

ÉTUDE COMPARATIVE EN IMAGERIE ENTRE  
TROIS TECHNIQUES DE NEUROMODULATION  
DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION RÉSISTANTE  
LA TDCS, LA RTMS CLASSIQUE ET LA RTMS PERSONNALISÉE

MEMOIRE DE STAGE



ÉTUDIANTE :

**Anaïs Robert**

Neurosciences Cellulaires et Intégrées (NCI)

ENCADRANT :

**Dr Jack Foucher**

Praticien hospitalier, maître de conférence

LABORATOIRE :

**ICUBE (UMR7357) - Équipe Imagerie Multimodale Intégrative en Santé (IMIS)**

Institut de physique biologique, 4 rue Kirschleger 67085 Strasbourg



## ABRÉVIATIONS

---

**ASL** : marquage magnétique des protons du sang artériel (arterial spin labelling)

**BA** : aire de Brodmann (Brodmann area)

**BOLD** : signal dépendant du niveau d'oxygénation (blood oxygen level dependent)

**CEMNIS** : CEntre de neuroModulation Non-Invasive de Strasbourg

**DLPFCg** : Cortex préfrontal dorsolatéral gauche

**DMN** : réseau mode par défaut (default mode network)

**DR** : Dépression résistante

**DSM** : Manuel de diagnostic et de statistique des maladies mentales (diagnostic and statistical manual of mental disease)

**CF** : Connectivité fonctionnelle

**IRM** : Imagerie à résonance magnétique

**IRMf** : Imagerie à résonance magnétique fonctionnelle

**PFC** : Cortex préfrontal (prefrontal cortex)

**rCBF** : Débit sanguin cérébral régional (regional cerebral blood flow)

**rTMS** : Stimulation transcrânienne magnétique répétitive (repetitive transcranial magnetic stimulation)

**SnPM** : (statistical non-parametric map)

**SPM** : (statistical parametric map)

**tDCS** : Stimulation transcrânienne à courant direct (transcranial direct current stimulation)

**QIDS-16** : Échelle d'hétéro-évaluation rapide d'inventaire de la symptomatologie dépressive à 16 items (quick inventory of depressive symptomatology, 16 items)

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1. LA DEPRESSION.....</b>	<b>1</b>
1.1. GENERALITES .....	1
1.2. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION.....	2
<b>2. DEPRESSION ET ANOMALIES CEREBRALES ASSOCIEES.....</b>	<b>2</b>
2.1. ANOMALIES DE PERFUSION CEREBRALE.....	2
2.2. ANOMALIES DE CONNECTIVITE FONCTIONNELLE .....	3
2.3. TECHNIQUES D’IMAGERIE UTILISEES DANS L’ETUDE DES ANOMALIES CEREBRALES.....	3
2.4. EFFICACITE DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES SUR LES ANOMALIES CEREBRALES.....	4
<b>3. DEPRESSION RESISTANTE ET NEUROMODULATION .....</b>	<b>4</b>
3.1. PLACE DE LA NEUROMODULATION DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION RESISTANTE .....	4
3.2. LA STIMULATION TRANSCRANIENNE MAGNETIQUE REPETITIVE (RTMS) .....	5
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>6</b>
<b>1. POPULATION ETUDIEE ET CRITERES D’INCLUSION A L’ETUDE .....</b>	<b>6</b>
<b>2. PLAN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>7</b>
<b>3. DONNEES D’IMAGERIE CEREBRALE .....</b>	<b>8</b>
3.1. PARAMETRES D’ACQUISITION.....	8
3.2. PRETRAITEMENTS DES IMAGES .....	8
3.3. DETERMINATION DES CIBLES DE RTMS PERSONNALISEE .....	10
<b>4. PROTOCOLE DE STIMULATION .....</b>	<b>10</b>
4.1. EN THERAPIE RTMS.....	10
4.2. EN THERAPIE TDCS.....	11
<b>5. POSITIONNEMENT DE LA BOBINE : UNE ACTION ROBOTISEE .....</b>	<b>11</b>
<b>6. ANALYSES STATISTIQUES DES ANOMALIES FONCTIONNELLES .....</b>	<b>11</b>
6.1. ANALYSE DE L’EFFET DES TRAITEMENTS SUR LES ANOMALIES FONCTIONNELLES.....	12
6.2. EN RÉMISSION VS. SANS RÉMISSION : ANALYSE DES DIFFERENCES BIOLOGIQUES.....	12
6.3. ANALYSE DES EVENTUELLES PREDISPOSITIONS BIOLOGIQUES A LA REMISSION.....	13
6.4. ANALYSE DES VALEURS DE RCBF .....	13
<b>RESULTATS .....</b>	<b>13</b>
<b>1. POPULATION ETUDIEE .....</b>	<b>13</b>
<b>2. EFFET DES TROIS TRAITEMENTS SUR LES ANOMALIES FONCTIONNELLES .....</b>	<b>14</b>
2.1. EFFETS SUR LES ANOMALIES DE PERFUSION .....	14
2.2. EFFETS SUR LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE .....	14
2.3. EFFETS CLINIQUES DES TRAITEMENTS .....	14
<b>3. SUJETS EN RÉMISSION VS. SANS RÉMISSION : ANALYSE DES DIFFERENCES POST-TRAITEMENT..</b>	<b>14</b>
3.1. EFFETS SUR LES ANOMALIES DE PERFUSION.....	14
3.2. EFFETS SUR LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE.....	14
<b>4. ANALYSE DES EVENTUELLES PREDISPOSITIONS BIOLOGIQUES A LA REMISSION .....</b>	<b>15</b>
4.1. EN TERMES DE PERFUSION .....	15
4.2. EN TERMES DE CONNECTIVITE FONCTIONNELLE .....	15
<b>5. ANALYSE DE L’EFFET DE CHAQUE TRAITEMENT SUR LE RCBF DU DLPFC.....</b>	<b>15</b>

<b>DISCUSSION &amp; PERSPECTIVES.....</b>	<b>15</b>
<b>1. EFFET BIOLOGIQUES DES TRAITEMENTS .....</b>	<b>15</b>
1.1.    EFFET DES TROIS TRAITEMENTS SUR LES ANOMALIES FONCTIONNELLES .....	16
1.2.    EFFETS DES TRAITEMENTS SUR LES VALEURS DE RCBF DU DLPFCG.....	17
1.3.    PREDISPOSITIONS BIOLOGIQUES A LA REMISSION .....	18
<b>2. EFFETS CLINIQUES DES TRAITEMENTS.....</b>	<b>19</b>
<b>3. LIMITES DE L'ETUDE.....</b>	<b>19</b>
<b>4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>20</b>

## **REFERENCES**

ANNEXE 1 : CRITERES D'UN EPISODE DE DEPRESSION MAJEURE SELON LE DSM-IV  
ANNEXE 2 : ATLAS DES AIRES DE BRODMANN



---

# INTRODUCTION

---

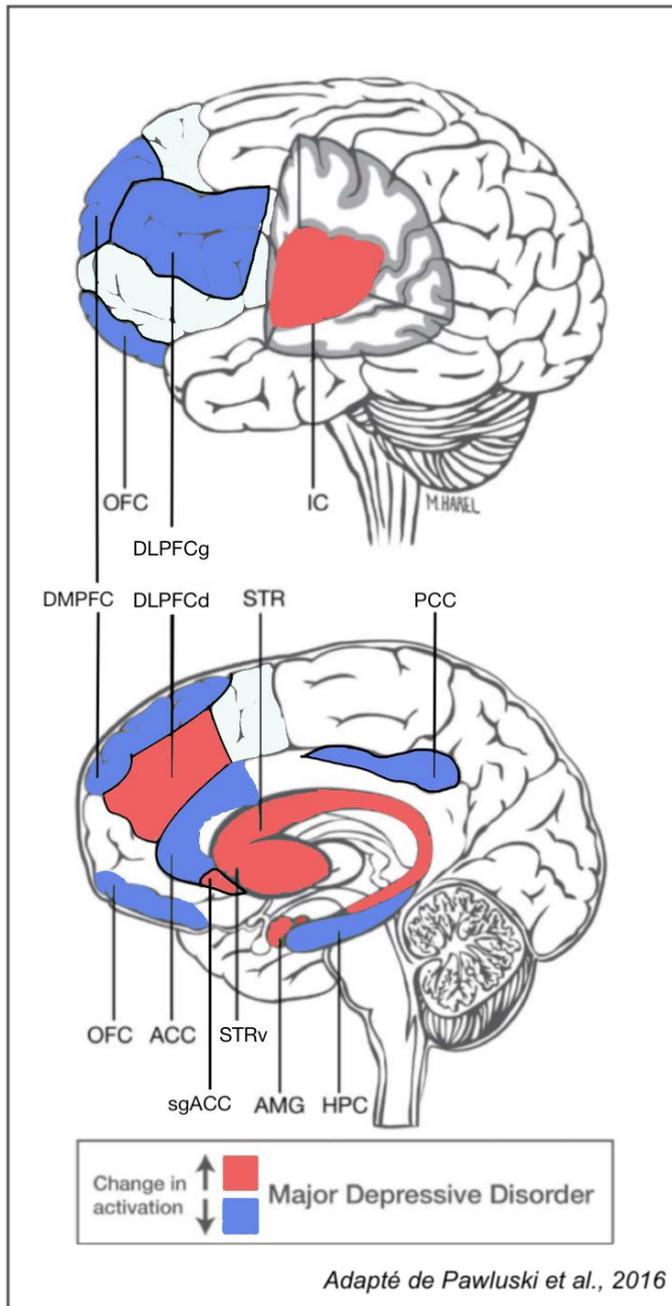
## 1. La dépression

### 1.1. Généralités

Avec plus de 3 millions de personnes atteintes en France, la dépression est un des troubles psychiatriques les plus fréquents. Cette pathologie touche tous les âges, surtout les pays développés et davantage les femmes que les hommes. Elle est principalement caractérisée par une humeur dépressive ou douleur morale, une anhédonie (incapacité à éprouver des émotions positives face à une situation autrefois plaisante), un ralentissement psychomoteur (ralentissement du raisonnement, fatigue voire épuisement) et des signes somatiques associés à la pathologie (comme des troubles de l'appétit associés à une prise ou une perte de poids significative, par exemple). Ces symptômes diminuent considérablement les capacités des sujets à entreprendre des actions et à interagir socialement, c'est pourquoi – selon l'Organisation mondiale de la santé - la dépression est la première cause d'incapacité mondiale. Enfin, soulignons que la dépression représente ainsi un coût annuel mondial de 91 milliards de dollars américains (Chisholm et al., 2016), ce qui prouve que le traitement de la dépression est devenu un véritable enjeu socio-économique.

La pathologie peut se présenter sous trois principaux types en fonction des facteurs de risque associés (Bschor et al., 2014). On peut tout d'abord citer la dépression de type névrotique ou réactionnelle qui apparaît lorsqu'un individu est soumis à un stress chronique ou ne parvient pas à surmonter un événement tel qu'une séparation, la perte d'un proche, la perte d'un emploi ou encore l'annonce d'une maladie grave. Les dépressions de type exogènes sont quant à elles des manifestations dépressives en rapport avec un trouble organique identifié. On peut citer la maladie de Parkinson ou le syndrome de Cushing qui induisent respectivement une perte dopaminergique et une hypercortisolémie (production anormalement élevée du cortisol) qui sont considérés comme des facteurs favorisant, voire déclenchant de la dépression (Cottencin, 2009). Enfin, dans la dépression de type endogène, on parle de susceptibilité individuelle à la dépression (en partie génétique) car on sait que les antécédents familiaux de dépression multiplient par quatre le risque de développer une telle pathologie. Cependant, les formes endogènes peuvent s'exprimer de façon différente et ne semble pas être impactées par des événements extérieurs. Notons que dans notre étude, les patients sont principalement atteints de dépression endogène.

Notons que si l'on résume ici la dépression à trois grands types de la pathologie, la dépression est en réalité un trouble de l'humeur qui se décline en de nombreuses formes. On distingue les formes selon la présentation du trouble (endogène, exogène ou post-partum par exemple) et son évolution (chronique, résistante ou saisonnière), ce qui en fait une pathologie très hétérogène.



**FIGURE 1 :** Représentation des anomalies d'activité les plus courantes chez le sujet dépressif.

On constate que les anomalies sont nombreuses et concernent des régions appartenant principalement au lobe frontal et au système limbique, d'où le terme « étiologie fronto- limbique » de la dépression. Deux sortes d'anomalies d'activité : les hyper activités (rouge) et les hypoactivités (bleu).

*ACC : cortex cingulaire antérieur ; AMG : amygdale ; DLPFCg/d : cortex préfrontal dorsolatéral gauche/droit ; DMPFC : cortex préfrontal dorso-médian ; striatum HPC : hippocampe ; IC : cortex insulaire ou insula ; OFC : cortex orbitofrontal ; PCC : cortex cingulaire postérieur ; sgACC : cortex cingulaire subgénéral ; STR : striatum.*

## 1.2. Diagnostic et classification

D'après le manuel américain des diagnostics des troubles mentaux (DSM), la dépression est caractérisée par de nombreux symptômes (ANNEXE 1) et répond à la définition suivante : « au moins cinq des symptômes doivent être présents quotidiennement pendant une durée minimale de deux semaines ». Parmi ces cinq symptômes, le patient doit obligatoirement présenter une humeur dépressive ou une anhédonie (perte d'intérêt ou de plaisir) et, enfin, « la présence de ces symptômes doit avoir représenté un changement significatif par rapport au fonctionnement antérieur [du sujet] ». Bien que cette définition du DSM soit utile, elle est extrêmement générique car on sait aujourd'hui que la réalité clinique est beaucoup plus hétérogène.

Cette hétérogénéité complique l'établissement des diagnostics, alors que, par définition, un diagnostic doit répondre aux critères de fiabilité et de validité (correspondant respectivement à la reproductibilité d'un diagnostic et à sa valeur scientifique). En médecine classique, les diagnostics sont établis selon l'étiologie et la mesure de critères physiopathologiques grâce à des outils fiables, ce qui atteste de la fiabilité et de la validité des diagnostics. En psychiatrie, il est difficile de s'inscrire dans ce schéma car malgré la présence de critères fiables, le manque de biomarqueurs dans les outils de classification empêche de répondre au critère de validité. Cependant, les données de neuroimagerie ont permis de préciser la description de certains troubles psychiatriques, dont la dépression.

## 2. Dépression et anomalies cérébrales associées

On sait aujourd'hui que la dépression s'accompagne d'anomalies cérébrales qui seraient, au moins en partie, corrélées aux symptômes cliniques décrits précédemment. Ces défauts peuvent être d'ordre structurel ou fonctionnel mais les corrélats entre anomalies et symptômes cliniques concernent le plus souvent les anomalies fonctionnelles. C'est pourquoi dans cette étude, nous ne nous intéressons qu'aux anomalies fonctionnelles. Ces dernières se déclinent en deux catégories : les anomalies d'activité et les anomalies de connectivité.

### 2.1. Anomalies de perfusion cérébrale

Dans la dépression majeure, on admet classiquement que le trouble s'accompagne d'une hypoperfusion du cortex préfrontal (PFC) gauche (particulièrement au niveau du DLPFC gauche ou DLPFCg), et d'une hyperperfusion des régions limbiques et du PFC droit (au niveau du DLPFC droit) (anomalies détaillées en FIGURE 1). Le DLPFCg et le DLPFC droit jouant respectivement un rôle important dans l'établissement des sentiments positifs et négatifs, et les régions limbiques étant impliquées dans le traitement de l'information à caractère émotionnel, il semblerait que ce déséquilibre de perfusion soit lié à l'altération des processus émotionnels (humeur dépressive et

anhédonie) et cognitifs (ralentissement psycho-moteur) observés chez le sujet dépressif (Paillère et al. 2010 ; Wessa et al., 2015).

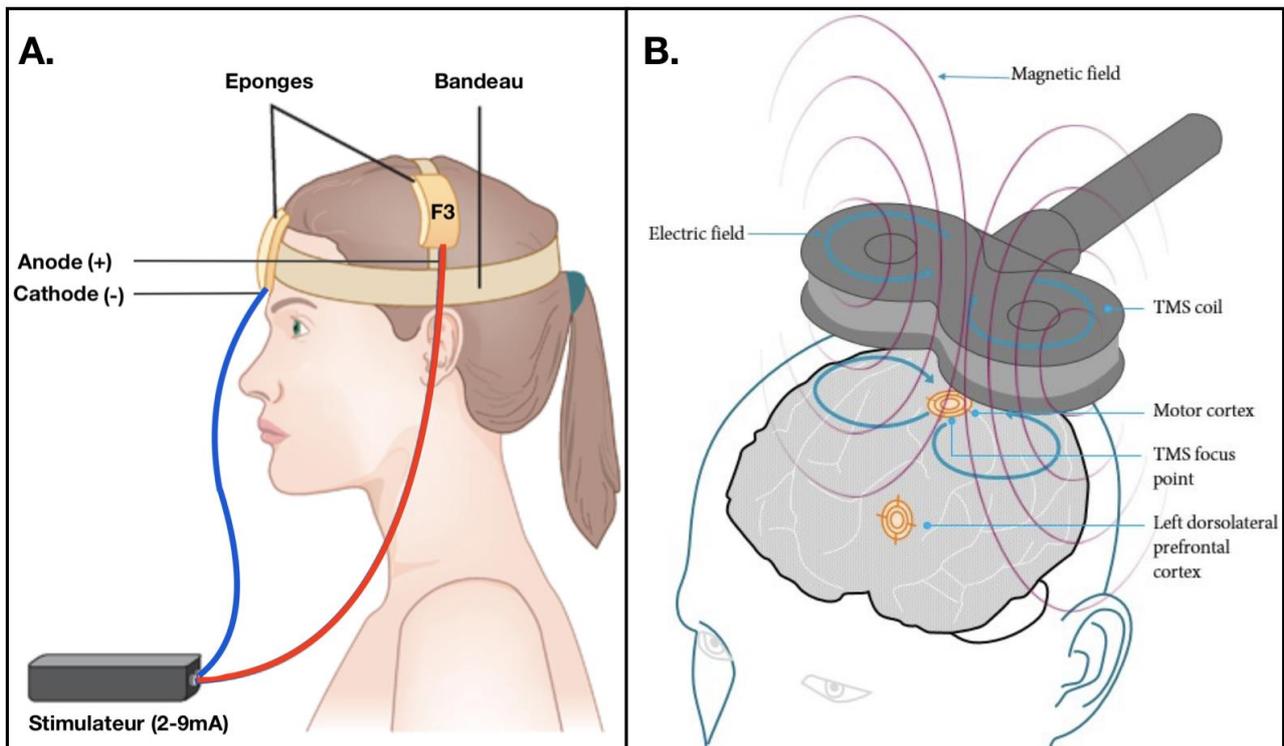
Généralement, les études font mention d'une « étiologie fronto-lobique » de la dépression (Fonseka et al., 2018). Cependant, il y aurait en fait une trentaine de régions anormales dans la pathologie (Yu et al. 2018 ; dont le striatum ventral, impliqué dans la motivation entre autres) et on constate que selon les études, les patients, et le type de dépression, les anomalies cérébrales diffèrent (en termes de nature et de localisation) et complexifient la définition de la physiopathologie de la dépression (Paus et al., 1997 ; Pandya et al., 2012 ; Drysdale et al., 2017). Une manière de mieux comprendre ces anomalies est l'étude de la connectivité fonctionnelle.

## 2.2. Anomalies de connectivité fonctionnelle

Dans le cerveau, des régions anatomiquement distinctes peuvent avoir une activité simultanée : c'est la connectivité fonctionnelle (CF). Une région peut donc avoir une influence sur une (ou plusieurs) autre(s) et montre ainsi qu'une anomalie a priori isolée, peut perturber tout un réseau de structures cérébrales, liées anatomiquement, ou pas. Dans la dépression, on distingue les anomalies de CF selon deux catégories : les anomalies au sein d'un réseau fonctionnel et les anomalies entre les réseaux fonctionnels. Parmi les anomalies intra-réseau mise en évidence en état de repos, on peut citer l'hypoconnectivité au sein du réseau fronto-pariétal qui comprend des régions impliquées dans la régulation des émotions (comme le DLPFC) et le contrôle de l'attention (comme le cortex pariétal postérieur), et l'hyperconnectivité du réseau mode par défaut (DMN), actif lorsque le cerveau est au repos ou lorsqu'un individu est focalisé sur lui-même (comprenant le PFC médian, le cortex cingulaire postérieur, le préconçus et le lobule pariétal inférieur). D'autre part, les anomalies inter-réseaux comprennent une hypoconnectivité entre le réseau fronto-pariétal et certaines régions responsables de l'orientation de l'attention (appartenant au réseau d'attention dorsal et au DMN), une hypoconnectivité cortico-lobique lié au ralentissement cognitif associé à la dépression et enfin, une hyperconnectivité dans le DMN et le DLPFCg causant une altération dans la régulation de l'attention et des émotions (Kaiser et al. 2015 ; Gudayol-Ferré et al. 2015).

## 2.3. Techniques d'imagerie utilisées dans l'étude des anomalies fonctionnelles

Aujourd'hui, la mesure des variations de perfusion est possible grâce à l'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et particulièrement grâce aux contrastes BOLD (dont le signal dépend du niveau d'oxygénation) et ASL (signal basé sur le marquage des protons du sang qui permettent respectivement la mesure relative et absolue du débit sanguin cérébral régional (rCBF)). Physiologiquement, on admet que les variations d'activité cérébrales s'accompagnent de modifications du débit sanguin cérébral régional (rCBF) et de la consommation d'oxygène. C'est pourquoi la mesure du rCBF permet de mesurer (indirectement) les variations d'activité cérébrale. L'imagerie est donc un outil précieux dans l'étude des anomalies fonctionnelles afin d'identifier des biomarqueurs et de pour définir des cibles dans le traitement de pathologies telles que la dépression.



**FIGURE 2 : Représentation de deux techniques de neuromodulation : rTMS (A) et tDCS (B).**

(A) Dans la bobine de rTMS va circuler un champ électrique qui va induire un champ magnétique à la surface du scalp. Ce champ magnétique va à son tour induire un courant électrique dans les tissus sous-jacents à la bobine (dont le cortex). (B) La tDCS consiste en une stimulation électrique directe de faible intensité grâce à un stimulateur relié à deux électrodes de polarité différente (anode + et cathode -). Pour faire tenir les électrodes, on place un bandeau élastique. Les éponges servent quant à elles à limiter les risques de brûlure du scalp. En rTMS comme en tDCS, on stimule classiquement le cortex préfrontal dorsolatéral gauche correspondant également au point F3. (rTMS : stimulation transcrânienne magnétique répétitive ; tDCS : stimulation transcrânienne à courant direct). Figures adaptées des articles « 30 minutes of tDCS better than 20 minutes in patients with unipolar depression » et « Transcranial magnetic stimulation (TMS) for depression – Review of the evidence » et disponibles en ligne (voir références).

## 2.4 Efficacité des traitements pharmacologiques sur les anomalies cérébrales

Dans le traitement de la dépression, la première ligne de traitement comprend la psychothérapie (particulièrement la thérapie cognitivo-comportementale) et le traitement pharmacologique (inhibiteur de la recapture des monoamines). Leurs effets sur les anomalies cérébrales ont aussi été investigués et il en résulte que la thérapie et le traitement pharmacologique semblent avoir un effet de normalisation des anomalies (Wessa et al. 2015).

Plus précisément, les traitements vont agir sur le DMN (hyper-actif), l'activité limbique, la connectivité cortico-limbique, et particulièrement sur la connectivité du cortex cingulaire antérieur subgénual en normalisant son hyper-connectivité. La normalisation de l'activité limbique est corrélée à la diminution des symptômes cliniques. En revanche, aucune corrélation entre l'amélioration des anomalies du DMN et les symptômes cliniques. De plus, la normalisation du DMN n'est pas complète et des altérations frontales persistent après les traitements (Gudayol-Ferré et al. 2015).

## 3. Dépression résistante et neuromodulation

Bien que les traitements pharmacologiques par antidépresseurs aient montré leur efficacité clinique et biologique (Sinyor et al., 2010 ; Wessa et al., 2015), ils se révèlent insuffisants pour environ un tiers des patients (qualifiés de non répondeurs ou de répondeurs partiels) qui évoluent vers une forme résistante de la pathologie, soit l'échec d'au moins deux essais successifs de traitement par antidépresseurs bien conduits en termes de dose et de durée (Sinyor et al., 2010 ; Holtzmann et al., 2016).

### 3.1. Place de la neuromodulation dans le traitement de la dépression résistante

La résistance aux traitements médicamenteux et la mise en évidence des anomalies fonctionnelles souligne l'importance d'une action directe et ciblée dans le traitement de la dépression. C'est pourquoi, la stratégie thérapeutique de la dépression résistante (DR) est actuellement axée vers la neuromodulation dont le principe est de modifier l'activité nerveuse d'une région cérébrale spécifique, par application d'un stimulus (électrique ou magnétique) sur ce site.

Il existe un certain nombre de techniques d'électrostimulation utilisées dans le cadre du traitement de la dépression résistante mais dans cette étude, nous nous intéressons à la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) et la stimulation transcrânienne magnétique répétitive (rTMS), FIGURE 2.

La tDCS est une technique non invasive et très peu coûteuse, compte tenu de la simplicité de son dispositif (FIGURE 2A). Le principe de la technique est d'administrer un courant de faible amplitude à travers deux électrodes positionnées sur le scalp : une anode, dont l'effet est excitateur et une cathode dont l'effet est inhibiteur de l'activité du cortex sous-jacent (Meron et al., 2015). Contrairement à d'autres techniques de neuromodulation, la tDCS ne déclenche pas directement de potentiels d'action dans les neurones mais change l'excitabilité du tissu dans sa globalité pour une région donnée grâce



à la polarité de l'électrode (Priori et al., 2009). Effectivement, l'anode (électrode positive) rend les neurones sous-jacents hypo-polarisés et donc hyperexcitables et inversement pour le tissu recouvert par la cathode (électrode négative). Néanmoins, la stimulation est assez diffuse, ce qui ne semble pas permettre une action optimale.

### 3.2. La stimulation transcrânienne magnétique répétitive (rTMS)

La rTMS est une autre alternative thérapeutique pour les patients en dépression résistante (FIGURE 2B). Il s'agit d'un outil thérapeutique non-invasif et assez simple à mettre en œuvre qui peut être utilisé dans le traitement de la dépression, mais aussi dans le traitement des hallucinations auditives chez le sujet schizophrène (Paillère-Martinot et al., 2017), les acouphènes (Kreuzer et al., 2017) ou encore la douleur neuropathique (Nardone et al., 2017).

Son mécanisme d'action repose sur le principe d'induction mutuelle de deux circuits magnétiques, décrit par Faraday au début du XIXème. Concrètement, cela consiste en l'application de variations rapides d'un flux magnétique grâce à une bobine de cuivre placée au-dessus du scalp du sujet. Le courant magnétique induit par la bobine va induire un courant électrique dans les tissus sous-jacents, dont le cortex cérébral. La stimulation va permettre de moduler l'activité des neurones sous-jacents à une profondeur de 1,5 à 4 cm selon l'intensité de stimulation (Speer et al., 2000). La précision de la zone de stimulation est principalement influencée par la bobine de stimulation alors que la nature de l'effet sera définie par la fréquence de stimulation. En effet, notons qu'une bobine en huit permettra de restreindre davantage la stimulation à une région par rapport à une bobine classique.

Pour obtenir un effet excitateur, la fréquence de stimulation doit être élevée, soit entre 10 et 20 Hz afin d'exciter les cellules pyramidales du cortex. Si la fréquence de stimulation est basse (1 Hz) on observe alors un effet inhibiteur de la région stimulée dû à l'excitation des interneurons du cortex (Speer et al., 2000). Jusqu'à présent, l'efficacité de la rTMS dans le traitement de la dépression a largement et principalement été démontrée en ciblant le DLPFCg qui, pour rappel, montre généralement une hypoperfusion en imagerie chez le sujet en DR (Pandya et al., 2012 ; Richieri et al., 2017). Cependant, même si on estime que le taux de réponse de la rTMS à environ 50 %, son taux de rémission avoisine les 30% (Fitzgerald et al., 2011), ce qui suggère que la technique n'a pas encore exploité tout son potentiel thérapeutique. De fait, compte tenu de l'hétérogénéité des anomalies cérébrales associées à la dépression, il semble nécessaire d'évaluer la perfusion (rCBF) et la connectivité de base avant l'administration de tout traitement.

Ainsi, nous avons supposé que l'effet d'un traitement par rTMS personnalisée à l'ensemble du cortex pathologique, serait supérieur à une stimulation en un point unique et standard : le DLPFCg (rTMS classique et tDCS) chez des sujets en dépression résistante. Pour vérifier cette hypothèse nous avons comparé les effets cliniques (évolution de la symptomatologie) et les effets biologiques (évolution des anomalies cérébrales) de trois traitements : la rTMS classique, la rTMS personnalisée et la tDCS.



La rTMS classique et la tDCS ont été administrées au niveau du DLPFCg (stimulation excitatrice), approximativement localisé au point F3 (repère utilisé en électro-encéphalographie). Notons que dans le cadre de cette étude, la tDCS a été choisi pour sa simplicité d'utilisation et son faible coût de mise en œuvre. Le principe de la rTMS personnalisée réside en l'adaptation du traitement pour chacun des sujets. Autrement dit, l'objectif était de stimuler les régions préalablement identifiées comme étant anormales (grâce aux IRM pré-traitement). En rTMS personnalisée, deux paramètres sont donc adaptés à chaque patient : la localisation et l'intensité de la stimulation (excitatrice ou inhibitrice). Dans cette étude croisée à trois bras, chaque sujet a reçu les trois types de traitement. Les effets cliniques ont été mesurés à l'aide d'échelles d'évaluations cliniques qui ont permis de distinguer les sujets en rémission des sujets sans rémission. Pour estimer les effets biologiques des stimulations, nous avons évalué les variations de rCBF (imagerie ASL) et l'état de la connectivité fonctionnelle du DLPFCg (imagerie BOLD) avant et après chaque traitement. Enfin, pour obtenir une stimulation plus précise et la possibilité de personnaliser le protocole à plusieurs cibles par séance, les thérapies de rTMS ont été administrées par un robot associé à un système de neuro-navigation.

---

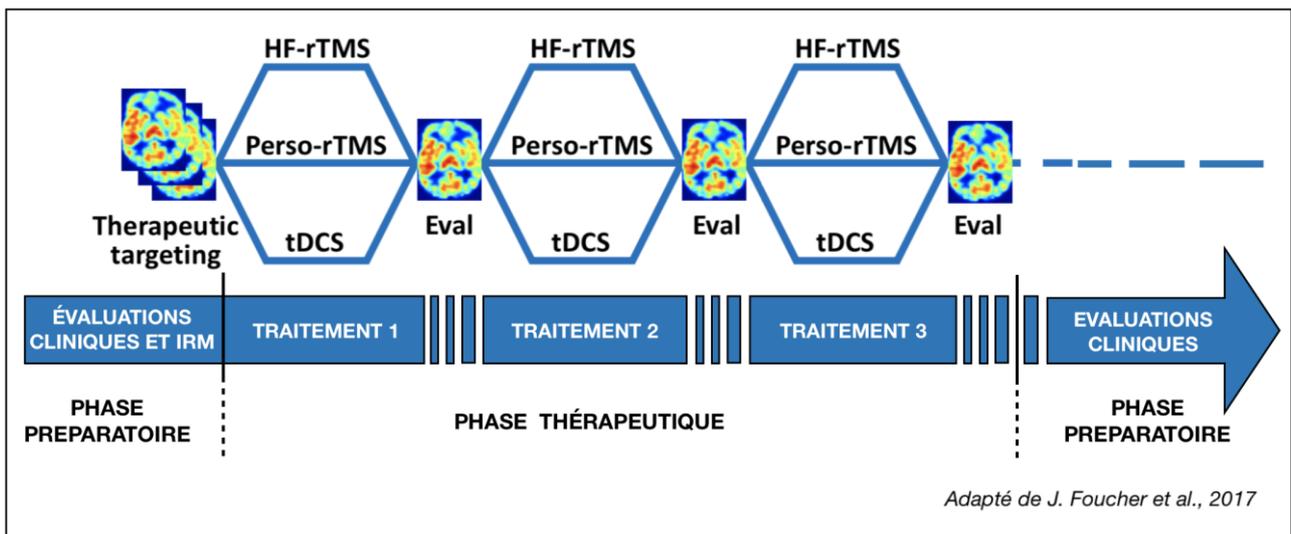
## MATERIEL ET METHODES

---

### 1. Population étudiée et critères d'inclusion à l'étude

Dans cette étude, deux groupes de participants ont été inclus par les psychiatres du Centre de neuroModulation Non-Invasive de Strasbourg (CEMNIS) : 16 patients souffrants d'un épisode de dépression majeure et 35 sujets témoins (sains).

Le recrutement des sujets dépressifs s'est fait en collaboration avec les services de psychiatrie des hôpitaux de la région Grand Est qui ont orienté certains de leurs patients vers le CEMNIS. Pour être candidat à l'étude, les sujets devaient être âgés de 18 à 75 ans, présenter une symptomatologie caractéristique d'un épisode de dépression majeure selon les critères du DSM-IV (révisé) et avoir un traitement stable depuis au moins six semaines. Enfin l'un des critères essentiels était d'avoir des sujets dont la dépression était résistante. En d'autres termes les sujets recrutés pour l'étude souffraient de dépression depuis plus de deux mois et n'ont pas répondu (ou que partiellement) à un premier traitement antidépresseur et/ou thymorégulateur bien conduit en termes de dose et de durée (au moins six semaines). Étaient exclues les personnes présentant des contre-indications à l'IRM, à la rTMS ou à la tDCS. Ainsi, les individus ayant des corps ferromagnétiques non retirables type pacemaker ou implants cochléaires n'étaient pas admis, de même que les sujets souffrants d'une pathologie somatique graves ou non stabilisée et que les femmes enceintes.



**FIGURE 3 : Représentation simplifiée du plan expérimental.** La phase préparatoire comprenait les IRM préparatoires et la détermination des cibles thérapeutiques ainsi que les évaluations cliniques et cognitives. La phase thérapeutique incluait les 3 traitements dont l'ordre était randomisé. La phase de suivi thérapeutique a complété les mesures effectuées sur les patients en évaluant les symptômes cliniques et cognitifs, pas d'imagerie durant cette dernière phase.

Les sujets sains ont eu un entretien avec les psychiatres du CEMNIS afin de confirmer l'absence de tout antécédent neurologique ou psychiatrique (y compris d'un parent au premier degré), l'absence de contre-indications à l'IRM et la latéralité des sujets (droite).

## 2. Plan expérimental

L'étude a été construite de sorte que chaque sujet soit inclus pour une durée de 26 semaines par sujet, incluant une phase préparatoire (4 semaines), une phase thérapeutique (6 semaines) et une phase de suivi sur trois mois (FIGURE 3).

**PHASE PRÉPARATOIRE.** L'objectif de la phase préparatoire était de procéder à l'évaluation clinique, cognitive et biologique des sujets. La sévérité des symptômes de la dépression a été estimée grâce à plusieurs outils dont l'échelle d'hétéro-évaluation rapide d'inventaire de la symptomatologie dépressive à 16 items (QIDS 16 ; Rush et al., 2003). L'anxiété a été évaluée avec l'échelle de Covi (Lipman et Covi, 1976) et le retentissement fonctionnel sur la sphère socio-professionnelle a été mesuré grâce à l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF ; DSM-IV, APA, 1994). Tous les sujets ont subi une évaluation de leur quotient intellectuel avec la fNART, entre autres.

A l'issue de la visite d'inclusion, les sujets ont également reçu un actimètre (Vivago®) permettant aux investigateurs d'avoir accès à une mesure objective de leur activité (initiation et rythme nyctéméral). Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Est IV et tous les sujets ont fourni un consentement éclairé pour la participation à cette étude. Enfin, l'évaluation biologique des patients a consisté en trois sessions par imagerie à résonance magnétique (IRM), comprenant d'une part des séquences d'IRM anatomique pour vérifier l'absence de toute anomalie cliniquement significative (telle qu'une tumeur ou un anévrisme, par exemple) et des séquences d'IRMf d'autre part, pour identifier les anomalies cérébrales de perfusion. L'IRMf a également permis à l'investigateur non aveugle d'identifier les cibles à stimuler en protocole de rTMS personnalisé pour chacun des sujets (étape décrite ultérieurement).

**PHASE THÉRAPEUTIQUE.** Cette étape correspond à la période de stimulation pendant laquelle chacun des sujets reçoit les trois traitements de façon consécutive. L'ordre des trois traitements a été randomisé en fonction du numéro d'entrée dans l'étude (étude randomisée croisée à trois bras). La randomisation croisée permet d'équilibrer les ordres possibles de passation (six au total) au sein de la population de sujets. Chaque session de stimulation comprend vingt séances réparties sur deux semaines, du lundi au vendredi (soit 2x/jour pendant 2x5 jours ouvrés). Avant et après chaque traitement, chaque sujet est évalué cliniquement (à l'aide d'échelles) et biologiquement (IRM d'évaluation). Ces évaluations permettent de comparer les effets des traitements et de distinguer les sujets en rémission (score de QIDS-16 < 6) des sujets sans rémission (score QIDS-16 ≥ 6).



**PHASE DE SUIVI POST-TRAITEMENT.** Une visite mensuelle pendant 3 mois après la fin des stimulations a été prévue pour chaque patient afin d'évaluer l'évolution de la pathologie et les effets à long terme des traitements. Ce suivi permet également de planifier d'éventuelles séances de stimulation supplémentaires.

Enfin, notons que le design de cette étude est en simple aveugle car seuls les évaluateurs sont en aveugle (psychiatre, neuropsychologue). Les patients, le personnel soignant, le chargé d'analyse d'images ainsi que l'investigateur principal ne peuvent pas être en aveugle sur cette étude pour des raisons pratiques : l'investigateur principal planifie les séances de rTMS (définit les cibles et les paramètres de stimulations), le personnel gère le robot (ou positionne les électrodes pour la tDCS), le chargé d'analyse évalue l'effet de chaque traitement et le patient perçoit le dispositif de chacun des traitements (les électrodes pour la tDCS, le robot immobile sur un point unique pour la rTMS classique et le robot se déplaçant au-dessus du scalp pour le traitement personnalisé).

### 3. Données d'imagerie cérébrale

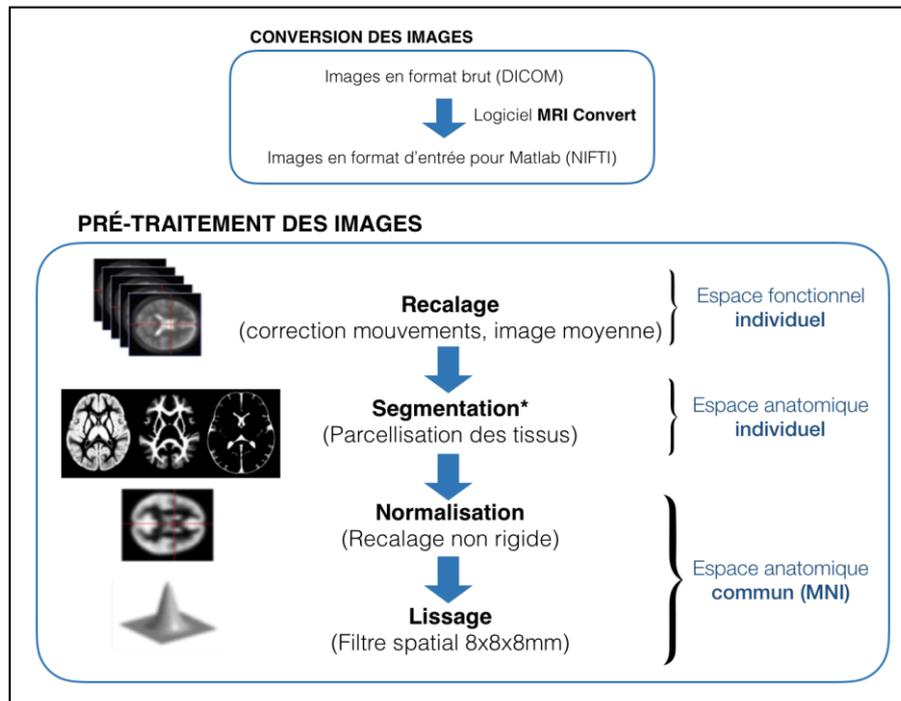
#### 3.1. Paramètres d'acquisition

Les données d'imagerie ont été acquises avec l'imager 3-Tesla SIEMENS VERIO (Siemens, Erlangen, Allemagne) de la plateforme d'imagerie in vivo à Strasbourg (Laboratoire ICube, Université de Strasbourg), dotée d'une antenne à 32 canaux pour l'imagerie de la tête et du cou. Les sessions d'IRMs comprenaient toutes une partie d'imagerie anatomique et une partie d'IRMf.

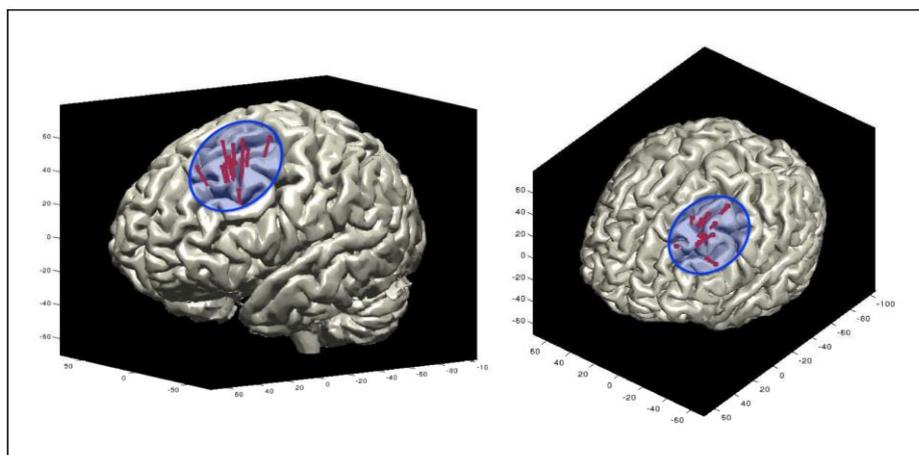
L'acquisition des images anatomiques a été effectuée selon les paramètres suivant : TR = 2400ms ; TE = 2,31ms ; nombre de coupes = 228 ; épaisseur de coupe = 0,8mm ; taille du voxel = 0,8x0,8x0,8mm. La durée d'acquisition était de 7min40s et permettait d'accéder à un volume cérébral pondéré en T1. Afin de mesurer la perfusion (rCBF) et la connectivité basale du cerveau des sujets, l'acquisition des images fonctionnelles a été faite lorsque le sujet se trouvait en état de repos (les yeux fermés, sans dormir). Les paramètres d'acquisition de ces images ASL/BOLD étaient : TR = 3000ms ; TE = 21ms ; TI1 = 600ms ; TI2 = 1325ms ; angle de bascule = 90° ; nombre de coupes = 28 ; épaisseur de coupe = 4mm ; taille du voxel = 4x4x4mm. La durée d'acquisition était de 15min20s et fournissait 305 volumes. A l'issue de cette acquisition, la séquence fournissait également une image correspondant aux mesures de débit sanguin cérébral dans tout le cerveau.

#### 3.2. Pré-traitements des images

Avant toute modification des images, il faut faire une opération de transformation des fichiers (du format brut de l'imager (DICOM) au format d'entrée de Matlab : Nifti). À l'exception de cette transformation des images, réalisée avec le logiciel MRI Convert (Lewis Center of Neuroimaging, University of Oregon, USA), l'ensemble des pré-traitements ont été opérés sous Matlab12 (The



**FIGURE 4 : Représentation des différentes étapes de pré-traitement des images.** Après une opération de transformation des fichiers, il y a quatre grandes étapes du pré-traitement des images. Ce dernier permet dans un premier temps de replacer les images dans un espace fonctionnel individuel (recalage), puis dans un espace anatomique individuel (segmentation) et enfin, dans un espace anatomique commun de sorte à pouvoir comparer plusieurs sujets entre eux. (\*la segmentation ne concerne que les images anatomiques).



**FIGURE 5 : Représentation de la région d'intérêt pour l'analyse de la connectivité fonctionnelle.** Les épingles rouges correspondent aux points réellement stimulés en rTMS classique et tDCS (point placé a priori sur le DLPFCg à l'aide du point F3). On remarque que les points de stimulation sont assez dispersés. C'est pourquoi l'analyse de la connectivité fonctionnelle a été faite à partir d'une région d'intérêt légèrement étendue et non pas à partir des coordonnées standard du DLPFC gauche.

MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, US) avec l'outil Statistical Parametric Map 12 (SPM, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College, UCL, London, UK) et SnPM13 (<http://warwick.ac.uk/snpm>, University College, Warwick, UK).

Les quatre étapes (détaillées ci-après) de notre pré-traitement d'images ont permis d'ajuster les images afin de les analyser et de les comparer (FIGURE 4). Précisons que pour l'analyse de la connectivité fonctionnelle (CF) du DLPFCg, une étape de pré-traitement supplémentaire a été nécessaire. En effet, grâce à un programme informatique que nous avons développé (implémenté sous Matlab), nous avons délimité le DLPFCg comme étant la zone comprenant les coordonnées du point F3 (correspondant a priori au DLPFCg) pour chacun des sujets (FIGURE 5).

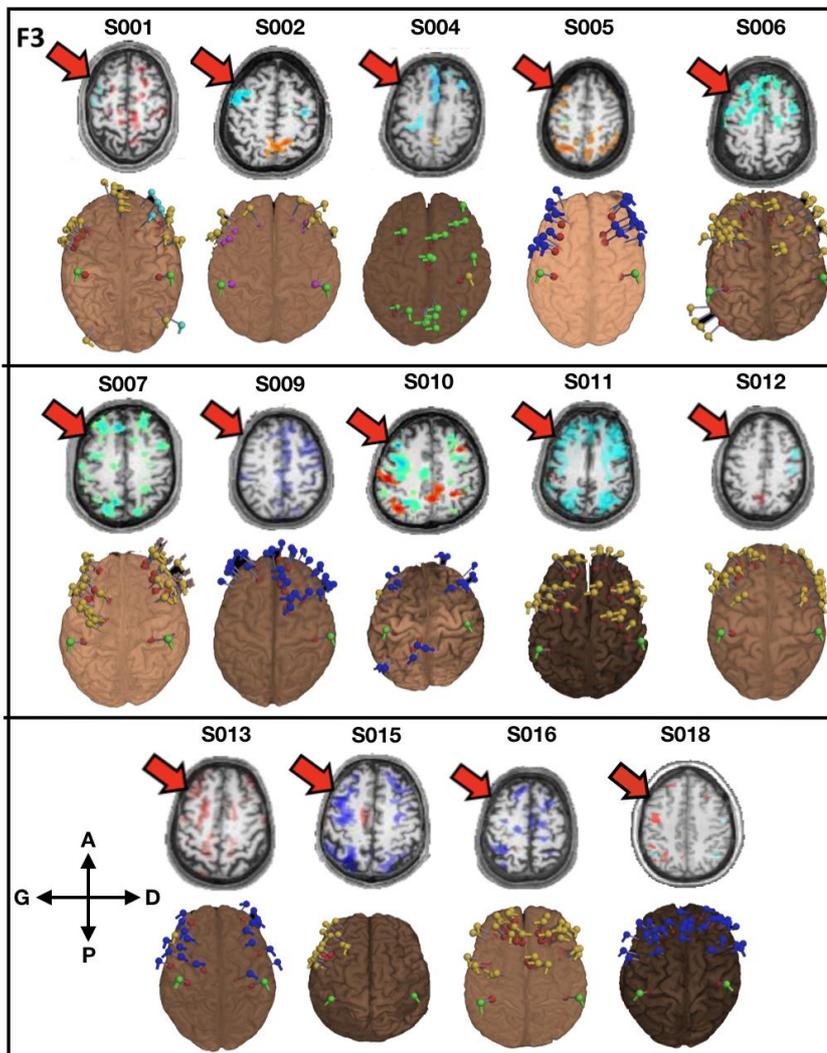
**Recalage.** À cause de la respiration, des battements cardiaques et du temps d'acquisition, le sujet va bouger dans l'IRM, ce qui peut causer des artéfacts sur l'image, d'où la nécessité de corriger les mouvements. Le logiciel SPM va alors calculer les décalages spatiaux entre les images à partir d'une image de référence avant de les réaligner (translations, rotations et dilatations linéaires dans les trois directions de l'espace). Ainsi, un voxel donné correspond à la même position spatiale sur toutes les images de la séquence. Cette étape permet également de générer une image moyenne représentative de toutes les autres. Pour chaque sujet et chaque évaluation, le recalage a été fait sur les 300 premières images d'IMRf en état de repos. À l'issue du recalage, on obtient une image par session d'IRM et par sujet. Cette image moyenne est nécessaire à l'étape de normalisation.

**Segmentation.** Cette étape consiste en la parcellisation des tissus en cinq classes (substance grise, substance blanche, liquide céphalo-rachidien, méninges et os de crâne) de sorte à pouvoir analyser un seul type de tissus. Pour le logiciel, il s'agit d'établir des cartes de probabilité, une par tissus. Autrement dit, SPM calcule la probabilité de la nature du tissu en chaque voxel. Cette étape est indispensable à la normalisation des images anatomiques. D'autre part, rappelons que dans cette étude, on mesure aussi le débit sanguin cérébral au cours des traitements. Or les variations de CBF ne sont attendues que dans la substance grise. La segmentation est donc nécessaire pour s'assurer de ne traiter que les volumes de substance grise.

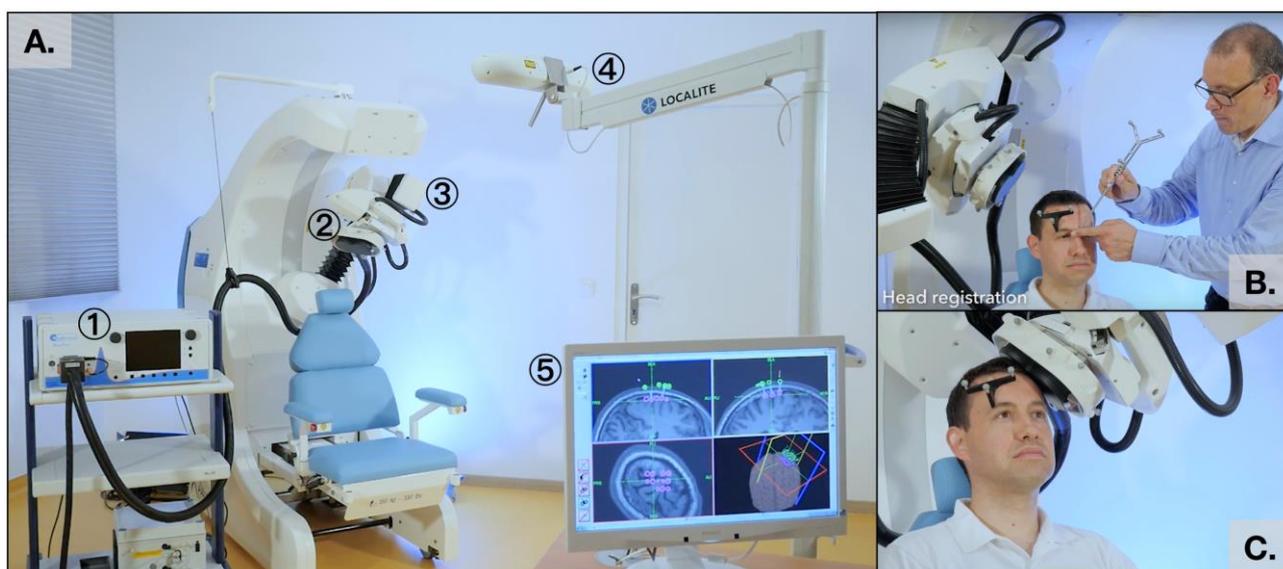
**Normalisation.** Cette étape permet de replacer les images fonctionnelles de tous les sujets dans un espace commun de référence anatomique. Ici les images ont été normalisées dans l'espace de Talairach. Il s'agit d'une étape cruciale car elle rend possible la comparaison inter-sujets.

**Lissage.** Enfin, la dernière étape du pré-traitement est le lissage des images. Il s'agit d'appliquer un filtre spatial gaussien 3D de 8x8x8 mm. Cela induit une dégradation de la résolution de l'image, mais surtout une amélioration du recalage et du rapport signal/bruit des images.

Les pré-traitements permettent ainsi la comparaison de l'état de perfusion et de connectivité entre les traitements et les groupes.



**FIGURE 6 :** Représentation des cibles planifiées pour la rTMS personnalisée, en fonction de la carte de conjonction de chaque patient. Pour chaque patient, les images du haut correspondent aux cartes de conjonction (ASL pure et ASL/BOLD en SPM et SnPM) témoignant des anomalies. Les images du bas représentent les cibles déterminées par l'investigateur. Les épingles vertes pointent le cortex moteur (sauf pour S004) stimulé pour accéder à la valeur du potentiel évoqué moteur (PEM) permettant de définir le seuil de stimulation (% du seuil moteur). On voit que les cibles sont principalement localisées sur le cortex préfrontal. On retrouve le point F3 parmi les cibles des patients (illustré en jaune chez S013 et fléché en rouge sur les cartes de perfusion). Hypo-perfusion F3 : sujets 1, 2, 6, 7, 10, 11 et 15 ; Normo-perfusion F3 : sujets 4, 9, 12, 16 et 18 ; Hyper-perfusion F3 : sujets 5 et 13.



**FIGURE 7 :** Dispositif robotisé pour la stimulation rTMS du CEMNIS. (A) Le dispositif complet comprenant le stimulateur (1), la bobine de stimulation (2) montée sur le bras robotisé (3), la caméra infrarouge (4) du système de neuronavigation et son outil informatique sur écran (5). (B) Illustration de l'étape de recalage du crâne à l'aide d'un pointeur placé sur un repère anatomique du sujet. (C) Stimulation en cours avec la bobine placée au-dessus du scalp. On y voit les réflecteurs infrarouges sur la bobine et sur le tracker placé sur le front du patient. (Images issues de la vidéo de présentation du robot par Axilum robotics)

### 3.3. Détermination des cibles de rTMS personnalisée

La détermination des cibles consistait en l'identification des régions présentant des anomalies de perfusion. Cette étape était basée sur l'analyse des séquences ASL pure et ASL/BOLD (issues des trois IRMs préparatoires). Concrètement, pour chaque sujet, un des investigateurs a comparé les cartes d'activation des trois sessions d'IRM préparatoires à celles des sujets témoins. Pour chaque type de séquence (ASL ou ASL/BOLD) une carte de conjonction a été calculée pour regrouper les anomalies présentes sur les cartes paramétriques (créées sous SPM) et non paramétriques (créées avec l'outil Statistical non Parametric Map, SnPM).

Ensuite, à partir de ces cartes, une autre carte de conjonction a permis de regrouper les anomalies présentes sur les cartes des deux types de séquences d'imagerie. Cette dernière carte a révélé les anomalies significatives (0,005) de chaque sujet. Enfin, pour être déterminées comme cibles, les régions en question devaient aussi être localisées dans la substance grise et atteignables par la stimulation (moins de 3cm de profondeur corticale). Pour chaque patient, une quinzaine de cibles ont été déterminées (FIGURE 6).

## 4. Protocole de stimulation

Rappelons que chaque thérapie correspond à une session de 20 séances de stimulations à raison de 2 séances par jour (pendant les 5 jours ouvrés). Aussi, quel que soit le traitement, la cible (ou les cibles en rTMS personnalisée) thérapeutique est déterminée avant le début d'une session et elle reste identique pour toutes les séances de cette même session.

### 4.1. En thérapie rTMS

Le stimulateur MAGVENTURE R30® (MagVenture, Farum, Danemark) a été utilisé pour les sessions thérapeutiques de rTMS (FIGURE 7, (1)). Ce dernier était équipé d'une bobine en huit refroidie par eau et permettait une profondeur de stimulation de 3,5 cm au maximum.

#### 4.1.1. rTMS classique

La cible de stimulation était la région habituellement traitée dans la dépression : le DLPFC gauche. Les paramètres de stimulation étaient les suivants : 75 trains de stimulations pour 3000 pulsations au total (40 par train de pulsations) administrées à une intensité de 180% du seuil moteur actif et à une fréquence de 10 Hz pour induire un effet excitateur. Les trains de pulsations duraient 4 secondes et étaient espacés de 26 secondes. La durée d'une séance était de 37 minutes 30 secondes et les séances journalières étaient espacées d'une heure au minimum.

#### 4.1.2. rTMS personnalisée

En traitement personnalisé, la stimulation était répartie de manière homogène sur les régions cibles (une quinzaine) déterminées par l'investigateur principal avant la session de stimulation.



La fréquence de stimulation était soit de 10 Hz (effet excitateur), soit de 1 Hz (effet inhibiteur). Lorsque la fréquence était de 10 Hz, les paramètres de stimulation étaient identiques à ceux de la stimulation classique. Chaque cible était stimulée au cours de 5 trains de pulsation. Enfin, comme les structures à stimuler sont impliquées dans les processus émotionnels, et qu'une pré-stimulation du cortex améliore les effets de la stimulation (Fitzgerald et al. 2011), les sujets regardaient un film émotionnel pendant la stimulation personnalisée afin d'optimiser la stimulation sur un réseau pré-activé par la tâche cognitive.

#### 4.2. En thérapie tDCS

La stimulation a été administrée à l'aide de l'appareil Magstim DC+® (Magstim Company, Whitland, UK) fonctionnant sur batterie et comprenant deux électrodes de 35cm<sup>2</sup> entourées d'éponges humides pour éviter un sur-échauffement de la zone cutanée en contact avec l'électrode. Un bandeau élastique non conducteur servait de maintien aux électrodes. La cathode était positionnée en regard du point F3 (correspondant approximativement au DLFPCg) et l'anode disposée sur le bras ou l'épaule droite pour éviter tout effet inhibiteur. Chaque session de stimulation durait 20 min à une intensité électrique de 2mA et les deux séances journalières étaient espacées de 30 minutes, au minimum.

### 5. Positionnement de la bobine : une action robotisée pour un traitement optimisé

Pour pallier les limites de précision et de régularité des dispositifs classiques de maintien de la bobine (porte-sonde standard), la stimulation par rTMS a été robotisée (Axilum Robotics ®, Strasbourg, France) et couplée à un système de neuronavigation (logiciel Localite®, Localite, Bohn, Allemagne). En pratique, des réflecteurs infrarouges sont mis en place.

Ces derniers se situent autour de la bobine et sur un tracker que l'on fixe sur le front du sujet (FIGURE 7C), ils permettent au système de navigation de guider le robot vers sa cible de stimulation. Ensuite, on pointe des repères anatomiques sur le sujet (nasion,inion et les tragus ; ces points ne changent pas pour un même sujet) de sorte à recalibrer les images anatomiques avec la position du sujet (FIGURE 7B). Pour la session de rTMS personnalisée, ces réflecteurs associés au robot permettent de stimuler plusieurs régions pour traiter l'ensemble du cortex pathologique d'une part et de s'adapter aux mouvements du patient d'autre part, afin de garantir la plus grande précision de stimulation possible. En rTMS classique, les mouvements du patient ne sont pas compensés pour mimer un traitement effectué avec un porte sonde classique.

### 6. Analyses statistiques des anomalies fonctionnelles

Pour analyser les valeurs du rCBF nous avons utilisé le logiciel logiciel R Studio 2012 (RStudio, Boston, USA), tandis que l'analyse des images a été faite sur Matlab.



Compte-tenu du nombre limité de sujet ( $n=14$ ), les analyses statistiques des images ont été effectuées à l'aide de tests non paramétriques : des tests de permutation. Ces derniers permettent d'explorer les données sans supposer une distribution théorique. Les tests de permutations ont tous été opérés sous Matlab, grâce à l'outil SnPM (Statistical non-Parametric Map).

Le principe général de l'analyse d'images sous SnPM comprend trois étapes : la spécification du modèle (choix du type de test de permutation), le calcul (permutations des voxels pour définir leur significativité) et l'inférence (établissement des cartes de contraste positives et négatives). Notons que, quelle que soit l'analyse réalisée, les paramètres statistiques des tests étaient les suivants : 10 000 permutations, p-valeur non corrigée fixée à 0,005 et taille des clusters supérieure ou égale à 300 voxels (taille minimale pour avoir une résolution d' $1\text{cm}^3$ ).

#### 6.1. Analyse de l'effet des traitements sur les anomalies fonctionnelles

Pour accéder à l'effet spécifique de chaque traitement, nous avons utilisé les images pré- et post-évaluation de chacun des traitements. Nous avons donc deux images par sujet à comparer, c'est pourquoi le test de permutation était un test d'échantillon apparié.

La première étape de cette analyse était d'accéder à l'effet global des stimulations. Pour cela, nous avons fait un test d'échantillon apparié pour comparer, pour chaque sujet, les différences de perfusion avant le début des stimulations versus après les trois traitements, et évaluer les variations de perfusion qui ressortaient à l'échelle de la population globale. A l'issue de cette analyse nous avons obtenu deux cartes de contrastes correspondantes aux effets positifs (gain de perfusion) et négatifs (diminution de perfusion) des stimulations.

Ensuite, nous avons fait des tests d'échantillon appariés pour comparer les différences de perfusion avant et après chaque traitement, ce qui nous a permis d'accéder à l'effet spécifique de chaque type de stimulation (rTMS classique, rTMS personnalisée et tDCS). Précisons que les analyses de l'effet spécifique des traitements ont été masquées par les cartes de contraste de l'effet global des stimulations. Masquer les résultats permet de diminuer le volume d'intérêt à analyser et augmenter la valeur de la statistique.

#### 6.2. En rémission vs. Sans rémission : Analyse des différences biologiques

Le but de cette analyse était de déterminer si l'effet des traitements étaient différents entre le groupe en rémission et le groupe sans rémission. Nous avons donc fait un test de comparaison de deux échantillons indépendants (les sujets en rémission d'une part, et les sujets sans rémission d'autre part), à partir des données post-traitement.

**TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population de patient de l'étude (n=14).**

	MOY. POPULATION GLOBALE (n=14)	MOY. SUJETS SANS RÉMISSION (n=8)	MOY. SUJETS EN RÉMISSION (n=6)
<b>ÂGE</b> (années)	56,14 ± 12,92 -	52,25 ± 15,61 -	61,33 ± 6,06 -
<b>SEXE</b>	42,86% Hommes ; 57,14% Femmes	62,5% Hommes ; 37,5% Femmes	16,67 Hommes ; 83,33% Femmes
<b>MANUALITÉ</b>	76,92% Droitiers ; 15,38% Gauchers ; 7,69% Ambidextres	87,5% Droitiers ; 12,5% Ambidextres	50% Droitiers ; 50% Gauchers
<b>NIVEAU D'ÉTUDE</b> (années post-bac)	1,64 ± 2,34 -	2,00 ± 1,41 -	1,17 ± 3,31 -
<b>SITUATION MARITALE</b>	71,43% Célibataires ; 28,57% Mariés	87,5% Célibataires ; 12,5% Mariés	50% Célibataires ; 50% Mariés
<b>ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE</b>	100% sans activité	100% sans activité	100% sans activité
<b>SCORE fNART</b>	106,16 ± 8,71 -	107,62 ± 8,79 -	104,22 ± 9,00 -
<b>TYPE DE DÉPRESSION</b>	50% Unipolaire ; 35,71% Bipolaire 14,29% Tb schizo-affectifs	75% Unipolaires ; 25% Bipolaires	16,67% Unipolaires ; 50% Bipolaires ; 33,33% Troubles schizo-affectifs
<b>DURÉE DE L'ÉPISODE</b> (années)	3,38 ± 2,02 -	3,75 ± 1,81 -	2,63 ± 2,50 -
<b>SCORE FAVA INITIAL</b>	6,58 ± 2,38 -	6,64 ± 2,69 -	6,50 ± 2,18 -
<b>SCORE INITIAL QIDS-16</b>	14,43 ± 3,61 -	15,13 ± 4,45 -	13,50 ± 2,07 -
<b>SCORE POST STIMULATION QIDS-16</b>	9,29 ± 6,19 **	13,88 ± 3,68 ***	3,17 ± 1,47
<b>PROFIL MÉTABOLIQUE</b> (DLPFCg)	50% Hypo ; 35,71% Normal ; 14,29% Hyper	62,5% Hypo ; 37,5% Normal ; 0% Hyper	33,33% Normal ; 33,33% Hypo ; 33,33% Hyper

Les chiffres sont détaillés pour la population globale (gauche), pour le groupe de sujets sans rémission (milieu) et pour les sujets appartenant au groupe en rémission. Le groupe sans rémission comprend les sujets non répondeurs et répondeurs partiels alors que le groupe en rémission ne comprend que les sujets en rémission (QIDS-16 < 6) à l'issue des traitements. (MOY. : moyenne ; Manualité testée à l'aide du questionnaire d'Edimbourg ; fNART : évaluation du quotient intellectuel ; FAVA : échelle d'évaluation de la résistance aux antidépresseurs ; QIDS-16 : l'échelle d'hétéro-évaluation rapide d'inventaire de la symptomatologie dépressive à 16 items ; DLPFCg : cortex préfrontal dorsolatéral gauche ; Comparaison des moyennes du groupe en rémission avec les moyennes de la population globale et du groupe sans rémission : - : différence non significative ; \*\*  $p < 0,005$  ; \*\*\* :  $p < 0,000025$ ).

### 6.3. Analyse des éventuelles prédispositions biologiques à la réponse

Enfin, cette dernière analyse nous a permis de savoir si les sujets en rémission avaient des prédispositions à la réponse biologique, en termes d'anomalies fonctionnelles (perfusion et CF). Nous avons alors fait un test de comparaison de deux échantillons indépendants, à partir des données précédentes des traitements.

### 6.4. Analyse des valeurs rCBF

Pour comparer les variations de rCBF entre les traitements et comme deux traitements sur trois consistent en la stimulation du DLPFCg, nous avons choisis de prendre en compte les variations de débit sanguin du DLPFCg. Grâce à un programme créée par le Dr J. Foucher et implémenté sous Matlab, nous avons pu extraire les variations de rCBF avant et après chaque traitement, à partir des images ASL/BOLD des sujets dépressifs ainsi que les valeurs moyennes de rCBF pour les sujets contrôles dans la région cible.

Nous avons d'abord comparé la moyenne rCBF des patients et celle des contrôles pour chaque condition (après chaque stimulation). Cette comparaison a été faite avec un test de Wilcoxon (équivalent non paramétrique du test de Student).

Une deuxième analyse a permis de comparer la moyenne de la différence de rCBF avant et après chaque traitement au sein de la population de patients (une valeur par traitement pour chaque sujet). L'analyse de ces valeurs a été faite grâce à une ANOVA à mesure répétées, comme les mesures de rCBF ont été acquises plusieurs fois chez le même sujet.

---

## RÉSULTATS

---

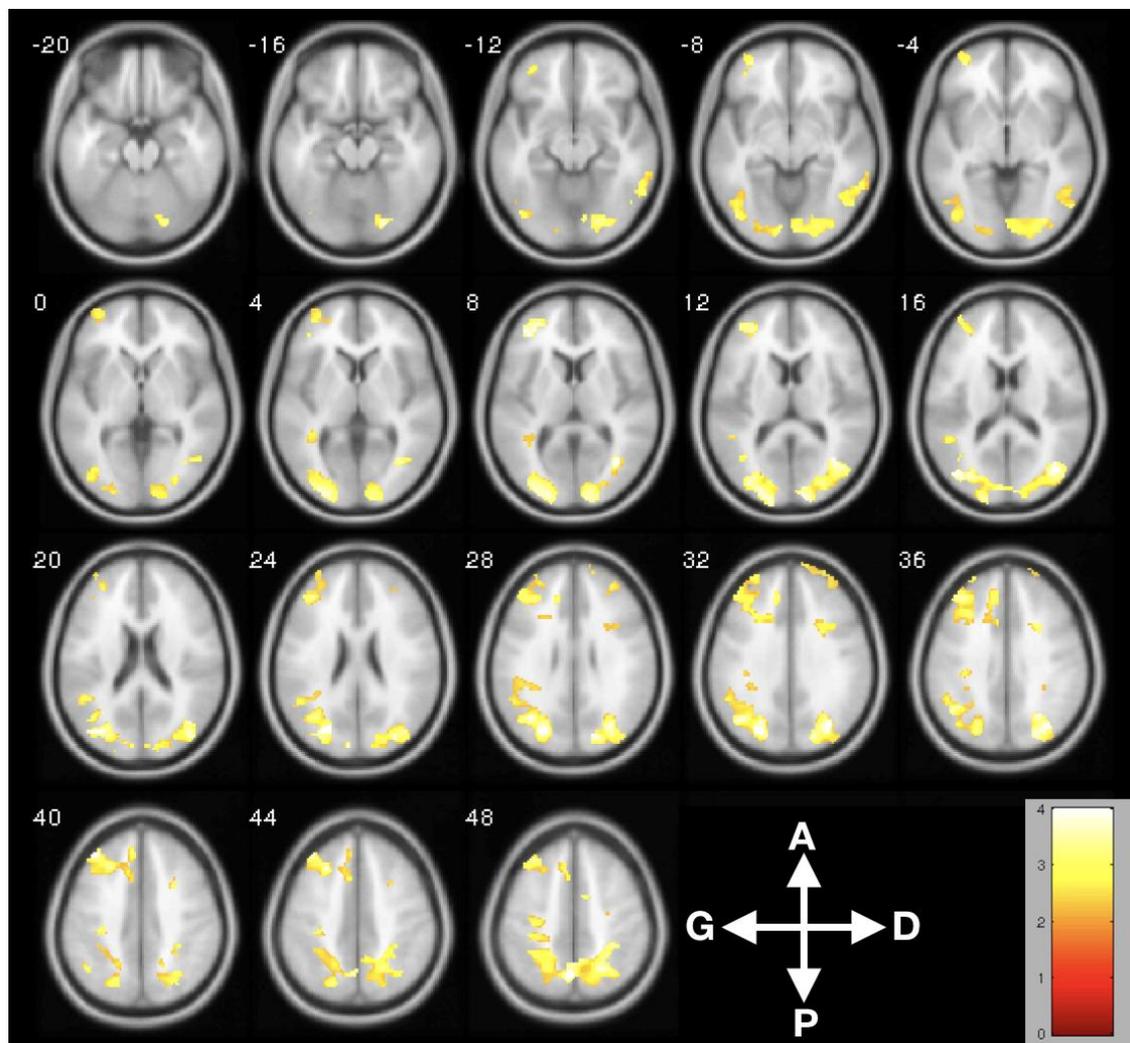
### 1. Population étudiée et réponse clinique

Sur les 16 patients inclus, 2 ont finalement abandonné l'étude. Un patient a déménagé au cours du protocole et un patient a choisi de ne pas poursuivre l'étude. En conséquence, les ordres de traitements (6 au total) n'ont pas pu être représentés de façon équilibrée. Globalement, les stimulations ont été assez bien tolérées malgré la présence d'effets secondaires (tels que des maux de tête passagers à la suite de la stimulation ou encore une sensation d'échauffement de la zone traitée en tDCS). Le TABLEAU 1 résume les données cliniques (échelle QIDS, type de dépression), cognitives (échelle fNART, latéralité) et sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'étude) de tous les sujets. Ce tableau souligne également l'hétérogénéité de la population de sujet concernant les profils métaboliques. Finalement, huit patients ont répondu au moins partiellement aux traitements, soit 57,1% des sujets et six patients sont entrés en rémission, soit 42,80 % de la cohorte.

**TABLEAU 2 : Régions cérébrales présentant un gain de perfusion chez les sujets après toutes les stimulations (n=14).**

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées (mm)			Taille cluster (nb voxels)	A l'échelle du voxel			
			x	y	z		p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	Pseudo t	p(unc)
Gyrus occipital moyen	18	G	-27	-88	8	21487	0,0049	0,0052	5,74	0,0003
Gyrus occipital moyen	19	D	30	-72	33	21487	0,0203	0,0052	4,91	0,0002
Gyrus frontal moyen	9	H	-38	36	39	5018	0,0402	0,0052	4,47	0,0001
Gyrus occipital moyen	19	D	30	-72	33	21487	0,0203	0,0052	4,91	0,0002

Résultats de l'analyse des images ASL-BOLD sous SnPM, par test de permutation pour un échantillon apparié (différence avant/après tous les traitements). Seuil statistique de  $p=0,005$  pour un cluster  $\geq 300$  voxels. (BA : aire de Brodmann ; G : gauche ; D : droit ; p(FWE-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la Family-Wise Error ; p(FDR-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la False Discovery Rate ; Pseudo-t : valeur de la statistique non paramétrique ; p(unc) : valeur de la p-valeur non corrigée).

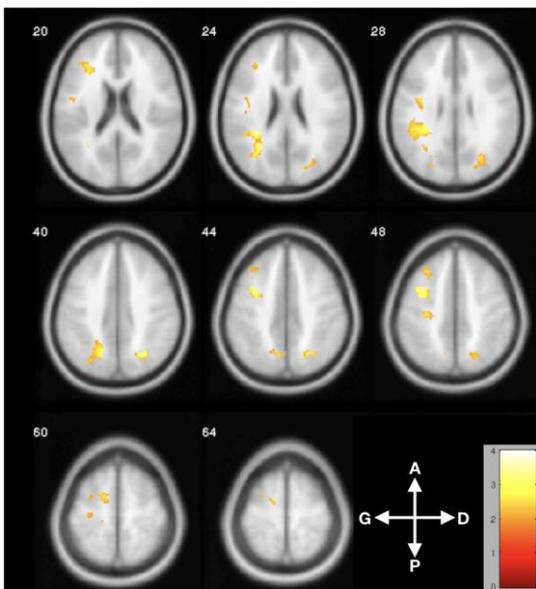


**FIGURE 8 : Régions cérébrales dans lesquelles les sujets présentaient un gain de perfusion après toutes les stimulations (n=14).** (A : antérieure ; P : postérieure ; G : gauche ; D : droite ; L'échelle de couleur représente la valeur du pseudo-t et donc la significativité des anomalies du moins significatif (rouge) au plus significatif (jaune/blanc) ; les résultats sont superposés sur une image anatomique).

**TABLEAU 3 : Régions cérébrales ayant un gain de perfusion chez sujets après la rTMS personnalisée (n=14).**

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées (mm)			Taille cluster (nb voxels)	A l'échelle du voxel			
			x	y	z		p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	Pseudo t	p(unc)
Gyrus frontal moyen	6	G	-36	2	50	381	0,0904	0,0763	4,30	0,0011
Gyrus occipital moyen	19	D	27	-63	38	527	0,1427	0,0763	4,04	0,0002
Gyrus frontal moyen	9	G	-30	39	26	415	0,2339	0,0763	3,77	0,0004
Précunéus	7	G	-20	-68	36	570	0,2339	0,0763	3,77	0,0003

Résultats de l'analyse des images ASL-BOLD sous SnPM, par test de permutation pour un échantillon apparié (différence avant/après rTMS personnalisée). Seuil statistique de  $p=0,005$  pour un cluster  $\geq 300$  voxels. (BA : aire de Brodmann ; G : gauche ; D : droite ; p(FWE-cor) : p-valeur corrigée avec la Family-Wise Error ; p(FDR-cor) : p-valeur corrigée avec la False Discovery Rate ; Pseudo-t : valeur de la statistique non paramétrique ; p(unc) : p-valeur non corrigée).

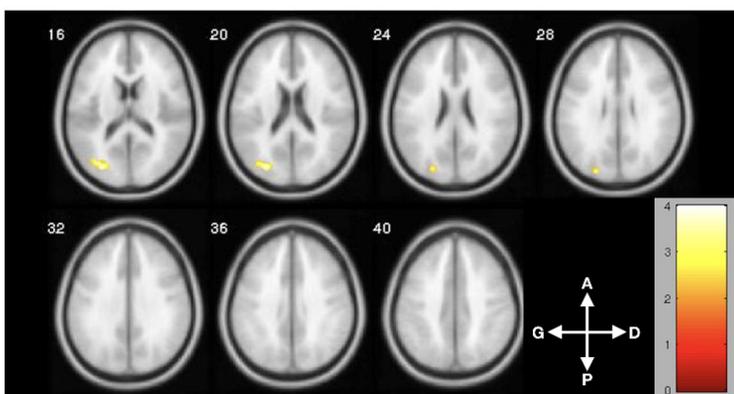


**FIGURE 9 : Régions cérébrales dans lesquelles les sujets présentaient un gain de perfusion après la rTMS personnalisée (n=14).** (A : antérieur ; P : postérieur ; G : gauche ; D : droite ; L'échelle de couleur représente la valeur du pseudo-t et donc la significativité des anomalies du moins significatif (rouge) au plus significatif (jaune/blanc) ; les résultats sont superposés sur une image anatomique).

**TABLEAU 4 : Régions cérébrales présentant un gain de perfusion chez les sujets après la tDCS (n=14).**

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées (mm)			Taille cluster (nb voxels)	A l'échelle du voxel			
			x	y	z		p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	Pseudo t	p(unc)
Gyrus occipital moyen	19	G	-36	-75	16	357	0,6036	0,2254	3,19	0,0005

Résultats de l'analyse des images ASL-BOLD sous SnPM, par test de permutation pour un échantillon apparié (différence avant/après tDCS). Seuil statistique de  $p=0,005$  pour un cluster  $\geq 300$  voxels. (BA : aire de Brodmann ; G : gauche ; D : droite ; p(FWE-cor) : p-valeur corrigée avec la Family-Wise Error ; p(FDR-cor) : p-valeur corrigée avec la False Discovery Rate ; Pseudo-t : valeur de la statistique non paramétrique ; p(unc) : p-valeur non corrigée).

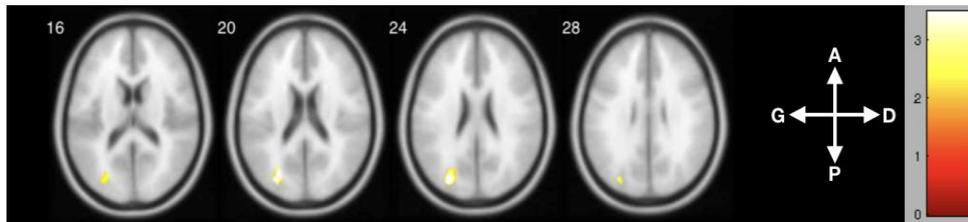


**FIGURE 10 : Régions cérébrales dans lesquelles les sujets présentaient un gain de perfusion après la tDCS (n=14).** (A : antérieur ; P : postérieur ; G : gauche ; D : droite ; L'échelle de couleur représente la valeur du pseudo-t et donc la significativité des anomalies du moins significatif (rouge) au plus significatif (jaune/blanc) ; les résultats sont superposés sur une image anatomique).

**TABLEAU 5 : Régions cérébrales présentant un gain de perfusion chez les sujets en rémission (n=6) par rapport aux autres sujets (n=8) après la rTMS classique.**

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées (mm)			Taille cluster (nb voxels)	A l'échelle du voxel			
			x	y	z		p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	Pseudo t	p(unc)
Gyrus occipital moyen	19	G	-28	-80	22	358	0,0440	0,0690	5,15	0,0003

Résultats de l'analyse des images ASL-BOLD sous SnPM, par test de permutation pour deux échantillons non appariés (différence entre les deux groupes après la rTMS classique). Seuil statistique de  $p=0,005$  pour un cluster  $\geq 300$  voxels. (BA : aire de Brodmann ; G : gauche ; D : droite ; p(FWE-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la Family-Wise Error ; p(FDR-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la False Discovery Rate ; Pseudo-t : valeur de la statistique non paramétrique ; p(unc) : valeur de la p-valeur non corrigée).

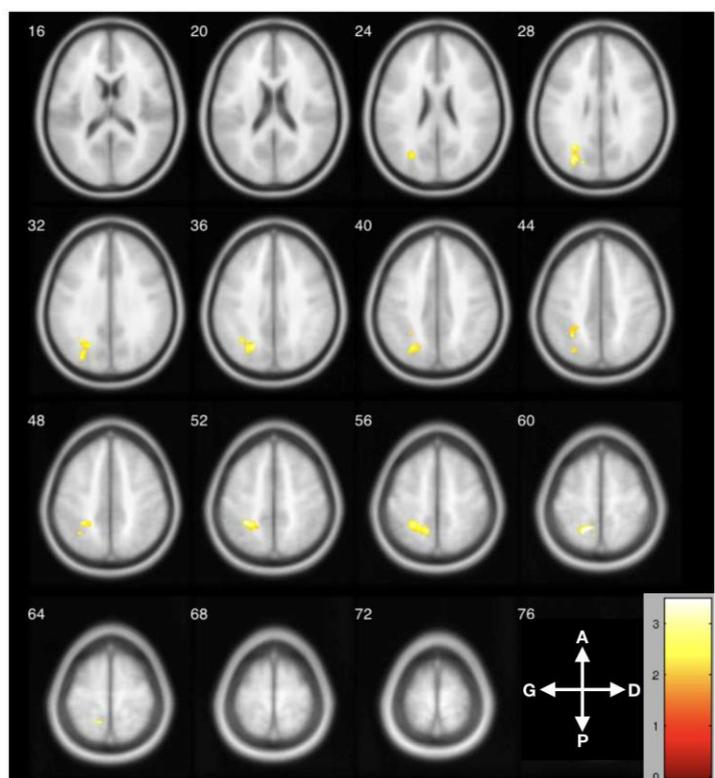


**FIGURE 11 : Régions cérébrales dans lesquelles les sujets en rémission (n=6) présentaient un gain de perfusion par rapport aux autres sujets (n=8) après la rTMS classique (A : antérieur ; P : postérieur ; G : gauche ; D : droite ; L'échelle de couleur représente la valeur du pseudo-t et donc la significativité des anomalies du moins significatif (rouge) au plus significatif (jaune/blanc) ; les résultats sont superposés sur une image anatomique).**

**TABLEAU 6 : Régions cérébrales dans lesquelles les sujets en rémission (n=6) présentaient un gain de perfusion par rapport aux sujets sans rémission (n=8) avant les traitements.**

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées (mm)			Taille cluster (nb voxels)	A l'échelle du voxel			
			x	y	z		p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	Pseudo t	p(unc)
Lobule pariétal supérieur	7	G	-14	-52	60	487	0,0286	0,0803	5,45	0,0003
Précunéus	7	G	-26	-66	38	407	0,3553	0,1010	3,91	0,0010

Résultats de l'analyse des images ASL-BOLD sous SnPM, par test de permutation pour deux échantillons non appariés (différence entre les deux groupes avant les stimulations). Seuil statistique de  $p=0,005$  pour un cluster  $\geq 300$  voxels. (BA : aire de Brodmann ; G : gauche ; D : droite ; p(FWE-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la Family-Wise Error ; p(FDR-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la False Discovery Rate ; Pseudo-t : valeur de la statistique non paramétrique ; p(unc) : valeur de la p-valeur non corrigée).



**FIGURE 12 : Région cérébrale dans laquelle les sujets en rémission (n=6) présentaient un gain de perfusion par rapport aux sujets sans rémission (n=8). (A : antérieur ; P : postérieur ; G : gauche ; D : droite ; L'échelle de couleur représente la valeur du pseudo-t et donc la significativité des anomalies du moins significatif (rouge) au plus significatif (jaune/blanc) ; les résultats sont superposés sur une image anatomique).**

## 2. Effet des trois traitements sur les anomalies fonctionnelles

Par convention, nous citons les régions en mentionnant l'aire de Brodmann (BA) correspondante. L'ensemble des aires sont regroupées dans un atlas en ANNEXE 2.

### 2.1. Effets sur les anomalies de perfusion

*Effet global* (TABLEAU 2 ; FIGURE 8) : Les régions présentant une augmentation de la perfusion (hausse de rCBF) après toutes les stimulations sont : le gyrus occipital moyen gauche (BA18) et droit (BA19), le gyrus frontal moyen gauche (BA9) et droit (BA8).

*En rTMS classique* : Aucune région n'a présenté de changement d'activité significatif.

*En rTMS personnalisé* (TABLEAU 3 ; FIGURE 9) : Les régions présentant un gain de perfusion à l'issue de la stimulation personnalisée sont : le gyrus frontal moyen gauche (BA6 et BA9), le gyrus occipital moyen droit (BA19) et le précunéus gauche (BA7).

*En tDCS* (TABLEAU 4 ; FIGURE 10) : Après la stimulation, une hausse de perfusion a été observée dans le gyrus occipital moyen gauche (BA19).

Quel que soit le traitement, aucune région n'a présenté une diminution de significative perfusion à l'issue des stimulations.

### 2.2. Effets sur la connectivité fonctionnelle

Pas d'effet significatif des traitements sur la connectivité fonctionnelle du DLPFCg.

### 2.3. Effets cliniques des traitements

Le taux de rémission (évalué grâce à l'échelle QIDS-16) était de 7,1% après la thérapie rTMS classique, 14,3% après la tDCS et 21,4% après la rTMS personnalisée.

## 3. Sujets en rémission vs. Sans rémission : Analyse des différences post-traitement

### 3.1. Effets sur les anomalies de perfusion

Aucune différence de perfusion significative n'a été relevée entre les sujets en rémission et les sujets sans rémission, que ce soit après tous les traitements, après la rTMS personnalisée ou après la tDCS. En revanche, après la stimulation en rTMS classique (TABLEAU 5 ; FIGURE 11), nous avons observé un gain de perfusion chez les sujets en rémission par rapport aux sujets sans rémission au niveau du gyrus occipital moyen gauche (BA19). Notons que nous n'avons pas relevé de différence entre les groupes en termes de diminution de rCBF après le traitement classique.

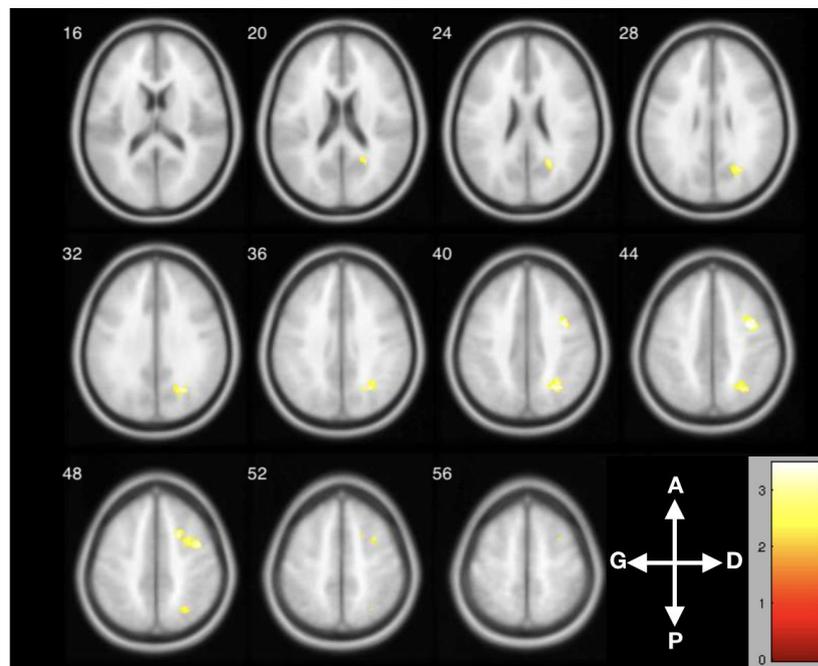
### 3.2. Effets sur la connectivité fonctionnelle

Aucune différence entre les groupes en rémission et sans rémission n'a été constatée par rapport à la connectivité fonctionnelle du DLPFCg.

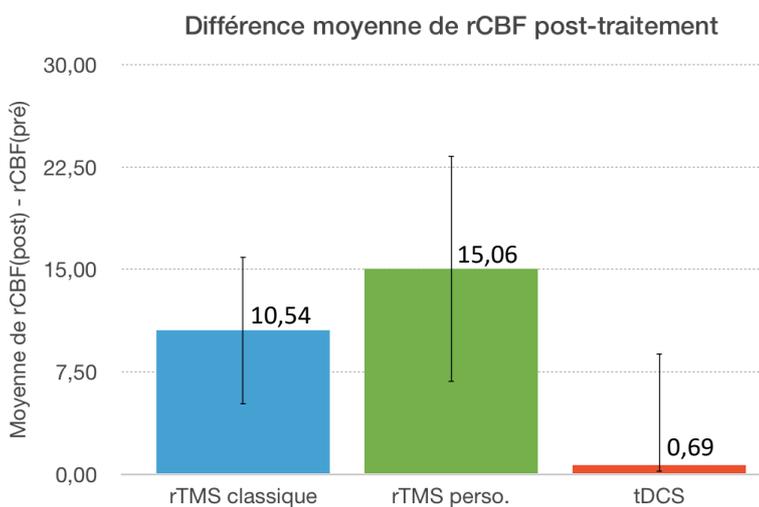
**TABLEAU 7 : Régions cérébrales présentant un gain de connectivité fonctionnelle avec le DLPFCg chez les sujets en rémission (n=6) par rapport aux autres sujets (n=8) avant les traitements.**

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées (mm)			A l'échelle du cluster		A l'échelle du voxel			
			x	y	z	k	p(unc)	p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	Pseudo t	p(unc)
Gyrus frontal moyen	9	D	36	3	45	496	/	0,2025	0,3835	4,91	0,0003
Gyrus temporal moyen	21	D	27	-58	38	619	/	0,7216	0,4384	3,94	0,0010

Résultats de l'analyse des images ASL-BOLD sous SnPM, par test de permutation pour deux échantillons non appariés (différence entre les deux groupes avant les stimulations). Seuil statistique de  $p=0,005$  pour un cluster  $\geq 300$  voxels. (DLPFCg : cortex préfrontal dorsolatéral gauche ; BA : aire de Brodmann ; G : gauche ; D : droit ; p(FWE-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la Family-Wise Error ; p(FDR-cor) : valeur de la p-valeur corrigée avec la False Discovery Rate ; Pseudo-t : valeur de la statistique non paramétrique ; p(unc) : valeur de la p-valeur non corrigée).



**FIGURE 13 : Régions cérébrales dans lesquelles les sujets en rémission (n=6) présentaient un gain de connectivité avec le DLPFCg par rapport aux autres sujets (n=8).** ((DLPFCg : cortex préfrontal dorsolatéral gauche ; A : antérieur ; P : postérieur ; G : gauche ; D : droite ; L'échelle de couleur représente la valeur du pseudo-t et donc la significativité des anomalies du moins significatif (rouge) au plus significatif (jaune/blanc) ; les résultats sont superposés sur une image anatomique).



**FIGURE 14 : Différence moyenne de rCBF du DLPFCg après – avant chaque traitement.** Résultats de l'analyse des images ASL-BOLD sous Matlab. En moyenne, on observe une tendance en faveur de la rTMS personnalisée (vert), qui serait la technique la plus efficace pour la correction du rCBF. La thérapie classique (bleu) semble aussi être efficace alors que la tDCS (rouge) ne semble pas agir sur le rCBF. Résultats non significatifs ; Barre d'erreur standard (6,60 pour rTMS classique ; 8,80 pour la rTMS personnalisée ; 39,2 pour la tDCS).

## 4. Analyse des prédispositions biologiques à la rémission

### 4.1. En termes de perfusion

Avant tout traitement, nous avons observé qu'il n'y avait aucune région dont la perfusion était significativement diminuée dans le groupe en rémission par rapport au groupe sans rémission. Cependant, deux régions présentaient une perfusion significativement supérieure chez les sujets en rémission par rapport aux sujets sans rémission (TABLEAU 6 ; FIGURE 12), à savoir : le lobule pariétal supérieur gauche (BA7) et le précunéus gauche (BA7).

### 4.2. En termes de connectivité fonctionnelle

Avant les stimulations, nous avons constaté que les sujets en rémission avaient une connectivité fonctionnelle significativement supérieure (par rapport aux sujets sans rémission) entre le DLPFCg et les régions suivantes (TABLEAU 7 ; FIGURE 13) : le gyrus frontal moyen droit (BA9) et le gyrus temporal moyen gauche (BA21). Les deux groupes ne présentaient aucune différence en termes de diminution de connectivité fonctionnelle avec le DLPFCg.

## 5. Analyse de l'effet de chaque traitement sur le rCBF du DLPFCg

Les valeurs de rCBF sont présentées dans la FIGURE 14. La comparaison de ces valeurs de rCBF post-traitement n'a pas révélé de différence significative entre les traitements.

---

## DISCUSSION & PERSPECTIVES

---

Rappelons que le but de cette étude était d'explorer les effets biologiques de trois traitements de neuromodulation (rTMS classique, tDCS et rTMS personnalisée) et de comparer ces derniers en supposant que le traitement personnalisé serait supérieur aux autres traitements (rTMS classique et tDCS). Au départ, nous avons supposé que les effets biologiques se manifesteraient plus rapidement et façon plus importante que les effets cliniques. Finalement, les résultats ont montré que les stimulations ont un effet biologique identique dans les deux groupes de sujets (en rémission vs. sans rémission) et cet effet semble plus important et a priori plus pertinent en rTMS personnalisée.

### 1. Effets biologiques des traitements

L'effet global des stimulations sur les anomalies fonctionnelles montre que les traitements entraînent principalement une augmentation du rCBF, autrement dit : une augmentation de l'activité de certaines régions. De fait, les stimulations semblent avoir un effet de normalisation de l'activité de régions hypo-perfusées.



Globalement, les traitements n'ont pas entraîné de diminution d'activité, ce qui était un résultat attendu dans la mesure où les stimulations en rTMS classique et en tDCS étaient exclusivement excitatrices, et que les stimulations en rTMS personnalisée étaient quant à elles principalement excitatrices. Notons que les traitements n'ont eu aucun effet (significatif) sur la connectivité fonctionnelle du DLPFCg, ce qui est assez surprenant car la région a été stimulée au cours d'au moins deux traitements sur trois (rTMS classique et tDCS).

Concernant les régions modifiées par les stimulations, les résultats sont cohérents avec la littérature qui a mis en évidence des diminutions d'activité dans la BA19 (gyrus occipital moyen), la BA9 gauche (correspondante au DLPFCg), et la BA8 droite (associée au champ oculomoteur frontal) chez le sujet dépressif (Dutta et al. 2015 ; Mulders et al. 2015). Soulignons que les BA8 et BA9 sont des régions appartenant au réseau de contrôle cognitif, un réseau impliqué dans la réalisation de tâches cognitives et dont l'altération est en lien avec un des symptômes caractéristiques de la dépression : le ralentissement cognitif (Mulders et al. 2015).

#### 1.1. Effet des trois traitements sur les anomalies fonctionnelles

Excepté pour la rTMS classique, aucune différence d'effet n'a été mise en évidence entre les groupes en rémission et sans rémission.

**La stimulation du DLPFCg.** Les résultats montrent que la rTMS aurait eu un effet biologique significatif (augmentation d'activité de BA19) chez les sujets en rémission mais aucun effet à l'échelle de la population globale. Ce résultat est assez inattendu car le groupe sans rémission comprend les sujets présentant une absence de réponse mais aussi ceux qui répondent partiellement (donc effet partiel attendu). On peut également souligner que même si les travaux de Richieri et al. (2017) ont montré que la stimulation du DLPFCg pouvait avoir des effets à distance, cela ne concernait pas des régions occipitales.

La stimulation du DLPFCg a le même effet en rTMS classique qu'en tDCS (augmentation d'activité de BA19) à la différence que ce dernier se manifeste chez tous les sujets. Comme précédemment, même si la région est connue pour avoir une activité diminuée chez le sujet dépressif, aucune étude n'a montré un tel effet à l'issue d'une stimulation du DLPFCg en tDCS. D'autre part, il est important de prendre compte les p-valeurs corrigées des clusters significatifs. En effet, on remarque qu'en rTMS, il y a 6% de faux positifs (p-valeur corrigée en FDR) alors que la probabilité de faire une erreur sur l'activation des voxels est de 4% (p-valeur corrigée en FWE). Ce résultat est incohérent car la correction FDR est généralement plus permissive que la correction FWE. En tDCS, on constate qu'il y a 20% de faux positifs (p-valeur corrigée en FDR) et 60% de chances que l'activité mise en évidence soit une erreur (p-valeur corrigée en FWE).

Ainsi, bien qu'on s'attendait à obtenir quelques faux positifs (compte tenu du seuil de p-valeur fixé à 0,005), les résultats restent incohérents et on peut douter de la réalité de ces activations et donc de la



mise en évidence d'un effet biologique de la stimulation du DLPFCg (rTMS classique et tDCS) à ce stade de l'étude.

**La stimulation personnalisée.** Contrairement aux autres traitements, la rTMS personnalisée n'agit pas que sur le gyrus occipital moyen. La technique a pour effet d'augmenter l'activité de l'aire motrice droite (BA6, impliqué dans la planification des mouvements), le DLPFCg (BA9, impliqué dans l'établissement des sentiments positifs et dans la planification) et le précunéus (BA7 gauche, responsables de la visuo-motricité et de la vision). Cela est en accord avec la littérature qui démontre que dans la dépression, le trouble s'accompagne d'une hypo-perfusion du DLPFCg, et plus généralement du gyrus frontal moyen (comprenant BA6 et 9 gauches). Les travaux de Dutta et al. (2015) ont aussi mis en évidence l'hypo-perfusion du précunéus gauche (BA7) dans la dépression mais plus intéressant encore, leurs travaux ont montré que chez les sujets en rémission après traitement par antidépresseurs, on observe une augmentation de l'activité de cette région. A propos de la BA19, il s'agit également d'une région présentant une hypo-activité chez le sujet dépressif et cette hypoactivité est d'autant plus importante en dépression résistante. Ainsi, ces résultats montrent que la méthode de stimulation (à l'aide du robot) fonctionne car on obtient un effet, et que cela est encourageant quant à la supériorité de la rTMS personnalisée (plus de régions modulées, dont des régions caractéristiques de la forme résistante), ce qui sera à confirmer avec les effets cliniques de la technique (*voir 2.*).

Enfin, bien que les BA6 et 9 aient été stimulées chez certains patients, aucune cible n'a été définie comme étant le précunéus (car c'est une région relativement profonde). Il semblerait donc que cet effet passe par une action à distance de la stimulation.

#### 1.2. Effets des traitements sur les valeurs de rCBF du DLPFCg

Etant donné que les analyses SnPM ont montré des changements significatifs de perfusion (reflétant les variations relatives de rCBF), et que seuls deux traitements ont été systématiquement administrés sur le DLPFCg, on pouvait s'attendre à observer des différences significatives entre les traitements. L'absence de résultats significatifs vient probablement de l'hétérogénéité de la population en termes d'anomalies du DLPFCg (hyper-, hypo- et normo-perfusé représentés en parts inégales). Notons que malgré l'absence de significativité, on remarque une tendance des résultats.

Concernant la tDCS, la valeur moyenne de variation de rCBF du DLPFCg suggère que la stimulation n'a pas agi sur le site de stimulation, comme le suggérait l'effet de la tDCS (analyse SnPM). Ce résultat reste assez surprenant car il a été montré que l'effet anodal de la tDCS (électrode positive) agit en augmentant le rCBF au site de stimulation (Zheng et al. 2011). Il est possible que la méthode de stimulation soit en cause ici, car la cathode a été positionnée sur le bras et non pas de façon opposée à l'anode, comme c'est généralement le cas. Concernant la rTMS, les deux techniques (classique et personnalisée) semblent globalement augmenter le rCBF du DLPFCg.



Même si ces résultats sont cohérents avec les travaux de Paus (1997) sur la nature de l'effet biologique de la rTMS, il est tout de même surprenant que la tendance des résultats soit en faveur de la rTMS personnalisée (moyenne de variation supérieure) car le DLPFCg ne faisait pas toujours partie des cibles du traitement. Il faudra attendre la fin de l'étude (n=24) pour statuer sur la supériorité d'un traitement personnalisé, mais ces résultats restent encourageants pour la suite de l'étude.

### 1.3. Prédipositions biologiques à la rémission

**En termes d'activité (rCBF).** De façon assez surprenante, les sujets du groupe en rémission ont une activité basale plus importante au niveau du lobule pariétal supérieur (BA7) et du précunéus gauche (BA7). Or, ces deux régions ont été montrées comme étant hypo-perfusées chez le sujet en dépression résistante (Wu et al. 2011). Notons tout de même qu'il n'y avait aucune différence significative entre la symptomatologie dépressive des sujets en rémission par rapport aux autres sujets avant les stimulations (QIDS-16 pré-stimulation). On peut alors supposer deux cas de figure : soit les deux groupes étaient hypo-perfusés dans ces régions mais de façon différente (hypo-perfusion plus importante encore chez les sujets sans rémission), soit les sujets en rémission présentaient une perfusion normale dans ces régions avant les stimulations. Cette dernière hypothèse a été soulevée après l'analyse des données et pourra être vérifiée à l'issue d'une comparaison de l'activité basale entre le groupe en rémission et le groupe de témoins.

**En termes de connectivité fonctionnelle.** Dans la dépression, plusieurs régions montrent une diminution de connectivité fonctionnelle (CF), dont le DLPFC bilatéral. Ici, on constate une augmentation de la CF entre le DLPFCg et son homologue controlatéral (BA9 droite), ce qui est assez inattendu. Il en est de même pour l'augmentation de CF entre le DLPFCg et le gyrus temporal moyen, car la littérature ne mentionne qu'une diminution de perfusion au niveau de cette région chez les sujets dépressifs et une augmentation de la CF entre le gyrus temporal moyen et certaines régions cérébelleuses chez le sujet en dépression résistante (Lui et al. 2011 ; Dutta et al. 2015). De plus, cette région appartient au réseau mode par défaut, dont la connectivité fonctionnelle a été largement décrite comme diminuée dans la dépression (Dutta et al. 2015).

On peut en déduire que malgré des scores de FAVA (échelle de résistance) similaires entre les deux groupes (pas de différences significatives), il semblerait que la sévérité des anomalies fonctionnelles soit plus importante chez les sujets sans rémission et que ce degré de sévérité soit prédictif des bénéfices des traitements. Cependant, soulignons que les effets des stimulations n'ont eu aucun effet sur ces régions (excepté le précunéus gauche).



## 2. Effets cliniques des traitements

Plus de la moitié des sujets inclus ont répondu (au moins partiellement) à l'un des traitements du protocole, et plus important encore, plus que 40% des patients sont entrés en rémission à l'issue du protocole, ce qui est un assez bon résultat compte tenu de la sévérité des symptômes, de la résistance des patients aux traitements pharmacologiques et du nombre limité de séances de stimulation (habituellement 30 vs. 20 dans notre protocole).

**Effet de la tDCS.** L'efficacité apparente de la technique dans le traitement de la dépression résistante n'est pas cohérent avec la littérature qui souligne que la tDCS peut être efficace dans la dépression mais pas pour traiter une forme résistante (Meron et al. 2015). De plus, les résultats de notre étude sont assez contradictoires concernant les effets de la tDCS car on constate un effet clinique de la technique, mais un effet douteux sur la perfusion (60% de risque d'erreur) et a priori, aucune efficacité dans la variation des valeurs de rCBF. Plus intéressant encore, tous les sujets ayant répondu après la tDCS (totalement ou partiellement) ont reçu la rTMS personnalisée juste avant la tDCS. Nous pouvons donc supposer une éventuelle influence de l'ordre des traitements (« carry-over effect »).

**Effet de la rTMS classique.** Il est assez surprenant de voir que la rTMS classique a induit moins de 10% de rémission alors que l'effet antidépresseur de la technique a déjà été validé dans le traitement de la dépression résistante (Speer et al. 2000, 2014 ; Richieri et al. 2017). Cependant, notons qu'il n'y a pas de différence significative entre les effets des traitements, que les ordres de traitements ne sont pas tous représentés en part égale et que les traitements semblent s'influencer entre eux (carry-over effect) : les résultats ne peuvent pour l'instant pas être interprétés.

**Effet de la rTMS personnalisée.** Contrairement à la rTMS classique, la rTMS personnalisée semble avoir eu un effet important car elle est responsable d'environ 20% de rémission (sur les 40% de patients en rémission). Soulignons que l'absence de différence significative entre les traitements ne nous permet pas de conclure sur la supériorité d'un traitement, mais, ce résultat est en accord avec les effets biologiques du traitement et encourage la suite de l'étude concernant l'intérêt d'un traitement personnalisé.

## 3. Limites l'étude

La limite la plus importante de cette analyse intermédiaire est le nombre de sujets inclus et l'absence d'équilibre dans l'ordre des traitements reçus, ce qui nous empêche de tirer des conclusions robustes et pourrait expliquer la non significativité de certains résultats (comme la variation des valeurs de rCBF ou encore l'absence d'effets significatifs en rTMS classique). Les données pour la totalité des 24 patients prévus dans l'étude ne seront pas disponibles avant la fin de l'année. Les comparaisons entre traitements ne donnant pas encore de résultats significatifs et l'hypothèse de la supériorité du rCBF comme marqueur de l'effet reste à valider.



Signalons enfin que la population étudiée est très hétérogène en matière d'anomalies fonctionnelles cérébrales et de diagnostic, ce qui rend difficile la comparaison de leur correction à l'échelle de la population. En revanche, on peut s'attendre à ce que cela favorise la rTMS personnalisée.

Une autre limite de cette étude est le plan expérimental. En effet, les effets biologiques de la tDCS sont contradictoires et la technique ne semble être efficace que lorsqu'elle est précédée de la rTMS personnalisée. D'autre part, les thérapies étant très chronophages, nous avons choisi de ne pas mettre d'intervalle minimal entre les traitements, et les IRMs d'évaluation. Nous avons donc utilisé les IRM d'évaluation post-traitement « n » comme IRM d'évaluation précédant le traitement « n+1 » en supposant que les effets des traitements ne se prolongeraient pas à plus de quelques jours.

Cependant, il semblerait que cette hypothèse soit fautive et que l'état basal pré-traitement n+1 a probablement été biaisé par l'effet du traitement n, expliquant alors l'efficacité de la tDCS.

#### 4. Conclusion et perspectives

Pour conclure, nous pouvons souligner que dans le cadre d'une étude pilote et malgré un nombre de sujet limitant dans la robustesse de nos conclusions, la cohérence entre les effets biologiques et les effets cliniques de la rTMS personnalisée suggère que ce traitement est supérieur à sa version classique (qui n'a un effet que les sujets en rémission) ainsi qu'à la tDCS (ayant un effet peu significatif). Il faudra tout de même attendre la fin de l'étude (prévue à n=24 sujets) pour confirmer ces résultats préliminaires. Les résultats de l'étude à n=24 sujets nous permettront aussi de comprendre l'absence d'effet de la rTMS classique (si cela persiste) et de confirmer que l'efficacité de la tDCS est biaisée par celle de la rTMS personnalisée.

Enfin, nous pourrions par la suite étudier la connectivité fonctionnelle d'autres régions que le DLPFCg, comme la connectivité au sein du réseau mode par défaut (largement impliqué dans la dépression) mais aussi étudier les anomalies fonctionnelles pendant une tâche cognitive afin de relier les anomalies à l'état endogène du sujet plutôt qu'à son état d'activité. A l'avenir, les prochaines études devront prendre en compte l'importance et la pertinence d'un traitement personnalisé, mais aussi la durée des effets en intégrant trois bras parallèles de stimulation, de sorte à observer les effets spécifiques et sans biais.

---

## RÉFÉRENCES

---

### Références scientifiques :

Bschor T, Bauer M, Adli M (2014) Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(45), 766.

Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, Saxena S (2016). Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 415-424.

Cottencin O (2009) Dépressions sévères : comorbidités somatiques. *L'Encéphale*, 35, S272-S278.

Drysdale A T, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho R N, Zebley B, Oathes D J, Etkin A, Schatzberg A F, Sudheimer K, Keller J, Mayberg H S, Gunning F M, Alexopoulos G S, Fox M D, Pascual-Leone A, Voss H U, Cassey B J, Dubin M J, Liston C (2017) Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature medicine*, 23(1), 28.

Dutta A, McKie S, Deakin J W (2014) Resting state networks in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 224(3), 139-151.

Fitzgerald P B, Daskalakis Z J (2011) The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert review of medical devices*, 8(1), 85-95.

Fonseka T M, MacQueen G M, Kennedy S H (2018) Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *Journal of affective disorders*, 233, 21-35.

Gudayol-Ferré E, Peró-Cebollero M, González-Garrido A A, Guàrdia-Olmos J (2015) Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 582.

Guo W B, Liu F, Che J D, Gao K, Xue Z M, Xu X J, Wu R R, Tan C L, Sun X L, Liu Z N, Chen H F, Zhao J P (2012) Abnormal neural activity of brain regions in treatment-resistant and treatment-sensitive major depressive disorder: a resting-state fMRI study. *Journal of psychiatric research*, 46(10), 1366-1373.

Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, Nieto I, Bellivier F, Bennabi J, Bubrovsky M, Camus V (2016) Quelle définition pour la dépression résistante?. *La Presse Médicale*, 45(3), 323-328.

Kaiser R H, Andrews-Hanna J R, Wager T D, Pizzagalli D A (2015) Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA psychiatry*, 72(6), 603-611.

Kreuzer P M, Poepl T B, Rupprecht R, Vielsmeier V, Lehner A, Langguth B, Schecklmann M, (2017) Individualized repetitive Transcranial Magnetic stimulation Treatment in chronic Tinnitus?. *Frontiers in neurology*, 8, 126.

Lipman R S, Covi, L I N O (1976) Outpatient treatment of neurotic depression: medication and group psychotherapy. In *Proceedings of the annual meeting of the American Psychopathological Association* (No. 64, p. 178).

Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan R C, Huang X, Kemp G J, Mechelli A, Gong Q (2011) Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 168(6), 642-648.

Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin D S, (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 46-62.

Mulders P C, van Eijndhoven P F, Schene A H, Beckmann C F, Tendolkar I (2015) Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 56, 330-344.

Nardone R, Höller Y, Langthaler P B, Lochner P, Golaszewski S, Schwenker K, Brigo F, Trinka E (2017) rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 55(1): 20.

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 [18F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1): 45-59.

Paillère-Martinot M L, Galinowski A, Plaze M, Andoh J, Bartrés-Faz D, Bellivier F, Lefaucheur J P, Rivière D, Gallarda T, Martinot J-L, Artiges E (2017) Active and placebo transcranial magnetic stimulation effects on external and internal auditory hallucinations of schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(3): 228-238.

Pandya M, Altinay M, Malone D A, Anand A (2012) Where in the brain is depression?. *Current psychiatry reports*, 14(6): 634-642.

Paus T, Jech R, Thompson C J, Comeau R, Peters T, Evans A C (1997) Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 17(9): 3178-3184.

Priori A, Hallett M, Rothwell, J C (2009) Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation?. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 2(4):241-245.

Richieri R, Jouvenoz D, Verger A, Fiat P, Boyer L, Lançon C, Guedj E (2017) Changes in dorsolateral prefrontal connectivity after rTMS in treatment-resistant depression: a brain perfusion SPECT study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44(6): 1051-1055.

Rush A J, Trivedi M H, Ibrahim H M, Carmody T J, Arnow B, Klein D N, Markowitz J C, Ninan P T, Kornstein S, Manber R, Thase M E (2003) The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry*, 54(5): 573-583.

Sinyor M, Schaffer A, Levitt A (2010) The sequenced treatment alternatives to relieve depression  
Speer A M, Kimbrell T A, Wassermann E M, Repella J D, Willis M W, Herscovitch P, Post R M (2000) Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological psychiatry*, 48(12): 1133-1141.

Speer A M, Wassermann E M, Benson B E, Herscovitch P, Post R M (2014) Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110% of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 7(1): 36-41.

Wessa M, Lois G (2015) Brain functional effects of psychopharmacological treatment in major depression: a focus on neural circuitry of affective processing. *Current neuropharmacology*, 13(4), 466-479.

Yu H, Li F, Wu T, Li R, Yao L, Wang C, Wu X (2018) Functional brain abnormalities in major depressive disorder using the Hilbert-Huang transform. *Brain imaging and behavior*, 1-13.

#### Références relatives aux figures :

Auteur anonyme. 30 minutes of tDCS better than 20 minutes in patients with unipolar depression [en ligne]. Auteur anonyme, *Bipolar network news*, publié le 2 mars 2018 [consulté le 3 avril 2018]. Disponible sur <http://bipolarnews.org/?p=4498> (Fig. 2)

Auteur anonyme. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for depression - Review of the evidence [en ligne]. *PsychSceneHub*, publié le 29/01/2018 [consulté le 3 avril 2018]. Disponible sur <https://psychscenehub.com/psychinsights/transcranial-magnetic-stimulation-for-depression/> (Fig. 2)

Axilum robotics. Axilum robotics TMS-Robot Demo Videos [vidéo en ligne]. *Youtube*, 24/10/2016 [consultée le 18 janvier 2018]. 1 vidéo, 2min. (Figure 7)

Foucher J R, Mainberger O A E, Weibel S, Bertschy G (2017) Imagery guided personalized robotic rTMS in depression, preliminary results. *Poster session Munich* (Figure 3)

Pawluski J L, Lonstein J S, Fleming A S (2017) The neurobiology of postpartum anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 40(2), 106-120. (Figure 1)

33 références.

## Annexe 1 : Critères d'un épisode de dépression majeure selon le DSM-IVR

---

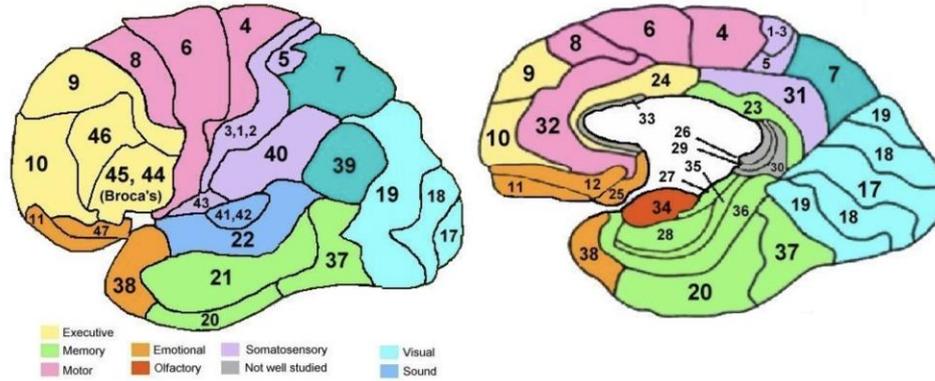
- A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

- (1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
- (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- (3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
- (4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- (5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- (6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- (7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- (8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- (9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

## Annexe 2 : Atlas des aires de Brodmann



	Aire	Caractères histologiques	Fonction
1-3	Cortex sensitif primaire	Gyrus postcentral	Sensibilité
4	Cortex moteur primaire	Gyrus précentral	Motricité
5	Aire associative pariétale postérieure	Gyrus pariétal supérieur	Stéréognosie
6	Aire prémotrice et motrice supplémentaire	Gyrus précentral et cortex adjacent rostral	Programmation des mouvements
7	Aire associative pariétale postérieure	Gyrus pariétal supérieur	Visuomotricité, Perception
8	Champs oculomoteur frontal	Gyrus frontal supérieur et moyen, face interne	Saccades
9-12	Cortex associatif préfrontal	Gyrus frontal supérieur et moyen, face interne	Aires cognitives, programmation du mouvement
13-16	Aires Végétatives	Cortex insulaire	
17	Aire visuelle primaire	Scissure calcarine	Vision
18	Aire visuelle secondaire	Autour de l'aire 17	Vision
19	Aire visuelle tertiaire	Autour de l'aire 18	Vision
20	Aire visuelle inférotemporale	Gyrus temporal inférieur	Reconnaissance des formes
21	Aire visuelle inférotemporale	Gyrus temporal moyen	Reconnaissance des formes
22	Aire auditive associative	Gyrus temporal supérieur	Audition
23-27	Cortex associatif limbique	Cortex subcalcaux, cingulaire, retrosplénial, parahippocampique	Émotion, mémoire
28	Cortex olfactif, cortex associatif limbique	Gyrus parahippocampique	Olfaction, émotions
29-33	Cortex associatif limbique	Gyrus cingulaire et retrosplénial	émotions
34-36	Cortex olfactif, cortex associatif limbique	Gyrus parahippocampique	Odeurs, émotions
37	Cortex associatif pariéto temporo occipital, aire visuelle temporelle moyenne	Gyrus temporal moyen et inférieur (jonction T-O)	Perception, vision, lecture, langage
38	Cortex olfactif, cortex associatif limbique	Pôle temporal	Odeurs, émotions
39	Cortex associatif T P O	Carrefour temporo pariéto occipital (gyrus angulaire)	Perception, vision, lecture, langage
40	Cortex associatif T P O	Carrefour temporo pariéto occipital (gyrus supramarginal)	Perception, vision, lecture, langage
41-42	Cortex auditif primaire	Gyrus de Heschl et temporal supérieur	Audition
43	Cortex olfactif	Cortex insulaire, opercule fronto pariétal	Goût
44	Aire de Broca, cortex prémoteur latéral	Gyrus frontal inférieur (opercule frontal)	Langage, planification du mouvement
45	Cortex associatif préfrontal	Gyrus frontal inférieur	Langage
46	Cortex associatif préfrontal	Gyrus frontal moyen	Planification, Mémoire de travail, attention
47	Gyrus frontal inférieur	Gyrus frontal inférieur	Traitement de la syntaxe