0.90) [-4.01;4.01]	22 , 0.41 , 0.23 (0.75) [-1.59;2.95]	19.86, 0.000	217.0, 0.557
	Hbr	22 , 0.05 , 0.07 (0.79) [-3.13;3.36]	22 , 0.13 , -0.03 (0.85) [-2.46;4.28]	0.98, 0.323	233.0, 0.833
	Hbt	22 , 0,20 , 0,27 (1,17) [-3,27;5,46]	22 , 0,54 , 0,26 (1,41) [-3,23;6,88]	2,07, 0,150	220,0, 0,606
	Oxy	22 , 0.11 , 0.23 (1.23) [-5.54;3.08]	22 , 0.28 , 0.23 (0.76) [-1.90;2.54]	93.77, 0.000	239.0, 0.944
13	Hbo	22 , 0.12 , 0.08 (0.86) [-3.37;3.38]	20 , 0.00 , 0.22 (1.22) [-6.50;2.81]	16.61, 0.000	205.5, 0.715

14	Hbr	22 , 0.18 , 0.03 (0.97) [-2.25;5.84]	20 , -0.79 , -0.14 (3.12) [-22.57;3.43]	102.55, 0.000	149.0, 0.074
	Hbt	22 , 0,30 , 0,16 (1,30) [-2,17;7,54]	20 , -0,79 , 0,11 (4,06) [-25,83;6,24]	135,28, 0,000	204,0, 0,687
	Oxy	22 , -0.07 , 0.03 (1.29) [-6.18;2.65]	20 , 0.78 , 0.41 (2.44) [-2.07;20.91]	13.37, 0.000	156.5, 0.110
	Hbo	22 , 0.08 , 0.15 (1.02) [-4.83;2.49]	22 , 0.20 , 0.21 (0.80) [-2.93;2.05]	52.43, 0.000	226.0, 0.707
	Hbr	22 , -0.10 , -0.10 (0.67) [-3.50;3.66]	22 , -0.13 , -0.06 (1.14) [-5.60;4.58]	93.18, 0.000	224.5, 0.681
	Hbt	22 , -0,03 , 0,12 (1,23) [-4,55;4,04]	22 , 0,07 , 0,27 (1,74) [-8,53;5,98]	12,61, 0,000	219,0, 0,589
	Oxy	22 , 0.18 , 0.22 (1.20) [-5.12;3.01]	22 , 0.33 , 0.37 (0.93) [-3.18;2.78]	47.02, 0.000	224.0, 0.673
15	Hbo	22 , 0.09 , 0.07 (1.09) [-4.37;3.58]	23 , 0.16 , 0.22 (1.22) [-6.52;4.31]	15.63, 0.000	233.5, 0.658
	Hbr	22 , 0.01 , -0.03 (0.47) [-0.77;3.25]	23 , -0.70 , -0.10 (3.39) [-31.27;3.79]	210.40, 0.000	221.0, 0.467
	Hbt	22 , 0,10 , 0,05 (1,08) [-3,55;4,50]	23 , -0,54 , 0,21 (4,15) [-30,43;6,11]	112,08, 0,000	222,5, 0,489
	Oxy	22 , 0.07 , 0.04 (1.29) [-5.23;4.29]	23 , 0.86 , 0.42 (2.97) [-2.50;33.84]	37.29, 0.000	192.0, 0.166
16	Hbo	22 , 0.24 , 0.17 (0.80) [-2.11;2.99]	22 , 0.39 , 0.29 (0.82) [-2.01;7.59]	20.09, 0.000	232.5, 0.824
	Hbr	22 , -0.15 , -0.13 (0.71) [-3.34;2.42]	22 , 0.06 , 0.02 (0.57) [-2.51;5.88]	164.12, 0.000	194.5, 0.265
	Hbt	22 , 0,10 , 0,09 (1,11) [-4,29;3,13]	22 , 0,45 , 0,34 (1,19) [-4,52;13,47]	57,70, 0,000	220,5, 0,614
	Oxy	22 , 0.39 , 0.33 (1.03) [-4.49;3.59]	22 , 0.34 , 0.33 (0.76) [-1.79;2.71]	128.99, 0.000	237.0, 0.907

L'ensemble des résultats significatifs présentés, sauf mention contraire, reste significatif après une analyse multivariée en fonction de l'âge et du niveau d'étude.

Une défaillance matérielle nous a amenés à rejeter un grand nombre de données pour les optodes 1, 2, 3 et 4 car l'émetteur en regard de ces optodes était défectueux pour plusieurs sujets. Seul 41 % (9 sur 22) des volontaires sains et 35 % (8 sur 23) des volontaires dépressifs ont des données concernant ces optodes.

Si on compare sur chaque optode toutes les variables d'intérêt (Hbo, Hbr, hémoglobine totale et oxygénation) : il n'y a aucune différence significative concernant la moyenne. Seulement 2 tendances apparaissent concernant l'hémoglobine réduite pour les optodes 4 et 13 (tableau 6).

Concernant les écarts-types, il y a une différence significative sur presque tous les canaux et pour toutes les variables de la fNIRS. Si on se limite à l'oxygénation qui a le plus de canaux avec une différence significative :

- L'écart type est significativement plus important chez les volontaires dépressifs dans les optodes 1, 2, 3, 13 et 15 ;
- **L'écart type de l'oxygénation pendant la tâche de fluence verbale est significativement plus important chez les volontaires sains dans les optodes 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14 et 16 soit 10/16 des optodes et sur des optodes contingentes.**

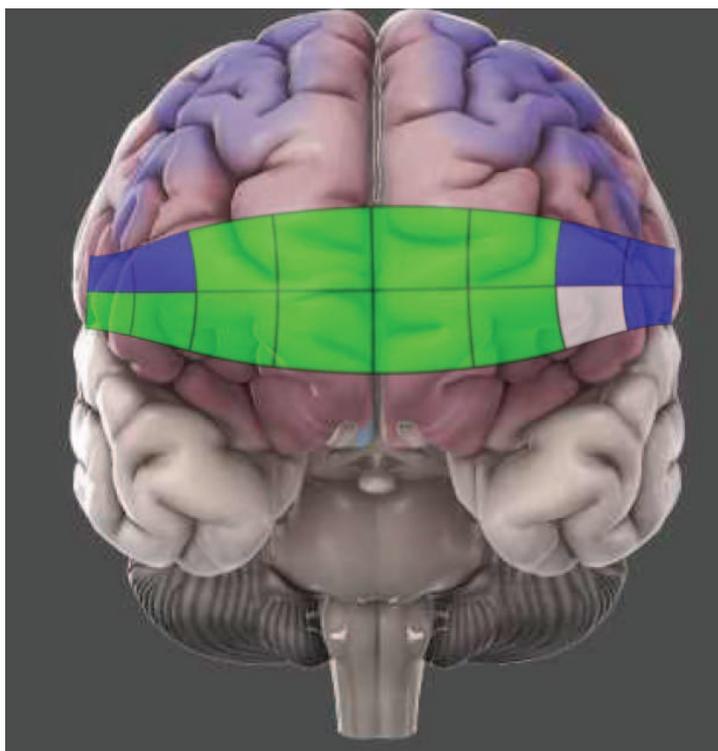


Illustration 34 : Carte topographique des optodes ayant une différence significative sur les écarts types au signal fNIRS de l'oxygénation.

Vert = ET supérieur dans le groupe volontaire sain (de haut en bas et de gauche à droite les optodes 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16).

Bleu = ET supérieur dans le groupe volontaire dépressif (de haut en bas et de gauche à droite les optodes 1, 2, 3, 13 et 15).

Blanc = pas de différence significative..

Tableau 7 : Différences de pente en fonction des groupes volontaire sain et volontaire dépressif. Les lignes soulignées présentent des tendances, les **lignes en gras** des différences significatives.

L'ajustement linéaire est réalisé entre la 10^e et la 20^e seconde de la pré-tâche et les 10^e et 20^e seconde de la post-tâche. La pente est calculée entre la 5^e seconde et la 55^e seconde de la tâche.

Les **lignes en gras** montrent des différences significatives.

Optode		Contrôle moyenne,(écart type) [min,max]	Dépressifs moyenne,(écart type) [min,max]	Test de Mann- Withney U, p-valeur
1	Hbo	0.011 (0.034) [-0.032; 0.088]	0.001 (0.016) [-0.019; 0.034]	25.5, 0.312

	Hbr	0.001 (0.011) [-0.013; 0.024]	0.004 (0.010) [-0.011; 0.020]	29.0, 0.499
	Hbt	0,012 (0,043) [-0,036; 0,112]	0,005 (0,013) [-0,007; 0,023]	32,0; 0,700
	Oxy	0.010 (0.027) [-0.034; 0.064]	-0.002 (0.023) [-0.039; 0.045]	23.0, 0.211
2	Hbo	0.003 (0.020) [-0.036; 0.034]	-0.011 (0.018) [-0.043; 0.008]	21.5, 0.100
	Hbr	0.012 (0.042) [-0.011; 0.131]	0.006 (0.011) [-0.005; 0.029]	26.0, 0.213
	Hbt	0,015 (0,056) [-0,047; 0,165]	-0,005 (0,012) [-0,020; 0,013]	24,5; 0,168
	Oxy	-0.008 (0.035) [-0.097; 0.031]	-0.017 (0.026) [-0.071; 0.003]	24.5, 0.168
3	Hbo	0.008 (0.022) [-0.034; 0.040]	-0.003 (0.018) [-0.018; 0.037]	22.0, 0.177
	Hbr	0.006 (0.014) [-0.008; 0.037]	0.003 (0.013) [-0.014; 0.024]	32.5, 0.735
	Hbt	0,013 (0,029) [-0,034; 0,056]	-0,001 (0,019) [-0,028; 0,029]	25,0; 0,290
	Oxy	0.002 (0.023) [-0.035; 0.024]	-0.006 (0.025) [-0.030; 0.051]	27.5, 0.413
4	Hbo	-0.001 (0.018) [-0.033; 0.030]	-0.008 (0.012) [-0.026; 0.013]	30.0, 0.374
	Hbr	0.012 (0.029) [-0.006; 0.093]	0.005 (0.009) [-0.008; 0.020]	37.0, 0.789
	Hbt	0,011 (0,023) [-0,030; 0,061]	-0,002 (0,017) [-0,023; 0,033]	23,5; 0,142
	Oxy	-0.013 (0.043) [-0.126; 0.029]	-0.013 (0.013) [-0.041; 0.003]	29.5, 0.350
5	Hbo	0.009 (0.020) [-0.015; 0.073]	-0.008 (0.024) [-0.061; 0.040]	90.5, 0.024
	Hbr	0.012 (0.024) [-0.016; 0.068]	0.008 (0.019) [-0.012; 0.046]	148.0, 0.669
	<u>Hbt</u>	<u>0,021 (0,035)</u> <u>[-0,023; 0,126]</u>	<u>0,000 (0,037)</u> <u>[-0,074; 0,071]</u>	<u>104,0; 0,068</u>
	<u>Oxy</u>	<u>-0.003 (0.026)</u> <u>[-0.073; 0.026]</u>	<u>-0.017 (0.022)</u> <u>[-0.051; 0.022]</u>	<u>105.0, 0.073</u>
6	Hbo	0.004 (0.022) [-0.047; 0.048]	-0.001 (0.017) [-0.026; 0.057]	196.5, 0.285
	Hbr	0.010 (0.021) [-0.009; 0.074]	0.008 (0.015) [-0.012; 0.056]	232.5, 0.823
	Hbt	0,014 (0,033) [-0,052; 0,088]	0,007 (0,029) [-0,036; 0,113]	204,5; 0,378
	Oxy	-0.006 (0.028) [-0.061; 0.032]	-0.009 (0.015) [-0.048; 0.021]	207.0, 0.411
7	Hbo	0.007 (0.026) [-0.057; 0.059]	-0.004 (0.016) [-0.034; 0.032]	149.5, 0.114
	Hbr	0.014 (0.030)	0.004 (0.014)	168.0, 0.273

		[-0.028; 0.093]	[-0.015; 0.040]	
	Hbt	0,021 (0,045) [-0,057; 0,129]	0,000 (0,021) [-0,030; 0,037]	150,0; 0,117
	Oxy	-0.007 (0.033) [-0.100; 0.039]	-0.007 (0.021) [-0.074; 0.027]	185.0, 0.514
8	Hbo	0.007 (0.031) [-0.066; 0.075]	-0.004 (0.025) [-0.051; 0.053]	176.5, 0.124
	Hbr	0.017 (0.058) [-0.015; 0.259]	0.000 (0.015) [-0.043; 0.020]	223.5, 0.664
	Hbt	0,024 (0,075) [-0,072; 0,310]	-0,004 (0,036) [-0,094; 0,070]	179,5; 0,142
	Oxy	-0.010 (0.056) [-0.208; 0.087]	-0.005 (0.019) [-0.038; 0.036]	240.5, 0.972
9	Hbo	0.005 (0.027) [-0.069; 0.046]	-0.008 (0.013) [-0.035; 0.012]	128.5, 0.021
	<u>Hbr</u>	<u>0.018 (0.039)</u> <u>[-0.025; 0.145]</u>	<u>-0.001 (0.018)</u> <u>[-0.044; 0.057]</u>	<u>152.0, 0.085</u>
	Hbt	0,023 (0,053) [-0,094; 0,147]	-0,009 (0,027) [-0,079; 0,061]	123,0; 0,014
	Oxy	-0.013 (0.041) [-0.142; 0.043]	-0.006 (0.015) [-0.053; 0.012]	216.0, 0.910
0	Hbo	0.000 (0.042) [-0.132; 0.094]	-0.009 (0.023) [-0.068; 0.044]	162.5, 0.147
	Hbr	0.019 (0.073) [-0.046; 0.333]	-0.004 (0.023) [-0.084; 0.036]	171.5, 0.222
	Hbt	0,019 (0,104) [-0,178; 0,427]	-0,013 (0,044) [-0,153; 0,080]	138,5; 0,040
	Oxy	-0.018 (0.059) [-0.238; 0.050]	-0.005 (0.014) [-0.036; 0.016]	211.5, 0.830
11	Hbo	0.004 (0.021) [-0.050; 0.050]	-0.007 (0.021) [-0.066; 0.017]	175.0, 0.118
	Hbr	0.016 (0.025) [-0.010; 0.072]	0.001 (0.020) [-0.073; 0.020]	181.5, 0.158
	Hbt	0,020 (0,031) [-0,060; 0,074]	-0,007 (0,037) [-0,138; 0,027]	136,5; 0,014
	Oxy	-0.012 (0.034) [-0.075; 0.051]	-0.008 (0.017) [-0.045; 0.017]	237.0, 0.916
12	Hbo	-0.002 (0.022) [-0.072; 0.026]	0.001 (0.017) [-0.031; 0.054]	238.5, 0.934
	Hbr	0.011 (0.030) [-0.019; 0.123]	0.005 (0.010) [-0.012; 0.033]	213.5, 0.503
	Hbt	0,009 (0,042) [-0,091; 0,150]	0,006 (0,024) [-0,044; 0,070]	231,5; 0,805
	Oxy	-0.013 (0.033) [-0.097; 0.030]	-0.004 (0.016) [-0.028; 0.038]	230.5, 0.787
13	Hbo	0.005 (0.019) [-0.029; 0.051]	-0.008 (0.026) [-0.098; 0.031]	156.0, 0.107
	Hbr	0.015 (0.027) [-0.008; 0.085]	0.003 (0.015) [-0.056; 0.018]	216.5, 0.930

	Hbt	<u>0,019 (0,033)</u> [-0,032; 0,114]	<u>-0,005 (0,038)</u> [-0,154; 0,044]	<u>144,5; 0,057</u>
	Oxy	-0,010 (0,033) [-0,085; 0,035]	-0,011 (0,019) [-0,044; 0,021]	200,5, 0,623
14	Hbo	0,005 (0,024) [-0,031; 0,073]	0,004 (0,020) [-0,026; 0,056]	233,5, 0,842
	Hbr	0,013 (0,031) [-0,018; 0,139]	0,009 (0,026) [-0,016; 0,116]	199,5, 0,318
	Hbt	0,018 (0,041) [-0,049; 0,160]	0,013 (0,041) [-0,042; 0,166]	209,5; 0,445
	Oxy	-0,008 (0,037) [-0,118; 0,063]	-0,005 (0,021) [-0,065; 0,047]	237,5, 0,916
15	Hbo	0.010 (0.021) [-0.027; 0.058]	-0.008 (0.026) [-0.110; 0.024]	129.0, 0.005
	Hbr	0,003 (0,010) [-0,007; 0,040]	0,005 (0,015) [-0,025; 0,043]	207,0, 0,295
	Hbt	0,013 (0,028) [-0,033; 0,077]	-0,003 (0,033) [-0,135; 0,040]	194,5; 0,184
	Oxy	0.007 (0.019) [-0.032; 0.056]	-0.013 (0.026) [-0.085; 0.032]	127.5, 0.004
16	Hbo	0,006 (0,027) [-0,044; 0,071]	0,007 (0,023) [-0,015; 0,091]	241,5, 0,991
	Hbr	0,008 (0,017) [-0,018; 0,063]	0,008 (0,020) [-0,020; 0,067]	237,0, 0,906
	Hbt	0,014 (0,034) [-0,043; 0,082]	0,015 (0,041) [-0,023; 0,158]	227,0; 0,725
	Oxy	-0,003 (0,030) [-0,049; 0,076]	-0,002 (0,014) [-0,025; 0,024]	236,5, 0,897

Après plusieurs variables testées, c'est la pente sur la période de la tâche qui permet d'avoir des différences significatives et c'est elles que nous choisissons de reproduire dans le tableau suivant. Les intervalles de temps retenus sont dans la légende du tableau.

Il apparaît donc des différences significatives entre le groupe dépression et le groupe sain concernant la pente de :

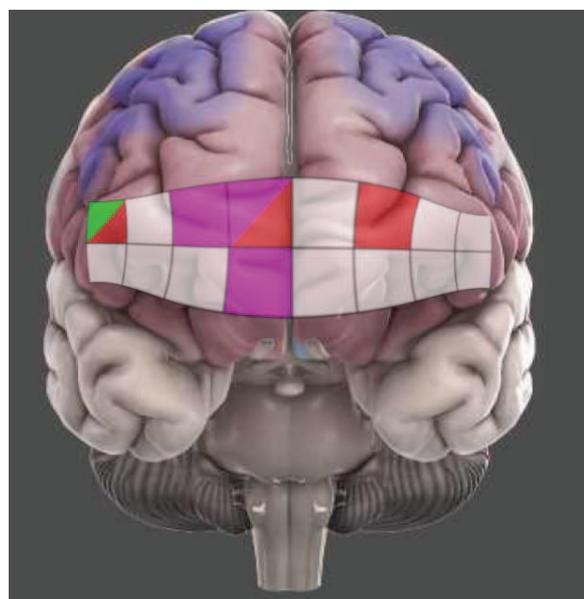


Illustration 35 : Carte topographique des optodes ayant une différence significative des pentes au signal fNIRS.

Rouge = optode 5, 9 et 15 de HbO.

Violet = optodes 9, 10 et 11 de Hbt.

Vert = optode 15 de l'oxygénation.

- **Hbo sur les optodes 5, 9 et 15 ;**
- **Hbt sur les optodes 9, 10 et 11 ;**
- **et de l'oxygénation de l'optode 15.**

Il n'y a pas de différence significative sur la variable Hbr.

5. Résultats des objectifs secondaires

Tableau 8 : Corrélations entre variables d'intérêt dans le groupe dépression.

Seules les données significatives ainsi que la première variable de la première optode et la dernière variable de la dernière optode sont reproduites pour ne pas surcharger le document.

Signal	Optode			Hamilton	CES-D		
Hbo	1	moyenne	Coefficient de corrélation	,299	,095		
			Sig. (bilatérale)	,471	,823		
		N	8	8			
		Pente	Coefficient de corrélation	-,464	-,671		
			Sig. (bilatérale)	,247	,069		
		N	8	8			
		5	moyenne	Coefficient de corrélation	-,025	,243	
			Sig. (bilatérale)	,926	,347		
			N	16	17		
			Pente	Coefficient de corrélation	-,647	-,044	
				Sig. (bilatérale)	,007	,866	
			N	16	17		
	6	moyenne	Coefficient de corrélation	-,138	-,113		
			Sig. (bilatérale)	,551	,616		
		N	21	22			
		Pente	Coefficient de corrélation	-,525	-,035		
			Sig. (bilatérale)	,014	,878		
		N	21	22			
	9	moyenne	Coefficient de corrélation	,113	-,099		
				Sig. (bilatérale)	,636	,670	
		N	20	21			
		Pente	Coefficient de corrélation	,141	,631		
			Sig. (bilatérale)	,554	,002		
		N	20	21			
Hbr	1	moyenne	Coefficient de corrélation	-,707	-,500		
			Sig. (bilatérale)	,050	,207		
		N	8	8			
		Pente	Coefficient de corrélation	,800	,169		
			Sig. (bilatérale)	,017	,690		

		N		8	8
	5	moyenne	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	,049 ,857 16	,133 ,612 17
		Pente	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	-,571 ,021 16	-,087 ,739 17
	6	moyenne	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	-,001 ,998 21	-,157 ,486 22
		Pente	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	-,577 ,006 21	,064 ,777 22
	9	moyenne	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	,183 ,440 20	-,046 ,842 21
		Pente	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	,008 ,975 20	,517 ,016 21
	15	moyenne	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	-,148 ,512 22	-,131 ,552 23
		Pente	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	,315 ,153 22	,574 ,004 23
Oxy	13	moyenne	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	-,167 ,493 19	-,482 ,031 20
		Pente	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	,138 ,573 19	,169 ,477 20
	16	moyenne	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	-,016 ,944 21	-,233 ,296 22
		Pente	Coefficient de corrélation Sig. (bilatérale) N	,201 ,383 21	,314 ,155 22

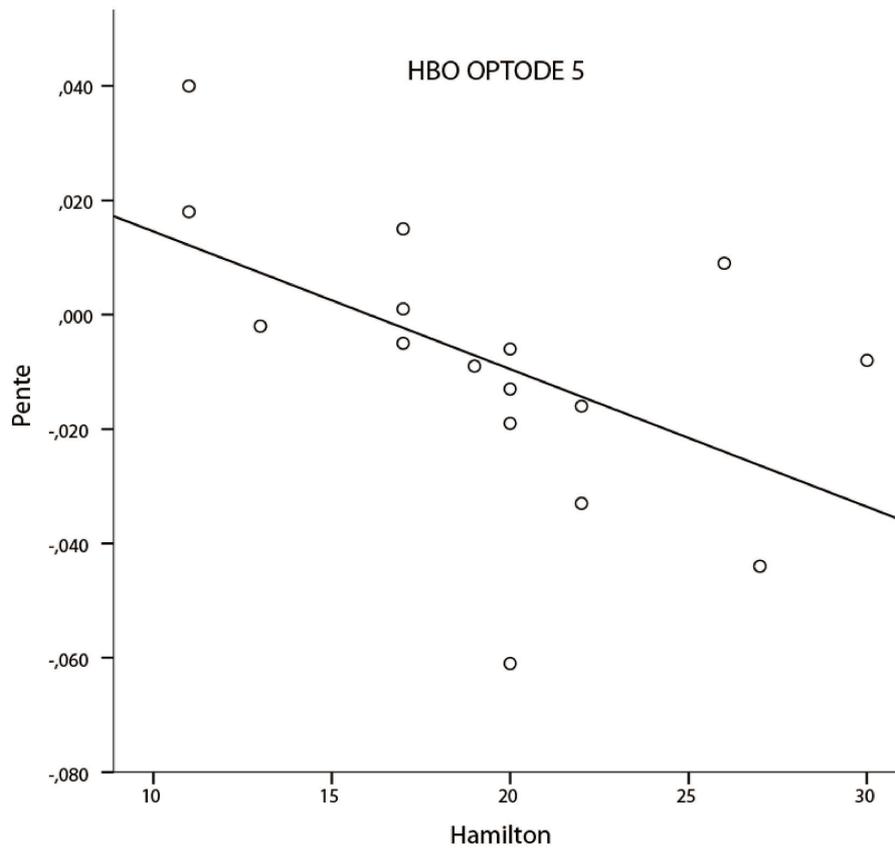


Illustration 36 : Diagramme de dispersion et de régression linéaire de l'optode 5 de la pente de Hbo en fonction du score à l'échelle d'Hamilton.

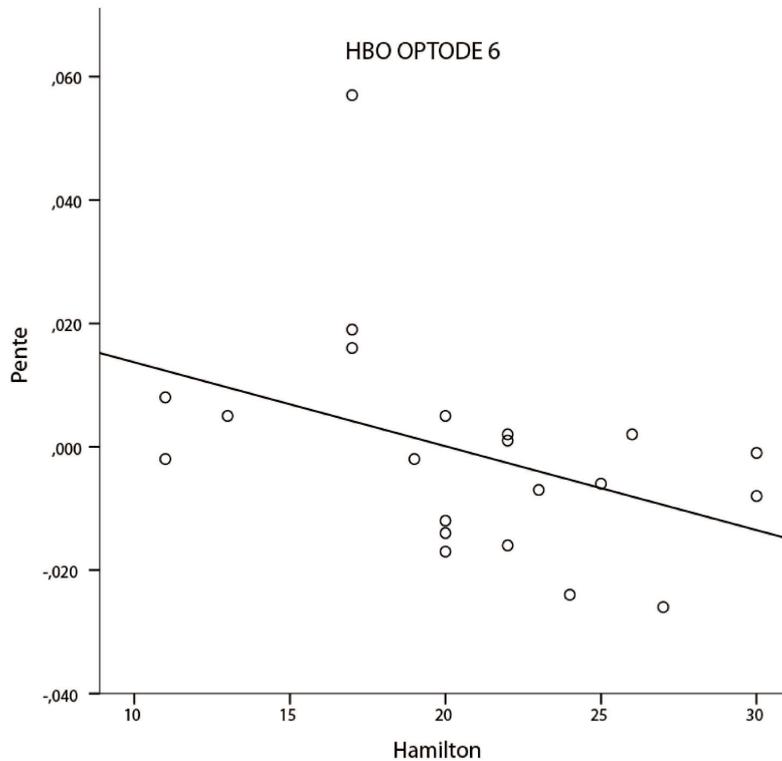
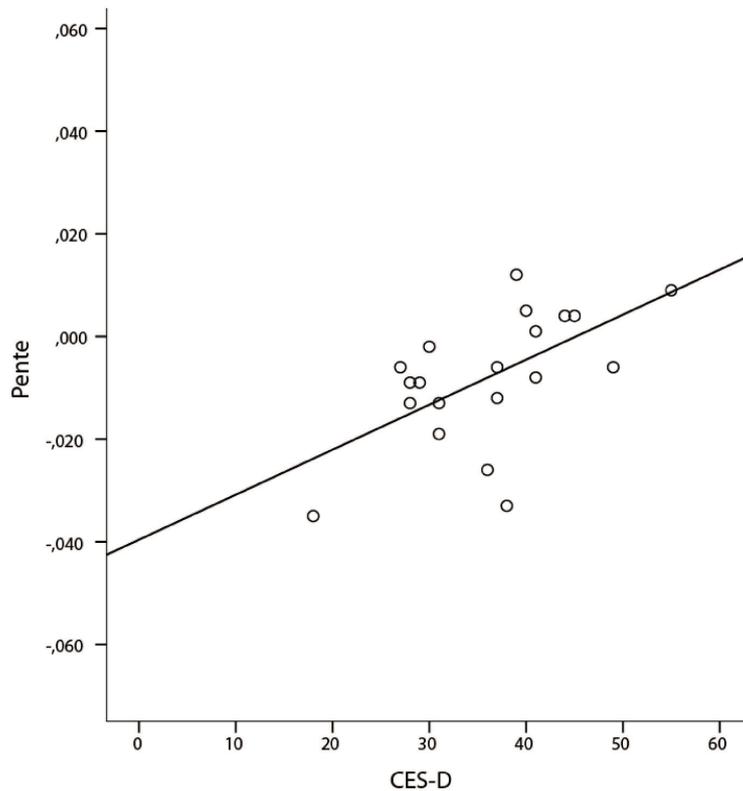


Illustration 37 : Diagramme de dispersion et régression linéaire de l'optode 6 de la pente de Hbo en fonction su score à l'échelle d'Hamilton.

Illustration 38 : Diagramme de dispersion et régression linéaire de



l'optode 9 de la pente de Hbo en fonction du score à l'échelle CES-D.

La recherche de corrélation n'est réalisée que sur la pente et ce pour chaque variable et pour chaque optode.

On retient les résultats suivants concernant les coefficients de corrélation significatifs :

- **Corrélation proche de -1 pour Hbo sur optodes 5 et 6 entre le score de Hamilton et la pente ;**
- **Corrélation proche de 1 pour Hbo sur optode 9 entre CES-D et la pente ;**
- **Corrélation proche de 1 pour Hbr sur optode 1 entre le score de Hamilton et la pente ;**
- **Corrélation proche de -1 pour Hbt sur optodes 5 et 6 entre le score de Hamilton et la pente ;**
- **Corrélation proche de 1 pour Hbt sur optodes 9 et 15 entre le CES-D et la pente ;**

- **Corrélation proche de -1 pour l'oxygénation sur optode 13 entre la moyenne et le CES-D.**

La seule concordance entre l'objectif principal et l'objectif secondaire concerne l'optode 5. En effet, dans les deux cas il y a un résultat significatif sur la pente de la Hbo. De plus lorsqu'on prend en compte la covariable âge dans une analyse de régression multiple, la différence entre les deux groupes concernant la pente de l'optode 5 persiste.

Tableau 9 : Score à la fluence verbale par groupe.

	Dépressifs (n = 23)	Témoins (n = 22)	Total (n = 45)	p-valeur	p-valeur (analyse multivariée)
VFT, score total (ET)	17 (6)	24.5 (7)	21 (7)	< 0,001	0,067
[min ; médiane ; max]	[3 ; 17 ; 28]	[15 ; 22 ; 37]	[3 ; 20 ; 37]		

En ce qui concerne le deuxième objectif secondaire : l'épreuve de fluence verbale a un score total plus important dans le groupe volontaire sain que dans le groupe dépression (p-valeur < 0,001). Cette différence reste significative lorsqu'on prend en compte soit la covariable âge soit la covariable niveau d'étude dans un modèle de régression multiple. Il ne persiste qu'une tendance (p = 0,067) si on tient compte des 2.

B) DISCUSSION

1. Qualité du recrutement

Cette étude comporte donc 45 volontaires dont 23 appartiennent au groupe dépression et 22 au groupe volontaire sain.

Nous avons pris soin de bien définir notre mode de recrutement en insistant sur celui des volontaires sains. Le recrutement a été fait sur la base du volontariat pour s'assurer qu'il n'y ait pas un biais de recrutement. Cela a permis de garder les deux groupes indépendants. Dans l'essentiel des études précédentes, un appariement a été réalisé. Seule une étude précise un mode de recrutement des volontaires par annonces comme nous l'avons fait (Noda et al.,

2012). Une seule autre étude rapporte que les volontaires ont été recrutés parmi le personnel de l'hôpital sans préciser sur quel mode (Herrmann et al., 2004).

Les deux groupes sont homogènes en nombre de sujets puisque 23 composent le groupe dépression et 22 le groupe de volontaires sains.

Il y a 35 % d'hommes dans le groupe dépressif et 18 % dans le groupe témoin. Cette proportion plus importante de femmes dépressives n'est pas surprenante car la dépression est connue comme touchant les femmes majoritairement. La proportion encore plus importante de femmes dans le groupe témoin s'explique par le fait que l'essentiel du recrutement des volontaires sains s'est fait parmi le personnel d'un hôpital où la proportion de femmes est également plus importante. Cette association de deux circonstances indépendantes permet aux deux groupes d'être comparables concernant le sexe ($p = 0,208$).

L'âge moyen des volontaires dépressifs est de 45 ans. Celui des témoins est de 32 ans. Il y a une différence significative concernant l'âge entre les deux groupes ($p = 0,001$). Le groupe témoin est plus jeune car le recrutement s'est fait en partie chez des collègues internes ayant moins de 30 ans.

Cette différence entre les deux groupes se retrouve pour les mêmes raisons dans le niveau d'étude ($p = 0,002$). Les volontaires dépressifs avec un niveau d'étude inférieur au BAC sont au nombre de 10 (43%) alors qu'il n'y a qu'un seul volontaire sain (5%) ayant cette caractéristique. Les volontaires sains ayant un niveau d'étude supérieur à « Bac + 5 » sont 10 (45%) alors qu'il n'y a que de ux volontaires dépressifs (9%) ayant atteint ce niveau.

En ce qui concerne la latéralité, et la langue maternelle, les deux groupes sont comparables (respectivement $p = 0,129$ et $p = 1,000$). Il y a une grande majorité de droitiers ainsi qu'une grande majorité de personne ayant le Français pour langue maternelle.

La majorité des volontaires sont des travailleurs actifs. Ils sont au nombre de 18 dans le groupe dépressif (78%) et 22 dans le groupe sain (100%). Les deux groupes sont comparables concernant cette variable ($p = 0,076$).

Les deux groupes sont significativement différents concernant l'humeur sur la semaine écoulée. Cela est vérifié, pour rappel, sur la différence entre la moyenne aux scores du CES-D.

Concernant le recrutement des volontaires dépressifs, notre étude est la seule à utiliser (ou, du moins, à le préciser) une campagne de recrutement par affichage dans les lieux de soins stratégiques. Cela nous assure une distribution normale concernant l'âge.

Sans pour autant dépasser l'étude avec le plus gros effectif (36 volontaires dépressifs et 35 volontaires sains), nos deux groupes sont au-dessus de la moyenne qui est de 21 et 21 respectivement. Les effectifs recherchés de 30 dans chaque groupe n'ont pas été atteints à cause de la période d'inclusion trop courte puisqu'elle a duré moins de 3 mois et a eu lieu pendant la période des grandes vacances. Quelques volontaires n'ont pas pu se présenter à cause de la plage horaire des rendez-vous (mercredi après-midi).

Il n'y a à ma connaissance qu'une étude qui a utilisé au moins 2 échelles de la dépression comme nous (Pu et al., 2012a). Cela permet de ne pas inclure un sujet dans un groupe à tort ou du moins de l'éviter au maximum. Deux volontaires se disant dépressifs ont ainsi été assignés au groupe volontaire sain car l'auto-évaluation par la personne et l'hétéro-évaluation par un médecin étaient concordantes. Toujours pour éviter des mauvaises assignations, nous avons préféré exclure des volontaires dont le groupe d'appartenance posait un doute. Ce fut le cas pour 3 personnes.

Nous sommes les seuls à prendre en compte la nature de la langue maternelle dans la description démographique initiale. Cela nous paraît indispensable dans l'interprétation des données de la fNIRS. Cela est venu d'observations lors d'expérimentations. Nous nous sommes rendu compte qu'une personne dont la langue maternelle n'était pas le français - et bien qu'elle maîtrise cette dernière parfaitement - présentait des résultats à la fNIRS étonnants. L'activité préfrontale lors de la VFT sur une lettre était relativement basse alors que concernant une catégorie, l'activité était relativement élevée. L'explication est venue du volontaire : il n'avait pas de difficulté particulière pour trouver les mots commençant par une lettre. Il réfléchissait en français. En ce qui concerne la catégorie, il cherchait intuitivement le mot dans sa langue maternelle puis essayait de faire la traduction en langue française. Il rapporta que cette stratégie lui semblait plus difficile – donc plus coûteuse en énergie – et entraînait également une forme d'irritation, ce qui s'observait sur les courbes. Il pourrait s'avérer utile de corriger certains signaux observés pendant la VFT en fonction de la langue maternelle.

Comme d'autres auteurs (Pu et al., 2012b), nous avons pris soin de demander le niveau d'étude car cette donnée influence le score à la VFT (Cardebat et al., 1990), car un sujet ayant

un niveau d'étude plus élevé a en moyenne un score de base à la VFT plus élevé. Son score lors d'une dépression est donc supposé être également plus élevé qu'un sujet dépressif avec un niveau d'étude plus bas.

2. Qualité du groupe dépressif

Le score de Hamilton est de 20.5 dans notre protocole. Dans d'autres études le score est de 19.6, 17.6 et 16.7 (Noda et al., 2012) (Pu et al., 2012a) (Pu et al., 2012b). Nous sommes donc très légèrement au-dessus de la moyenne. Le reste des paramètres cliniques est comparable. Nous avons fait le choix d'inclure les antécédents de tentatives de suicide ce qui est à nos yeux un paramètre important de la maladie et de la prise en charge.

3. Comparaison sur la méthodologie

Nous avons pris grand soin à décrire la procédure de mesure. Seuls quelques détails sont rapportés. Dans une étude, il est demandé par exemple d'éviter les mouvements de la tête ou le clignement des yeux (Pu et al., 2012a). Nous avons jugé inutile de rajouter une consigne comme d'éviter de cligner des yeux qui est difficilement réalisable et entraîne une tâche cognitive supplémentaire.

Comme dans notre travail, les dernières études utilisent un écran pour délivrer les consignes (Sawa et al., 2012) (Onishi et al., 2008). Les études dans lesquelles les instructions sont délivrées par un message audio sont anciennes (Matsuo et al., 2005). Cette approche peut être retenue dans le cas de personnes malvoyantes ou en difficulté avec la lecture.

D'anciennes études étaient réalisées à la lumière du jour en demandant aux patients de garder les yeux fermés (Suto et al., 2004). La lumière du jour est à bannir selon nous car nous utilisons ici une technique reposant sur l'optique et ayant une sensibilité aux longueurs d'ondes du visible. Nous n'avons vu dans aucune étude la précision que l'enregistrement devait se faire sans lumière du jour en contrôlant toujours le niveau de lumière artificielle. Concernant les yeux fermés nous n'avons pas jugé utile d'utiliser cette consigne étant donné que la partie du cerveau étudiée est la partie frontale et non pas occipitale.

La dernière étude où la tâche utilisée est la VFT classique a été réalisée sur 60 secondes avec seulement les 3 lettres « A », « F » et « S » sans les catégories (Herrmann et al., 2004). Nous

sommes la première étude non japonaise à utiliser le protocole de VFT modifiée avec une nouvelle demande toutes les 20 secondes. L'intitulé écrit à l'écran ne suffisant pas, les consignes devaient fréquemment être répétées à voix haute.

En ce qui concerne la tâche de repos – réciter l'alphabet à voix haute – de nombreuses personnes étaient en difficulté et nous rapportaient que cela leur demandait une énergie cognitive ou générait une forte anxiété. D'autres personnes ne connaissaient pas complètement l'alphabet et commettaient soit des erreurs soit des omissions. Cela allait contre le but de cette tâche : favoriser le repos préfrontal. Nous recommandons à l'avenir d'utiliser une tâche de repos plus simple comme réciter les jours de la semaine à haute voix.

4. Objectif principal

Dans une première étape nous avons essayé de retrouver les mêmes résultats positifs concernant la Hbo et sa moyenne (Noda et al., 2012) (Pu et al., 2012a). Les mêmes paramètres de temps ont donc été sélectionnés : la pré-tâche sur les 10 dernières secondes, la tâche sur les 60 secondes et les 5 premières secondes de la post-tâche.

Il n'y a aucune différence significative retrouvée. Nous émettons plusieurs hypothèse sur ces résultats non concordants :

- La VFT ne fait pas appel aux mêmes processus cérébraux si la culture et la langue sont trop différentes de celles des japonais.
- La différence est due à l'appareil de mesure et notamment à la résolution spatiale car notre dispositif ne dispose que de 16 canaux de mesure alors que celui de Pu en dispose de 52. Notre dispositif ne nous permet pas également de faire des mesures sur la peau avec des cheveux. Nous sommes donc limités par rapport à la zone du cortex préfrontal étudiée.
- Notre dispositif a été défectueux sur l'émetteur en regard des capteurs 1, 2, 3 et 4.

Faudrait-il étudier une autre tâche comme la mémoire de travail pour montrer une différence sur la moyenne dans notre population (Pu et al., 2012b) ?

Nous avons alors testé d'autres variables et d'autres intervalles de temps.

En ce qui concerne l'intervalle de temps des périodes pré-tâche et post-tâche, nous avons exclu les temps de fin et de début car il y a souvent une perplexité anxieuse qui diminue le

signal ou une anxiété en fin de période (la personne se demande si elle n'a pas manqué le signal de fin de tâche) qui augmente le signal. Pour éviter de tomber sur des pensées non voulues pendant la tâche contrôle, nous avons limité la période sur 10 secondes. En ce qui concerne la tâche nous n'avons pas pris les 5 premières secondes et les 5 dernières secondes pour les mêmes raisons.

Sur cet intervalle de temps nous avons effectués les tests avec différentes variables :

- Minimum et maximum ;
- Moyenne et moyenne des valeurs absolues ;
- Écart-type car au cours des analyses de l'allure des courbes nous avons le sentiment que les variations du signal dans le sens positif ou négatif était plus importantes chez les témoins ;
- La pente car cette variable a montré un intérêt dans les études chez les schizophrènes (Suto et al., 2004).

Nous n'avons présenté que les résultats concernant la moyenne, l'écart type et la pente pour plus de clarté. Les résultats cherchés concernant les autres variables ne sont pas présentés car non pertinents.

La différence la plus importante, concernant le nombre de canaux différents, est sur l'écart type de l'oxygénation puisque nous notons une différence des 15/16 optodes, ce qui est meilleur en proportion que l'étude de Noda qui en avait trouvé 31/52 sur la moyenne (Noda et al., 2012). Nous mettons un bémol concernant les canaux où le groupe dépression a un écart type supérieur pour 2 raisons :

- Les optodes 1 à 4 n'ont que peu de données car comme dit précédemment l'émetteur a été défectueux sur un grand nombre de volontaires. Pour rappel nous n'avons pas traité les canaux où des erreurs de mesures ont été observées.
- Les optodes les plus proches du cuir chevelu avaient souvent des cheveux en regard. Cela correspond aux optodes 1,3 et 13, 15.

En excluant les optodes 1, 2, 3, 4, 13 et 15 pour des raisons de techniques de mesure, **nous avons une différence concernant l'écart type entre le groupe dépressif et le groupe témoin sur 10/10 des optodes. L'écart type de l'oxygénation lors de la tâche verbale est un candidat pour le test diagnostic de la dépression.**

Nous émettons l'hypothèse que physiologiquement, les sujets dépressifs ont un réseau neuronal moins développé et qu'un réseau neuronal moins développé s'observe par une variation de l'activité régionale moins élevée – que ce soit dans le sens d'une augmentation de l'activité ou d'une baisse de celle-ci. La variable statistique qui est le témoin de cette variabilité de l'activité est la variance ou l'écart type.

Nous trouvons 5 optodes sur 16 avec une différence significative concernant la pente. La pente est également une bonne variable pour discriminer les sujets sains des sujets dépressifs. La variable « pente » a également l'avantage d'être plus proche d'une autre hypothèse physiologique. Cette hypothèse est que les sujets dépressifs ont un réseau neuronal moins développé ce qui entraîne une augmentation plus lente de l'activité cérébrale sur un intervalle donné. Cela pourrait expliquer pourquoi les personnes souffrant de dépressions se plaignent d'une lenteur comportementale et cognitive. La mobilisation neuronale nécessaire pour effectuer une tâche est plus longue, ce qui se traduit par une pente de l'augmentation de l'activité préfrontale plus petite.

Et nous ne nous sommes pas contentés d'effectuer la recherche uniquement sur la Hbo. Rejeter les autres variables uniquement sur des hypothèses relatives à l'IRM fonctionnelle ne nous a pas convaincus. Nous avons préféré vérifier les autres paramètres (Pu et al., 2011). Nous avons pu avoir des résultats concluants sur la Hbt avec 3 optodes différentes. L'interprétation de la Hbt est plus difficile car c'est la somme de l'Hbo et de l'Hbr. Lorsque les neurones augmentent leur activité, il y a une augmentation de l'Hbo dans un premier temps sans changement de l'Hbr et donc une augmentation de l'Hbt. Si l'activité neuronale se poursuit, l'Hbo continue d'être élevée et l'Hbr augmente aussi – les neurones rejettent du CO₂. L'augmentation de la Hbt s'accélère donc. Dans ce modèle, l'oxygénation serait un bon témoin de l'activité au début d'une tâche tandis que l'Hbt serait un meilleur témoin de l'activité de la tâche après un certain délai. Ce n'est donc pas étonnant que sur un intervalle de temps de 50 secondes, il ressorte une différence concernant l'Hbt sur 3 optodes.

L'activité cérébrale est une notion à la fois facilement compréhensible intuitivement et difficilement définissable par des paramètres paracliniques. L'IRM fonctionnelle fait actuellement référence pour l'observer mais ne reflète probablement pas entièrement ce qu'est l'activité cérébrale. Rappelons que l'IRM fonctionnelle n'est qu'un témoin indirect de l'activité cérébrale (comme la fNIRS) ; elle mesure les variations hémodynamiques (variations des propriétés du flux sanguin) cérébrales locales minimales basées sur l'effet BOLD (*Blood*

Oxygen Level Dependant), liées à l'aimantation de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges du sang. L'activité cérébrale aura probablement besoin de différents examens cliniques et paracliniques pour être définie et nécessitera toujours, dans des conditions éveillées, une coopération minimale du sujet.

5. Objectifs secondaires

Nous avons fait le choix de tester toutes les variables et toutes les optodes, pas seulement celles où nous avons trouvé une différence entre les deux groupes, bien qu'intuitivement nous ne voulions pas au départ. En effet comme la physiopathologie sous-jacente reste du domaine de l'hypothèse, rien ne prouve que la variable d'imagerie fonctionnelle qui permet de distinguer un sujet dépressif d'un sujet sain soit la même que la variable d'imagerie fonctionnelle qui permet de juger de la sévérité de la maladie chez un dépressif. Pour prendre un exemple, le diagnostic de diabète se fait sur la glycémie à jeun alors que sa sévérité se fait sur l'hémoglobine glyquée.

Notre résultat peut expliquer les résultats cliniques observés dans le traitement de la dépression par rTMS. Rappelons que la dépression est traitée à haute fréquence sur le CPFDL gauche pour augmenter l'activité de celui-ci et à basse fréquence sur le CPFDL droit pour la diminuer. Cela est en accord avec les corrélations retrouvées : plus une dépression est sévère plus l'activité (la pente) est basse au niveau du CPFDL gauche (optode 5 et 6) et plus la dépression est sévère plus l'activité (la pente) est haute au niveau du CPFDL droit (optode 9).

Le résultat sur l'optode 9 est relatif à l'échelle du CES-D et non à l'échelle d'Hamilton mais son interprétation reste globalement la même : dans le groupe dépression, plus la sévérité de la dépression est forte plus la pente (et donc une partie de l'activité) est forte. Cela va contre l'hypothèse d'hypoactivité frontale dans la dépression mais ce résultat prend tout son poids lorsqu'on fait le lien, comme précédemment, avec les résultats cliniques de la rTMS sur le CPFDL droit. Nous rappelons que bien qu'il y ait une corrélation positive entre l'intensité de la dépression et la pente de l'Hbo, la pente dans le groupe volontaire sain reste supérieure à celle du groupe dépression. Il n'y a donc pas une discontinuité concernant la pente, entre les deux groupes. C'est comme si au niveau du CPFDL droit, lorsqu'un individu passe dans un état de dépression, il y avait un fonctionnement du réseau neuronal différent.

L'absence de concordance dans les corrélations avec deux échelles de dépression pose question. Quelle échelle choisir ? L'échelle d'Hamilton fait référence aujourd'hui mais la composante anxieuse est trop importante à notre sens alors que le CES est vraiment centré sur les éléments de l'humeur. Si on devait donner une interprétation aux résultats différents en fonction des échelles, nous dirions que le CPDFL gauche est plus témoin de la dimension anxieuse tandis que le CPDL droit est plus témoin de la dimension dépressive.

Plutôt que de multiplier les échelles lors de l'évaluation clinique d'un volontaire, nous recommandons d'axer à l'avenir l'évaluation de la dépression sur une échelle de la dépression axée sur les dimensions de celle-ci plutôt que sur une évaluation globale comme l'échelle d'Hamilton.

La pente sur les optode 5 et 6 de l'Hbo est un bon candidat comme paramètre paraclinique de la sévérité de la dépression.

Signalons tout de même que le seul paramètre qui permette à la fois de discriminer les sujets dépressifs des sujets sains et de suivre la sévérité est la pente de l'Hbo sur l'optode 5 (région du CPDFL gauche).

Concernant la différence de VFT entre le sujet dépressif et le sujet sain, nous retrouvons les mêmes résultats que la littérature (Lim et al., 2013). Mais comme pour tout test neuropsychologique, son usage est limité à cause de l'apprentissage lors de la répétition chez un même individu.

CONCLUSION

Nous avons mené une étude préliminaire pour préciser le rôle de la fNIRS comme un outil d'évaluation de sévérité et de la réponse thérapeutique chez les patients souffrant de dépression.

L'activité lors de la tâche de fluence verbale mesurée par la fNIRS est différente significativement entre des sujets dépressifs et des sujets sans dépression. Cette différence, suggérant une diminution de l'activité préfrontale chez les personnes souffrant de dépression, est établie sur l'écart type de la variation de l'oxygénation et sur la pente de la variation de la concentration de l'hémoglobine oxygénée. Cette technique a une bonne tolérance. Ces résultats renforcent le modèle physiopathologique de la dépression vue comme une dérangement du réseau neuronal de zones précises du cerveau.

La sévérité de la dépression est corrélée négativement avec l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et est corrélée positivement avec celle du cortex préfrontal dorsolatéral droit, ces deux activités étant mesurées par l'intermédiaire de la pente de la concentration de l'hémoglobine oxygénée et/ou totale. Ces résultats sont cohérents avec les hypothèses physiopathologiques du traitement de la dépression par rTMS, avec des paramètres différents selon le côté du cerveau. La fNIRS pourrait donc être un outil de diagnostic et d'évaluation de sévérité et de suivi de l'évolution de la dépression traitée par rTMS ou par une autre thérapeutique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aguirre, I., Carretero, B., Ibarra, O., Kuhalainen, J., Martínez, J., Ferrer, A., Salva, J., Roca, M., Gili, M., Montoya, P., Garcia-Toro, M., 2011. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J. Affect. Disord.* 130, 466–469. doi:10.1016/j.jad.2010.10.038
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A., Lowe, M.J., 2005. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol. Psychiatry* 57, 1079–1088. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.021
- Anderson, B., Mishory, A., Nahas, Z., Borckardt, J.J., Yamanaka, K., Rastogi, K., George, M.S., 2006. Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men. *J. ECT* 22, 49–53.
- Anderson, I.M., Delvai, N.A., Ashim, B., Ashim, S., Lewin, C., Singh, V., Sturman, D., Strickland, P.L., 2007. Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 190, 533–534. doi:10.1192/bjp.bp.106.028019
- Aoyama, Y., Hanaoka, N., Kameyama, M., Suda, M., Sato, T., Song, M., Fukuda, M., Mikuni, M., 2009. Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low-frequency rTMS to right frontal lobe: A near-infrared spectroscopy study. *Neurosci. Res.* 63, 47–51. doi:10.1016/j.neures.2008.10.003
- Asso, A.P., 2003. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisé, Édition : 2e. ed. Editions Masson, Issy-les-Moulineaux.
- Avery, D.H., Holtzheimer, P.E., 3rd, Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D.L., Haynor, D.R., Claypoole, K.H., Wajdik, C., Roy-Byrne, P., 2006. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol. Psychiatry* 59, 187–194. doi:10.1016/j.biopsych.2005.07.003
- Ayaz, H., 2014. fnirSoft Scripting Manual.
- Bae, E.H., Schrader, L.M., Machii, K., Alonso-Alonso, M., Riviello, J.J., Jr, Pascual-Leone, A., Rotenberg, A., 2007. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav. EB* 10, 521–528. doi:10.1016/j.yebeh.2007.03.004
- Bares, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Sos, P., Kozeny, J., Brunovsky, M., Höschl, C., 2009. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J. Affect. Disord.* 118, 94–100. doi:10.1016/j.jad.2009.01.032
- Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L., 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106–1107.
- Belzung, C., 2007. Biologie des émotions. De Boeck, Bruxelles.
- Berman, R.M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A.P., Hoffman, R.E., Hu, X.S., Charney, D.S., Boutros, N.N., 2000. A randomized clinical trial of repetitive

- transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol. Psychiatry* 47, 332–337.
- Bortolomasi, M., Minelli, A., Fuggetta, G., Perini, M., Comencini, S., Fiaschi, A., Manganotti, P., 2007. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 150, 181–186. doi:10.1016/j.psychres.2006.04.010
- Boutros, N.N., Gueorguieva, R., Hoffman, R.E., Oren, D.A., Feingold, A., Berman, R.M., 2002. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res.* 113, 245–254.
- Bretlau, L.G., Lunde, M., Lindberg, L., Undén, M., Dissing, S., Bech, P., 2008. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 41, 41–47. doi:10.1055/s-2007-993210
- Canli, T., Omura, K., Haas, B.W., Fallgatter, A., Constable, R.T., Lesch, K.P., 2005. Beyond affect: A role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 12224–12229. doi:10.1073/pnas.0503880102
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., Joanette, Y., 1990. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol. Belg.* 90, 207–217.
- Carretero, B., Martín, M.J., Juan, A., Pradana, M.L., Martín, B., Carral, M., Jimeno, T., Pareja, A., Montoya, P., Aguirre, I., Salva, J., Roca, M., Gili, M., Garcia-Toro, M., 2009. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med. Malden Mass* 10, 748–753. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00625.x
- Caspi, A., Hariri, A.R., Holmes, A., Uher, R., Moffitt, T.E., 2010. Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *Am. J. Psychiatry* 167, 509–527. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101452
- Duval, F., n.d. *Endocrinologie et psychiatrie.* Datatraitsps37-28851.
- Eschweiler, G.W., Wegerer, C., Schlotter, W., Spandl, C., Stevens, A., Bartels, M., Buchkremer, G., 2000. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res.* 99, 161–172.
- Fabbri, F., Henry, M.E., Renshaw, P.F., Nadgir, S., Ehrenberg, B.L., Franceschini, M.A., Fantini, S., 2003. Bilateral near-infrared monitoring of the cerebral concentration and oxygen-saturation of hemoglobin during right unilateral electro-convulsive therapy. *Brain Res.* 992, 193–204.
- Ferrari, M., Quaresima, V., 2012. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage* 63, 921–935. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.049
- Ferry, A.T., Ongür, D., An, X., Price, J.L., 2000. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J. Comp. Neurol.* 425, 447–470.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A.U., Daskalakis, Z.J., De Castella, A., Kulkarni, J., 2003. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1002–1008. doi:10.1001/archpsyc.60.9.1002

- Fitzgerald, P.B., Hoy, K., Gunewardene, R., Slack, C., Ibrahim, S., Bailey, M., Daskalakis, Z.J., 2011. A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol. Med.* 41, 1187–1196. doi:10.1017/S0033291710001923
- Fitzgerald, P.B., Hoy, K., McQueen, S., Herring, S., Segrave, R., Been, G., Kulkarni, J., Daskalakis, Z.J., 2008. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28, 52–58. doi:10.1097/jcp.0b013e3181603f7c
- fNIR Imager & COBI Studio Manual, 2010.
- Fregni, F., Santos, C.M., Myczkowski, M.L., Rigolino, R., Gallucci-Neto, J., Barbosa, E.R., Valente, K.D., Pascual-Leone, A., Marcolin, M.A., 2004. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1171–1174. doi:10.1136/jnnp.2003.027060
- Fuhrer, R., Rouillon, F., 1989. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr. Psychobiol.* 4, 163–166.
- Fukuda, M., Mikuni, M., 2012. [Clinical application of near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatry: the advanced medical technology for differential diagnosis of depressive state]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 114, 801–806.
- Fukuda, M., Uehara, T., Ida, I., Mikuni, M., 2003. [Establishing biological markers for diagnosis and treatment of depression: possible availability of PET, NIRS, and DST]. *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* 61, 1667–1682.
- García-Toro, M., Pascual-Leone, A., Romera, M., González, A., Micó, J., Ibarra, O., Arnillas, H., Capllonch, I., Mayol, A., Tormos, J.M., 2001. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 546–548.
- George, M.S., Lisanby, S.H., Avery, D., McDonald, W.M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holtzheimer, P.E., 3rd, Schwartz, T., Sackeim, H.A., 2010. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 507–516. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.46
- George, M.S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A.M., Oliver, N.C., Li, X.B., Arana, G.W., Risch, S.C., Ballenger, J.C., 2000. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol. Psychiatry* 48, 962–970.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Kimbrell, T.A., Little, J.T., Williams, W.E., Danielson, A.L., Greenberg, B.D., Hallett, M., Post, R.M., 1997. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am. J. Psychiatry* 154, 1752–1756.
- Gershon, A.A., Dannon, P.N., Grunhaus, L., 2003. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am. J. Psychiatry* 160, 835–845.
- HAMILTON, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hanaoka, N., Aoyama, Y., Kameyama, M., Fukuda, M., Mikuni, M., 2007. Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci. Lett.* 414, 99–104. doi:10.1016/j.neulet.2006.10.002
- Hausmann, A., Kemmler, G., Walpoth, M., Mechtcheriakov, S., Kramer-Reinstadler, K., Lechner, T., Walch, T., Deisenhammer, E.A., Kofler, M., Rupp, C.I., Hinterhuber, H.,

- Conca, A., 2004. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled “add on” trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 320–322.
- Helton, W.S., Ossowski, U., Malinen, S., 2013. Post-disaster depression and vigilance: a functional near-infrared spectroscopy study. *Exp. Brain Res.* 226, 357–362. doi:10.1007/s00221-013-3441-4
- Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Fallgatter, A.J., 2004. Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16, 170–175. doi:10.1176/appi.neuropsych.16.2.170
- Herwig, U., Fallgatter, A.J., Höppner, J., Eschweiler, G.W., Kron, M., Hajak, G., Padberg, F., Naderi-Heiden, A., Abler, B., Eichhammer, P., Grossheinrich, N., Hay, B., Kammer, T., Langguth, B., Laske, C., Plewnia, C., Richter, M.M., Schulz, M., Unterecker, S., Zinke, A., Spitzer, M., Schönfeldt-Lecuona, C., 2007. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 441–448. doi:10.1192/bjp.bp.106.034371
- Holtzheimer, P.E., 3rd, Russo, J., Claypoole, K.H., Roy-Byrne, P., Avery, D.H., 2004. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress. Anxiety* 19, 24–30. doi:10.1002/da.10147
- Höppner, J., Schulz, M., Irmisch, G., Mau, R., Schläfke, D., Richter, J., 2003. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253, 103–109. doi:10.1007/s00406-003-0416-7
- Hoshi, Y., Kobayashi, N., Tamura, M., 2001. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 90, 1657–1662.
- Isserles, M., Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., Lerer, B., Zangen, A., 2011. Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J. Affect. Disord.* 128, 235–242. doi:10.1016/j.jad.2010.06.038
- Jaafari, N., Fassassi, S., Senon, J.-L., 2005. Dépression de l’adulte. *Rev. Prat.* 19, 1351–1360.
- Janicak, P.G., Nahas, Z., Lisanby, S.H., Solvason, H.B., Sampson, S.M., McDonald, W.M., Marangell, L.B., Rosenquist, P., McCall, W.V., Kimball, J., O’Reardon, J.P., Loo, C., Husain, M.H., Krystal, A., Gilmer, W., Dowd, S.M., Demitrack, M.A., Schatzberg, A.F., 2010. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulat.* 3, 187–199. doi:10.1016/j.brs.2010.07.003
- Januel, D., Dumortier, G., Verdon, C.-M., Stamatiadis, L., Saba, G., Cabaret, W., Benadhira, R., Rocamora, J.-F., Braha, S., Kalalou, K., Vicaut, P.E., Fermanian, J., 2006. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 126–130. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.016
- Jorge, R.E., Moser, D.J., Acion, L., Robinson, R.G., 2008. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 268–276. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.45
- Jorge, R.E., Robinson, R.G., Tateno, A., Narushima, K., Acion, L., Moser, D., Arndt, S., Chemerinski, E., 2004. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of

- poststroke depression: a preliminary study. *Biol. Psychiatry* 55, 398–405.
doi:10.1016/j.biopsych.2003.08.017
- Kauffmann, C.D., Cheema, M.A., Miller, B.E., 2004. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress. Anxiety* 19, 59–62. doi:10.1002/da.10144
- Kennedy, S.H., Javanmard, M., Vaccarino, F.J., 1997. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 42, 467–475.
- Kimbrell, T.A., Little, J.T., Dunn, R.T., Frye, M.A., Greenberg, B.D., Wassermann, E.M., Repella, J.D., Danielson, A.L., Willis, M.W., Benson, B.E., Speer, A.M., Osuch, E., George, M.S., Post, R.M., 1999. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol. Psychiatry* 46, 1603–1613.
- Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar, D., Feinsod, M., 1999. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 315–320.
- Koerselman, F., Laman, D.M., van Duijn, H., van Duijn, M.A.J., Willems, M.A.M., 2004. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J. Clin. Psychiatry* 65, 1323–1328.
- Kopell, B.H., Greenberg, B.D., 2008. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 408–422. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.07.004
- Kourani, H., 2013. Évaluation de l'oxygénation du cortex préfrontal, par l'imagerie spectroscopique proche-infrarouge fonctionnelle (fNIRS), dans le trouble obsessionnel compulsif, durant une tâche de provocation de symptômes. Poitiers.
- Kunugi, H., Hori, H., Adachi, N., Numakawa, T., 2010. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64, 447–459. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02135.x
- LaBar, K.S., Cabeza, R., 2006. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 54–64. doi:10.1038/nrn1825
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., Cretin, B., Leroi, A.-M., Radtchenko, A., Saba, G., Thai-Van, H., Litré, C.-F., Vercueil, L., Bouhassira, D., Ayache, S.-S., Farhat, W.-H., Zouari, H.-G., Mylius, V., Nicolier, M., Garcia-Larrea, L., 2011. [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 41, 221–295. doi:10.1016/j.neucli.2011.10.062
- Le grand dictionnaire terminologique [WWW Document], n.d. URL http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8445259 (accessed 9.26.13).
- Lim, J., Oh, I.K., Han, C., Huh, Y.J., Jung, I.-K., Patkar, A.A., Steffens, D.C., Jang, B.-H., 2013. Sensitivity of cognitive tests in four cognitive domains in discriminating MDD patients from healthy controls: a meta-analysis. *Int. Psychogeriatr. IPA* 25, 1543–1557. doi:10.1017/S1041610213000689
- Loo, C.K., Mitchell, P.B., Croker, V.M., Malhi, G.S., Wen, W., Gandevia, S.C., Sachdev, P.S., 2003. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol. Med.* 33, 33–40.

- Loo, C.K., Mitchell, P.B., McFarquhar, T.F., Malhi, G.S., Sachdev, P.S., 2007. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol. Med.* 37, 341–349. doi:10.1017/S0033291706009597
- Loo, C., Mitchell, P., Sachdev, P., McDarmont, B., Parker, G., Gandevia, S., 1999. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am. J. Psychiatry* 156, 946–948.
- Loze, J., Azorin, J., Leguay, D., Parquet, P., Sechter, D., Rouillon, F., 2001. Enquête pharmaco-épidémiologique sur l'instauration et la continuation des traitements antidépresseurs (EPICTA). *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* 159, 600–604. doi:10.1016/S0003-4487(01)00099-3
- Manes, F., Jorge, R., Morcuende, M., Yamada, T., Paradiso, S., Robinson, R.G., 2001. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int. Psychogeriatr. IPA* 13, 225–231.
- Mantovani, A., Aly, M., Dagan, Y., Allart, A., Lisanby, S.H., 2013. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J. Affect. Disord.* 144, 153–159. doi:10.1016/j.jad.2012.05.038
- Matsuo, K., Kato, N., Kato, T., 2002. Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychol. Med.* 32, 1029–1037.
- Matsuo, K., Kato, T., Fukuda, M., Kato, N., 2000. Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 12, 465–471.
- Matsuo, K., Onodera, Y., Hamamoto, T., Muraki, K., Kato, N., Kato, T., 2005. Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage* 26, 234–242. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.024
- McDonald, W.M., Easley, K., Byrd, E.H., Holtzheimer, P., Tuohy, S., Woodard, J.L., Beyer, K., Epstein, C.M., 2006. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2, 85–94.
- McKinnon, M.C., Yucel, K., Nazarov, A., MacQueen, G.M., 2009. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 34, 41–54.
- Mogg, A., Pluck, G., Eranti, S.V., Landau, S., Purvis, R., Brown, R.G., Curtis, V., Howard, R., Philpot, M., McLoughlin, D.M., 2008. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol. Med.* 38, 323–333. doi:10.1017/S0033291707001663
- Mosimann, U.P., Schmitt, W., Greenberg, B.D., Kosel, M., Müri, R.M., Berkhoff, M., Hess, C.W., Fisch, H.U., Schlaepfer, T.E., 2004. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* 126, 123–133. doi:10.1016/j.psychres.2003.10.006
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Hallett, M., 2000. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1002–1007. doi:10.1016/S1388-2457(00)00284-4
- Nahas, Z., Kozel, F.A., Li, X., Anderson, B., George, M.S., 2003. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord.* 5, 40–47.

- Nobuhara, K., Okugawa, G., Sugimoto, T., Minami, T., Tamagaki, C., Takase, K., Saito, Y., Sawada, S., Kinoshita, T., 2006. Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 120–122. doi:10.1136/jnnp.2004.055129
- Noda, T., Yoshida, S., Matsuda, T., Okamoto, N., Sakamoto, K., Koseki, S., Numachi, Y., Matsushima, E., Kunugi, H., Higuchi, T., 2012. Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J. Psychiatr. Res.* 46, 905–912. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.04.001
- Ohta, H., Yamagata, B., Tomioka, H., Takahashi, T., Yano, M., Nakagome, K., Mimura, M., 2008. Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depress. Anxiety* 25, 1053–1059. doi:10.1002/da.20463
- Ongür, D., Price, J.L., 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex N. Y. N* 10, 206–219.
- Onishi, Y., Kikuchi, S., Watanabe, E., Kato, S., 2008. Alterations in prefrontal cortical activity in the course of treatment for late-life depression as assessed on near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62, 177–184. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01752.x
- O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., McDonald, W.M., Avery, D., Fitzgerald, P.B., Loo, C., Demitrack, M.A., George, M.S., Sackeim, H.A., 2007. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol. Psychiatry* 62, 1208–1216. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.018
- Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M.E., Kathmann, N., Mikhael, P., Ella, R., Rupprecht, P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N., Möller, H.-J., 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 27, 638–645. doi:10.1016/S0893-133X(02)00338-X
- Paillère Martinot, M.-L., Galinowski, A., Ringuenet, D., Gallarda, T., Lefaucheur, J.-P., Bellivier, F., Picq, C., Bruguière, P., Mangin, J.-F., Rivière, D., Willer, J.-C., Falissard, B., Leboyer, M., Olié, J.-P., Artiges, E., Martinot, J.-L., 2010. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 13, 45–59. doi:10.1017/S146114570900008X
- Pallanti, S., Bernardi, S., Di Rollo, A., Antonini, S., Quercioli, L., 2010. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience* 167, 323–328. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.01.063
- Pascual-Leone, A., Catalá, M.D., Pascual-Leone Pascual, A., 1996. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 46, 499–502.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R., Weinberger, D.R., 2005. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci.* 8, 828–834. doi:10.1038/nn1463

- Price, J.L., 1999. Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 383–396.
- Pu, S., Matsumura, H., Yamada, T., Ikezawa, S., Mitani, H., Adachi, A., Nakagome, K., 2008. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62, 728–737. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01882.x
- Pu, S., Matsumura, H., Yamada, T., Ikezawa, S., Mitani, H., Adachi, A., Nakagome, K., 2009. [Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: multi-channel near-infrared spectroscopy study]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 111, 1323–1329.
- Pu, S., Nakagome, K., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Mitani, H., Adachi, A., Nagata, I., Kaneko, K., 2012a. The relationship between the prefrontal activation during a verbal fluency task and stress-coping style in major depressive disorder: a near-infrared spectroscopy study. *J. Psychiatr. Res.* 46, 1427–1434. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.001
- Pu, S., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Kobayashi, H., Sasaki, N., Mitani, H., Adachi, A., Kaneko, K., Nakagome, K., 2011. A multi-channel near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during working memory task in major depressive disorder. *Neurosci. Res.* 70, 91–97. doi:10.1016/j.neures.2011.01.001
- Pu, S., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Mitani, H., Adachi, A., Kaneko, K., Nakagome, K., 2012b. Reduced prefrontal cortex activation during the working memory task associated with poor social functioning in late-onset depression: multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res.* 203, 222–228. doi:10.1016/j.psychres.2012.01.007
- Radloff, L.S., 1977. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401. doi:10.1177/014662167700100306
- Roos, A., Robertson, F., Lochner, C., Vythilingum, B., Stein, D.J., 2011. Altered prefrontal cortical function during processing of fear-relevant stimuli in pregnancy. *Behav. Brain Res.* 222, 200–205. doi:10.1016/j.bbr.2011.03.055
- Rosenquist, P.B., Krystal, A., Heart, K.L., Demitrack, M.A., McCall, W.V., 2013. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 205, 67–73. doi:10.1016/j.psychres.2012.09.011
- Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., Magri, L., Smeraldi, E., 2005a. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res.* 137, 1–10. doi:10.1016/j.psychres.2005.06.008
- Rossini, D., Magri, L., Lucca, A., Giordani, S., Smeraldi, E., Zanardi, R., 2005b. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1569–1575.
- Rumi, D.O., Gattaz, W.F., Rigonatti, S.P., Rosa, M.A., Fregni, F., Rosa, M.O., Mansur, C., Myczkowski, M.L., Moreno, R.A., Marcolin, M.A., 2005. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol. Psychiatry* 57, 162–166. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.029
- Sapolsky, R.M., 1999. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp. Gerontol.* 34, 721–732.

- Sato, H., Aoki, R., Katura, T., Matsuda, R., Koizumi, H., 2011. Correlation of within-individual fluctuation of depressed mood with prefrontal cortex activity during verbal working memory task: optical topography study. *J. Biomed. Opt.* 16, 126007. doi:10.1117/1.3662448
- Savitz, J., Drevets, W.C., 2009. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 699–771. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.01.004
- Sawa, M., Yamashita, H., Fujimaki, K., Okada, G., Takahashi, T., Yamawaki, S., 2012. Depressive symptoms and apathy are associated with psychomotor slowness and frontal activation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 262, 493–499. doi:10.1007/s00406-012-0296-9
- Schecklmann, M., Dresler, T., Beck, S., Jay, J.T., Febres, R., Haeusler, J., Jarczok, T.A., Reif, A., Plichta, M.M., Ehlis, A.-C., Fallgatter, A.J., 2011. Reduced prefrontal oxygenation during object and spatial visual working memory in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res.* 194, 378–384. doi:10.1016/j.psychres.2011.01.016
- Schecklmann, M., Ehlis, A.-C., Plichta, M.M., Fallgatter, A.J., 2008. Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *NeuroImage* 43, 147–155. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.06.032
- Schrijvers, D.L., Baeken, C., De Raedt, R., Sabbe, B.G.C., 2012. The impact of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on fine motor functions in medication-resistant major depression. *Neuropsychobiology* 66, 252–258. doi:10.1159/000341881
- Smith, K.A., Morris, J.S., Friston, K.J., Cowen, P.J., Dolan, R.J., 1999. Brain mechanisms associated with depressive relapse and associated cognitive impairment following acute tryptophan depletion. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 174, 525–529.
- Stimulation magnétique transcrânienne principes et applications en psychiatrie, 2009. . Solal, Marseille.
- Stockmeier, C.A., Mahajan, G.J., Konick, L.C., Overholser, J.C., Jurjus, G.J., Meltzer, H.Y., Uylings, H.B.M., Friedman, L., Rajkowska, G., 2004. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol. Psychiatry* 56, 640–650. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.022
- Streel, E., Campanella, S., Collectif, Sequeira, H., 2008. Psychopathologie et neurosciences : Questions actuelles de neurosciences cognitives et affectives. De Boeck, Bruxelles.
- Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., Uehara, T., Mikuni, M., 2004. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol. Psychiatry* 55, 501–511. doi:10.1016/j.biopsych.2003.09.008
- Su, T.-P., Huang, C.-C., Wei, I.-H., 2005. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J. Clin. Psychiatry* 66, 930–937.
- Tichauer, K.M., Elliott, J.T., Hadway, J.A., Lee, D.S., Lee, T.-Y., St Lawrence, K., 2010. Using near-infrared spectroscopy to measure cerebral metabolic rate of oxygen under multiple levels of arterial oxygenation in piglets. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 109, 878–885. doi:10.1152/jappphysiol.01432.2009
- Triggs, W.J., Ricciuti, N., Ward, H.E., Cheng, J., Bowers, D., Goodman, W.K., Kluger, B.M., Nadeau, S.E., 2010. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Res.* 178, 467–474. doi:10.1016/j.psychres.2010.05.009
- Ullrich, H., Kranaster, L., Sigges, E., Andrich, J., Sartorius, A., 2012. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill

patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology* 66, 141–148. doi:10.1159/000339561

A) POSTER D'INFORMATION

NIRS-DÉPRESSION

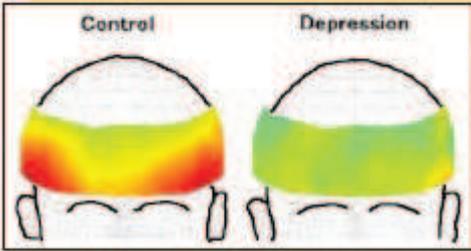
Nilsaar version 1.7

Merci d'aider à la réalisation d'un protocole de recherche dans le cadre d'une thèse de fin d'étude de médecine en psychiatrie.

Pour mieux **comprendre la dépression**, j'évalue une technique d'imagerie fonctionnelle **sans effets secondaires** et avec **aucune contre-indication**. Le test dure moins de 3 minutes, il est très bien toléré et il n'est réalisé qu'**une seule fois**.

Public cible : volontaires suivis pour dépression quel que soit le stade (dont en cours de rémission) ET des volontaires sains.





Control Depression

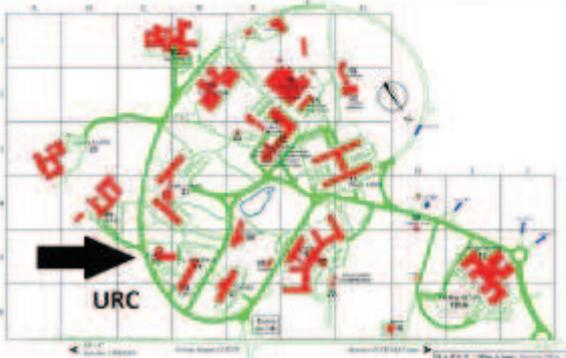
Cette technique est la **fNIRS** (*functional near-infrared spectroscopy* ou « imagerie spectroscopique proche infrarouge »). Avec un bandeau, on envoie une lumière simple sur la peau, elle mesure une partie de l'activité du cerveau.

La participation comporte une explication adaptée avant de faire les tests (après signature du consentement éclairé). Il est proposé au participant de **recevoir le résultat personnel et global** à l'issue de l'étude.

Pour participer :

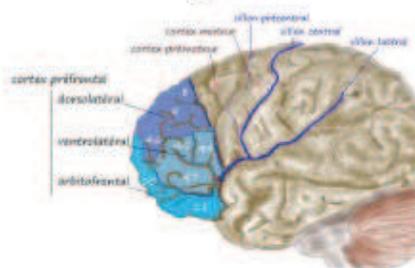
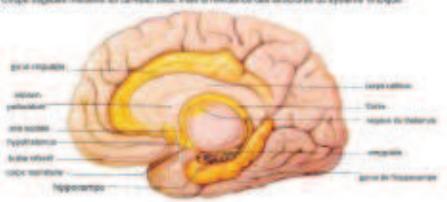
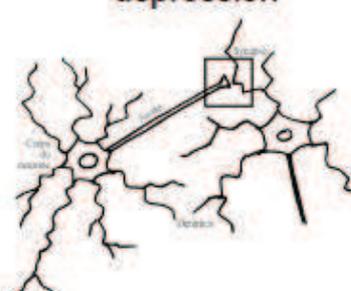
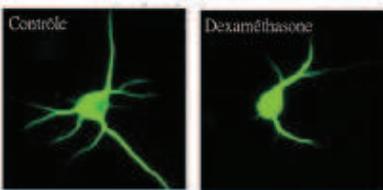
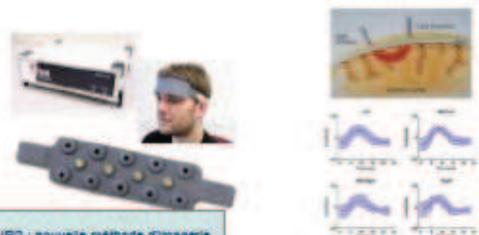
- Appeler le secrétariat de l'URC (Unité de Recherche Clinique) du Centre Hospitalier Laborit à Poitiers : **05 16 52 61 18** ;
- Prévoir 30 minutes (test fNIRS en lui-même dure **moins de 3 minutes**) pour le rendez-vous (un seul rendez-vous nécessaire !)
- Passation possible tous les mercredis du 11 juin 2014 au 3 septembre 2014 inclus de 14H à 18H30 (dernier créneau 18H – 18H30) à l'URC.

Parlez-en à
votre
médecin ou à
votre
infirmier !

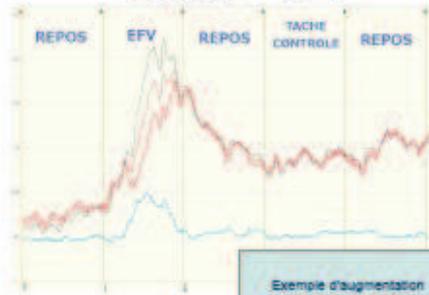


URC

B) EXTRAIT DE LA PRÉSENTATION AUX VOLONTAIRES

 <p>NIRS-DÉPRESSION Activité du Cortex Préfrontal lors de l'Épreuve de Fluence Verbale dans la Dépression</p> <p>Julien SAMSON Interne psychiatrie, 8^{ème} semestre GECAT/ CREATIV Juin 2014</p> 	<p>Modèle neurobiologique de la dépression</p>  <p>Julien.samson@chc-psychiatrie.fr NIRS-DÉPRESSION</p>
<p>Modèle neurobiologique de la dépression</p> <p>Coupe sagittale médiane du cerveau pour réviser en détail les structures du système limbique.</p>  <p>Julien.samson@chc-psychiatrie.fr NIRS-DÉPRESSION</p>	<p>Modèle neurobiologique de la dépression</p>  <p>Julien.samson@chc-psychiatrie.fr NIRS-DÉPRESSION</p>
<p>Modèle neurobiologique de la dépression</p>  <p>Julien.samson@chc-psychiatrie.fr NIRS-DÉPRESSION</p>	<p>FNIRS, de l'imagerie fonctionnelle accessible</p>  <p>NIRS : nouvelle méthode d'imagerie fonctionnelle de l'activité cérébrale simple de mesure en temps réel et non invasive.</p> <p>Julien.samson@chc-psychiatrie.fr NIRS-DÉPRESSION</p>

FNIRS + VFT

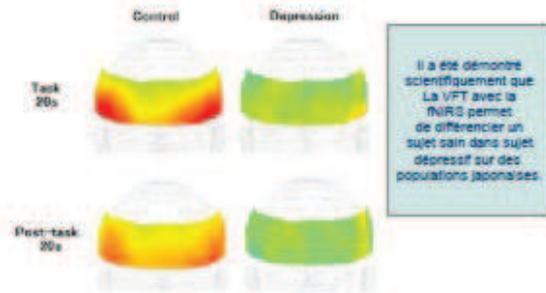


Exemple d'augmentation du métabolisme préfrontal lors de la VFT chez un sujet sain.

Julien.Samson@chp-jrd.com

NIRS-DEPRESSION

VFT + fNIRS + Dépression



Il a été démontré scientifiquement que la VFT avec la fNIRS permet de différencier un sujet sain d'un sujet dépressif sur des populations japonaises.

Chen H, Kuroki H, Suzuki H, Takahashi T, Yano M, Nakagawa K, et al. (2014) Differential fNIRS Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Responses to Verbal Fluency Test in Healthy Controls and Depressed Patients. *PLoS ONE* 9(12):e114214. doi:10.1371/journal.pone.0114214

Julien.Samson@chp-jrd.com

NIRS-DEPRESSION

Protocole

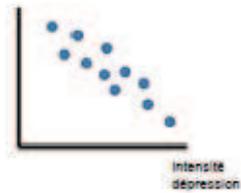
Objectif principal : Montrer que l'activité frontale lors de l'épreuve de fluence verbale est plus faible chez le sujet dépressif.

Julien.Samson@chp-jrd.com

NIRS-DEPRESSION

Protocole

Activité cérébrale par fNIRS



Objectif secondaire : Montrer que l'activité frontale lors de la fNIRS + VFT est corrélée négativement avec l'intensité de la dépression.

C) CONSENTEMENT VOLONTAIRE

12. CONSENTEMENT (EXEMPLAIRE VOLONTAIRE)

Je, soussigné(e) : (nom, prénom) certifie avoir lu et compris le document d'information qui m'a été remis.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais à monsieur SAMSON Julien.

Je connais la possibilité qui m'est donnée d'interrompre le protocole à tout moment sans avoir à justifier ma décision mais je ferai mon possible pour informer monsieur SAMSON Julien.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de ce protocole puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par l'article 40 de la loi « informatique et Libertés » s'exerce à tout moment auprès du monsieur Samson, et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin.

J'accepte que seuls les médecins, les scientifiques, la personne chargée de me contacter pour les rendez-vous (l'attachée de recherche clinique) impliqués dans le déroulement de cette étude aient accès aux informations qui me concernent dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités, je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le souhaite, les résultats de mes examens et de l'étude me seront communiqués par l'intermédiaire de mon médecin.

J'accepte librement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans le document d'information.

Fait à :

Le :

Signature du volontaire :

Je soussigné(e), monsieur SAMSON Julien, atteste avoir communiqué toute information utile concernant les objectifs et les modalités de cet essai. Je m'engage à faire respecter les termes de cette note de consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.

Nom du Médecin : SAMSON Julien.

Adresse du Médecin : URC - CH Henri LABORIT
370 avenue Jacques Coeur
CS 10587
86021 Poitiers

Numéro de téléphone du Médecin : 05.16.52.61.18.

Fait à

Le

Signature du Médecin

D) QUESTIONNAIRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE GÉNÉRAL

1. Date inclusion :

Jour :	Mois :	Année :
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Date de naissance :

Jour :	Mois :	Année :
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3. Sexe :

- Féminin Masculin

4. Latéralité

- Gaucher Droitier

5. Activité professionnelle

- Sans emploi étudiant Emploi

6. Niveau d'étude

- inférieur à Bac Bac entre Bac+1 et Bac +2
 entre Bac+3et Bac +4 supérieur à Bac+5

7. Le français est-elle votre langue maternelle ?

- Oui Non

Si réponse non :

Donner le nom de la langue maternelle :

8. Groupe d'appartenance

- Dépression Témoin

9. Dans la mesure du possible souhaitez-vous être informé des résultat par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix ?

- Oui Non

Si réponse oui :

Donner coordonnées du médecin en question :

E) ÉCHELLE CES-D

5. QUESTIONNAIRE CES-D

Choisissez UNE réponse pour chaque situation. Vous pouvez demander des précisions au médecin si une question vous semble peu claire.

- 0 : jamais, très rarement (moins de 1 jour)
1 : occasionnellement (1 à 2 jours)
2 : assez souvent (3 à 4 jours)
3 : fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Durant la semaine écoulée : (mettez une réponse pour chaque item)

1. J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps

2. Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps

3. J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps

4. J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps

5. J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps

6. Je me suis senti(e) déprimé(e)
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps

7. J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
8. J'ai été confiant(e) en l'avenir
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
9. J'ai pensé que ma vie était un échec
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
10. Je me suis senti(e) craintif(ve)
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
11. Mon sommeil n'a pas été bon
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
12. J'ai été heureux(se)
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
13. J'ai parlé moins que d'habitude
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
14. Je me suis senti(e) seul(e)
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
15. Les autres ont été hostiles envers moi
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
16. J'ai profité de la vie
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
17. J'ai eu des crises de larmes
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
18. Je me suis senti(e) triste
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
19. J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps
20. J'ai manqué d'entrain
 jamais, très rarement occasionnellement assez souvent
 fréquemment ; tout le temps

**F) QUESTIONNAIRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU GROUPE DÉPRESSION
(EXTRAIT)**

1. Patient hospitalisé actuellement pour dépression ?

- Oui Non

Si réponse non :

Antécédents hospitalisation dans le passé ?

- Oui Non

2. Arrêt de travail en rapport avec dépression ?

- Invalidité Arrêt maladie actuellement
 Antécédent d'arrêt Jamais en arrêt maladie
 Congés longue durée

3. Date début épisode actuel

Mois : Année :

Si réponse approximative :

- Moins d' un mois Entre 1 et 6 mois Entre 7 et 12 mois
 Entre 1 et 2 ans Entre 2 et 5 ans Supérieur à 5 ans strict

4. Premier épisode dépressif ?

- Oui Non

Si réponse non, compléter les réponses suivantes

Année :

Ou

- Entre 1 et 2 ans Entre 2 et 5 ans
 Entre 6 et 10 ans Supérieur à 10 ans strict
 Ne sait pas

5. Antécédent personnel de tentative de suicide ?

- Oui Non

Si réponse oui :

RÉSUMÉ ET MOTS CLEFS

Contexte :

La dépression est un problème de santé publique. Sa prise en charge consiste en l'association d'une psychothérapie et d'un traitement antidépresseur de type sérotoninergique. Dans 40 % des cas, les patients ne répondent pas à cette prise en charge. Chez ces derniers, il faut développer des traitements basés sur la neuromodulation cérébrale tels que la rTMS. À l'heure actuelle il n'existe pas d'outil permettant une évaluation objective de la dépression.

Objectifs :

Notre travail a été d'étudier la fNIRS couplée à une tâche de fluence verbale comme un outil permettant une évaluation objective pour différencier un sujet dépressif d'un sujet ne souffrant pas de cette pathologie.

L'objectif secondaire est de montrer que l'intensité de la dépression est inversement proportionnelle à l'activité du cerveau mesurée par la fNIRS.

Patients et méthode :

Nous proposons une étude prospective contrôlée sur une méthode d'imagerie fonctionnelle par spectroscopie proche infrarouge – la fNIRS – du cortex préfrontal lors de l'épreuve de fluence verbale entre 23 sujets dépressifs et 22 sujets sains.

Résultats :

Une diminution de l'activité préfrontale a été montrée sur 10 optodes sur 16 concernant l'écart type de l'oxygénation et sur 4 optodes sur 16 pour la pente de l'hémoglobine oxygénée entre les deux groupes. Il y a une corrélation négative entre l'intensité de la dépression mesurée par l'échelle d'Hamilton et l'activité du cortex préfrontal gauche sur 2 optodes mesurée sur pente de l'hémoglobine oxygénée dans le groupe dépression.

Conclusion :

La mesure de l'activité par la fNIRS lors de l'épreuve de fluence verbale pourrait être un outil d'évaluation de la sévérité et de suivi thérapeutique des patients souffrant de dépression d'intensité variable. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer la place de cet outil dans l'arsenal d'évaluation de la dépression.

Mot clefs : échelle de dépression de Hamilton, épisode dépressif majeur, imagerie spectroscopique proche infrarouge, fNIRS, test de fluence verbale.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

