

2018-2019

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en PSYCHIATRIE**

**Recherche des facteurs prédictifs d'une évolution péjorative de la dépression à partir de données cliniques, neuropsychologiques et de données de perfusion cérébrale en Arterial Spin Labeling : qu'en est-il de la détresse anxieuse ?**

**Monneau Ariane**

Née le 29 mars 1991 à Saint Sébastien sur Loire (44)

**Sous la direction de M. Batail Jean-Marie**

Membres du jury

Mme.Pr Gohier Bénédicte | Président

M. Dr Batail Jean Marie | Directeur

M.Pr Drapier Dominique | Membre

M. Pr Le Gall Didier | Membre

M. Dr Desbordes de Cepoy Patrick | Membre

Soutenue publiquement le :  
05 novembre 2019



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Ariane Monneau  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 20/09/2019

Signature :



# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

**Directeur de l'UFR** : Pr Nicolas Lerolle

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** :

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

## AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

## **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

## **ATER**

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

## **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

## **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

# REMERCIEMENTS

Je remercie le Dr Jean-Marie Batail pour l'encadrement de ce travail de thèse.

Je remercie le Pr Drapier et toute l'équipe de recherche du PHUPA de l'hôpital Guillaume Régnier pour m'avoir permis de travailler sur les données issues de la cohorte LONGIDEP, ainsi que tous les patients qui ont acceptés d'y participer.

Je remercie le Pr Gohier pour son soutien au long de mon parcours d'interne.

Je les remercie également de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse ainsi que le Pr Le Gall et le Dr Desbordes de Cepoy.

Je remercie toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai pu travailler lors de mon externat et mon internat ; merci d'avoir pris le temps de me faire profiter de leurs expériences et leurs connaissances.

Je remercie mes parents de m'avoir soutenu dans mes choix.

Je remercie mon conjoint, Valentin, pour ses encouragements et sa présence à mes côtés.

Je remercie mes ami(e)s de toujours (Antoine, Mathilde, Lucie, Paul, Adèle, Léa, Florence, Baptiste) et mes sœurs de me rappeler qu'il n'y'a pas que le travail dans la vie.

Et mes copains d'internats, mes Chuvaliers, grâce à qui j'aurais aimé que cet internat dure encore mille semestres !

## Liste des abréviations

ACM	Analyse des correspondances multiples
AIC	Critère d'information d'Akaike
ASL	Arterial Spin Labelling
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CGI-I	Clinical Global Impression Improvment
CGI-S	Clinical Global Impression Severity
EDC	Episode dépressif caractérisé
MNI	Montreal neurological institute
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds Ratio
PET	Tomographie par émission de positons
ROI	Région d'intérêt
SPECT/TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TE	Temps d'écho
TI	Temps d'inversion
TR	Temps de relaxation
WAIS	Échelle de l'intelligence de Wechsler

# PLAN

<b>RESUME .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>METHODES.....</b>	<b>14</b>
1. <b>Population de patients .....</b>	<b>14</b>
2. <b>Design de l'étude.....</b>	<b>14</b>
3. <b>Evaluation clinique .....</b>	<b>15</b>
4. <b>Évaluation neuropsychologique.....</b>	<b>16</b>
5. <b>Evaluation de la perfusion cérébrale en arterial spin labelling (ASL).....</b>	<b>18</b>
5.1. Acquisition des données .....	18
5.2. Traitement des images .....	19
6. <b>Analyse statistique.....</b>	<b>21</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>24</b>
1. <b>Données socio-démographiques et caractéristiques cliniques .....</b>	<b>25</b>
2. <b>Données psychométriques.....</b>	<b>27</b>
3. <b>Données neuropsychologiques .....</b>	<b>28</b>
4. <b>Données de perfusion cérébrales .....</b>	<b>28</b>
5. <b>Régression logistique univariée.....</b>	<b>28</b>
6. <b>Régression logistique multivariée .....</b>	<b>29</b>
7. <b>Régression logistique multivariée incluant les données de perfusion cérébrales.....</b>	<b>30</b>
8. <b>Analyse des correspondances multiples .....</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>32</b>
1. <b>Prédicteurs socio-démographiques et cliniques.....</b>	<b>32</b>
2. <b>Prédicteurs psychométriques .....</b>	<b>35</b>
3. <b>Prédicteurs neuropsychologiques.....</b>	<b>36</b>
4. <b>Prédicteurs à partir des données d'imagerie cérébrale.....</b>	<b>37</b>
5. <b>Points forts et biais .....</b>	<b>39</b>
6. <b>Conclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>41</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET DES GRAPHIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>56</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>I</b>

## RESUME

Le taux de réponse aux traitements antidépresseurs reste encore insatisfaisant et justifie de s'intéresser aux facteurs prédictifs d'évolution du trouble dépressif. L'objectif principal de cette étude était d'étudier la prédiction d'une évolution péjorative de la dépression en prenant en compte des données cliniques telle que la détresse anxieuse, des données neuropsychologiques et la perfusion cérébrale mesurée en ASL.

Il s'agit d'une étude de suivi naturalistique chez une population de patients dépressifs incluant un recueil des caractéristiques sociodémographiques et cliniques ainsi qu'une batterie d'échelles psychométriques dont la STAI-YB, des tests neuropsychologiques, enfin un examen d'imagerie cérébrale par IRM avec une séquence en ASL. L'évaluation de l'évolution de l'épisode dépressif était effectuée à 6 mois par la CGI-I. L'analyse statistique incluait une analyse de régression logistique univariée et multivariée.

79 patients ont été inclus dans l'analyse univariée, 70 patients dans l'analyse multivariée. Les données de perfusion cérébrale étaient disponibles pour 42 patients. A l'issue de l'analyse univariée les prédicteurs en rapport avec une évolution péjorative de la dépression étaient le statut professionnel, la présence d'un trouble bipolaire de type II, les antécédents de tentative de suicide, l'anxiété-trait, et de meilleures performances cognitives. Cependant, les variables dont la significativité a résisté lors de l'analyse multivariée sont des facteurs protecteurs vis à vis d'une évolution péjorative de la dépression, à savoir une durée de la maladie plus longue et de moindre performance lors des changements de block au test de Conners. L'analyse des données de perfusion concernant des régions d'intérêts appartenant au système limbique n'a pas dégagée de prédicteur.

Nous ne pouvons pas venir renforcer l'hypothèse concernant la détresse anxieuse comme étant un facteur prédictif d'une évolution péjorative de la dépression. Cependant, les données de la littérature sont robustes quant à son implication dans l'évolution du trouble. Les expériences adverses précoces semblent être un facteur d'importance dans la trajectoire constitutionnelle de ce trait de personnalité. A la vue de ces éléments, il semble important de concentrer nos efforts sur la prévention de ces évènements ainsi que sur la prise en charge précoces des sujets exposés afin de pouvoir réduire la vulnérabilité engendrée.

## INTRODUCTION

La dépression est une affection responsable de la 1ère cause de morbidité et d'incapacité dans le monde d'après l'OMS<sup>1</sup>; justifiant ainsi que ce trouble constitue un problème santé publique majeur. Cependant les résultats de l'étude Star-D montrent que la rémission après une 1ère ligne de traitement antidépresseur ne survient que dans 1/3 cas; après une seconde ligne dans 25% des cas; après une 3ème ligne dans 12 à 20% des cas ; et dans 7 à 10% des cas après une 4<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>2</sup>. Il semble donc pertinent de s'intéresser aux facteurs d'évolution péjorative de cette maladie afin d'adapter la prise en charge et d'augmenter l'efficacité de celle-ci.

L'étude de la perfusion cérébrale dans la dépression est intéressante car elle est un bon reflet de l'activité neuronale<sup>3 4 5</sup>. Historiquement, les techniques de référence dans l'étude de la perfusion cérébrale appartiennent à la médecine nucléaire comme la TEP à l'oxygène marqué ou la TEMP, et nécessite d'exposer le patient à des radiations ionisantes. Nous disposons aujourd'hui d'une autre technique d'étude de la perfusion nommée Arterial Spin Labelling (ASL). Elle utilise comme traceur endogène les protons marqués du sang artériel par une impulsion de radiofréquence<sup>6</sup>. Elle a l'avantage d'être non invasive, n'exposant pas à des radiations ionisantes, et sans injection de produit de contraste. L'acquisition des données est rapide, les résultats sont fiables et reproductibles<sup>6</sup>.

Cependant les résultats rapportés par les différentes études sont hétérogènes concernant la dépression résistante : hyperperfusion de l'amygdale droite et de l'hippocampe droit<sup>7</sup>; rapport de perfusion fronto-cérébelleuse antérieur gauche élevé chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé d'apparition tardive<sup>8</sup>.

Une étude de prédition récente longitudinale utilisant la tomoscintigraphie par émission monophotonique retrouvait un flux sanguin cérébral réduit de manière diffuse les lobes frontaux bilatéraux, l'hippocampe droit, le précunéus gauche et le vermis cérébelleux<sup>9</sup>.

Le cortex cingulaire antérieur dans sa partie rostrale semble être une des régions anatomiques où des anomalies perfusionnelles liées à la réponse au traitement sont les plus fréquemment retrouvées avec des techniques d'imageries différentes (SPECT; PET ; ASL)<sup>10</sup>.

Lors d'examen d'imagerie dit à « l'état de repos », une hyperperfusion serait prédictive d'une réponse au traitement ; à contrario, une hypoperfusion serait prédictive d'une non-réponse au traitement<sup>10</sup>. Le cortex cingulaire antérieur est une structure cérébrale clef dans la dépression, considéré comme un hub dans le circuit fronto-limbique, il est pointé comme un élément en cause dans sa dysrégulation<sup>10</sup>.

Au sein du système limbique, il entretient notamment des connexions avec l'amygdale et l'insula, dont l'hyperactivité est impliquée dans les troubles anxieux et les troubles dépressifs<sup>11 12</sup>. Or, l'anxiété fait partie des facteurs cliniques de prédition de la dépression résistante<sup>13 14 15 16 17 18 19 20</sup>. L'anxiété comorbide de symptômes dépressifs a pu être regroupée au sein d'une dimension clinique appelée « détresse anxieuse »<sup>20</sup>.

L'anxiété-trait mesurée par l'échelle STAI Y-B peut être conceptualisée comme un moyen de mesure de la détresse anxieuse<sup>21 22</sup> (voir annexe.1). L'anxiété-trait représente une caractéristique de la personnalité d'un sujet où ce dernier est d'avantage prédisposé à percevoir un certain nombre de situations comme menaçantes ; en découlant un état d'anxiété élevé.<sup>23</sup>

Au niveau cognitif, l'anxiété affecte entre autres, les capacités attentionnelles ou encore les processus de mémorisation en mémoire de travail avec un effet négatif plus important sur l'efficacité du traitement que sur l'efficacité des performances.<sup>24</sup>

Bierman révèle par ailleurs une relation curviligne entre l'anxiété et les performances cognitives. En s'appuyant sur la loi de Yerkes et Dodson et les travaux de Mendl<sup>25</sup>, il suggère qu'une certaine quantité d'activation (l'activation correspondant au degré d'activité de l'organisme, favorisée par l'anxiété) aide à effectuer des tâches cognitives jusqu'à un optimum. Lorsque cet optimum est franchi, les performances se détériorent<sup>26</sup>.

En ce qui concerne la dépression, de nombreuses études ont mis en évidence une altération des capacités cognitives ; avec une relation linéaire entre des symptômes dépressifs plus intenses, et un fonctionnement cognitif réduit. Les atteintes les plus fréquemment rapportées concernent le fonctionnement exécutif avec un retentissement sur l'attention et la mémoire de travail<sup>27</sup>.

Dotson a étudié l'interaction entre l'anxiété, la dépression et les performances cognitives. Ses résultats montrent chez une population de personnes âgées que l'anxiété a modifié la relation entre les symptômes dépressifs et les fonctions exécutives, car des symptômes dépressifs sévères étaient associés à une performance plus faible à de bas niveaux d'anxiété, mais pas à des niveaux d'anxiété plus élevés<sup>27</sup>.

Dans l'intérêt de mieux comprendre les déterminants d'une évolution péjorative de la dépression ; dont la détresse anxieuse fait partie<sup>17 15</sup> ; lors de nos recherches, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude analysant de manière longitudinale la relation entre profil psychométrique, neuropsychologique, profil de perfusion cérébral mesuré en ASL et évolution de la dépression.

Dans ce contexte, l'objectif principal de cette étude était d'étudier la prédiction d'une évolution péjorative de la dépression ; en prenant en compte des données cliniques telle que la détresse anxieuse ; des résultats de tests neuropsychologiques ; et la perfusion cérébrale mesurée en ASL dans une étude de suivi naturalistique chez une population de patients dépressifs. Notre hypothèse étant que la détresse anxieuse mesurée par l'anxiété trait reliée à un profil neuropsychologique et perfusionnel particulier dans des zones cérébrales appartenant au système limbique et à sa régulation (insula ; amygdale et CCA) seraient prédictives d'une évolution péjorative de la dépression. L'objectif secondaire de cette étude était de rechercher un profil d'anxiété-trait spécifiquement associé à une évolution péjorative de la dépression.

# **METHODES**

## **1. Population de patients**

Les patients présentant un épisode dépressif caractérisé selon les critères du DSM-5 ont été retenus en fonction des critères d'inclusions suivants : être âgé de plus de 18 ans et avoir un score  $\geq 12$  sur l'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg (MADRS). Les critères d'exclusion incluaient d'autres troubles de l'axe I (à l'exception du trouble de stress post-traumatique, de la phobie sociale, du trouble d'anxiété généralisée, du trouble panique) et les patients souffrant d'une maladie physique grave qui pourrait interférer avec les évaluations cliniques et neuropsychologiques.

## **2. Design de l'étude**

Les patients ont été recrutés dans les unités de soins de recours du Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie Adulte du Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes entre novembre 2014 et décembre 2017 pour une inclusion dans une étude de cohorte prospective ouverte observationnelle. Le suivi psychiatrique a été maintenu indépendamment de l'étude et toutes les décisions concernant la prise en charge clinique ont été prises par leur psychiatre référent, en accord avec les recommandations de bonne pratique. Le niveau de résistance de chaque patient a été évalué à l'aide du modèle de Thase and Rush.

Deux évaluations ont été réalisées, à l'inclusion et à 6 mois. L'évaluation à 6 mois représentant un bon témoin du pronostic à long terme des patients atteints de dépression<sup>28</sup>, et cette durée représente par ailleurs la durée médiane d'un épisode dépressif<sup>29</sup>. L'évolution à 6 mois était évaluée par le CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement).

Le consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants avant leur inclusion. Le protocole d'étude a été approuvé par un comité d'éthique et enregistré sur [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (NCT02286024).

### **3. Evaluation clinique**

Les évaluations ont été effectuées par un psychiatre et une neuropsychologue qualifié. Les données sociodémographiques et les caractéristiques de la maladie ont été collectées. Les diagnostics actuels et vie entière ont été obtenus à l'aide d'un entretien semi-structuré, The Mini International Neuropsychiatric Interview version 5.0.0 (M.I.N.I). La sévérité de l'épisode dépressif a été évaluée à l'aide de l'échelle de la dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), l'inventaire de dépression de Beck, la Clinical Global Impression Scale Severity (CGI-S). L'échelle d'évaluation de la manie de Young (YMRS) évaluait la présence d'une symptomatologie maniaque et hypomaniaque.

Notre critère de jugement principal a été déterminé avec le score à la Clinical Global Impression Scale Improvment (CGI-I). La CGI est un outil d'évaluation utilisé en recherche, applicable à tous les troubles psychiatriques, il a été démontré qu'il est bien corrélé avec les échelles standards dans un large éventail de troubles psychiatriques. Il fournit une évaluation globale de la gravité et de l'amélioration de la maladie <sup>30</sup>. Dans cette étude, le seuil distinguant les deux groupes ; à savoir les patients présentant une évolution favorable et les patients présentant une évolution péjorative (comprenant les patients avec une évolution minime) de la maladie ; a été fixé à > ou égal à 3. Ce seuil a été fixé en référence aux données de la littérature : dans une étude de Leucht, un score CGI-I de 2 correspondait à une réduction de 50 à 60% par rapport à l'échelle de dépression d'Hamilton et un score CGI-I de 1 de 75 à 85% <sup>31</sup> ; Min et Schneider ont également utilisé les score de 1 ou 2 pour signifier une réponse au traitement et un score  $\geq 3$  à la non-réponse <sup>32 33</sup>.

Des caractéristiques cliniques ont été évaluées : l'apathie avec l'Échelle d'évaluation de l'apathie (AES), le retard psychomoteur avec l'échelle de l'ERD (Echelle de Ralentissement Dépressif), l'anhédonie avec l'échelle de plaisir Snaith Hamilton (SHAPS). Pour la dimension anxieuse, deux échelles ont été utilisées : l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) pour mesurer à la fois l'anxiété psychique et l'anxiété somatique et l'inventaire d'anxiété état-trait (STAI-Y), composé de deux sous-échelles différentes : anxiété état (STAI-YA) et anxiété trait (STAI-YB). Comme préciser précédemment, l'anxiété trait mesurée par l'échelle STAI Y-B peut être conceptualisée comme une mesure de la détresse anxieuse<sup>21 22</sup>.

Afin de ne pas induire un biais de sélection trop important, tous les tests psychométriques ont été inclus dans l'analyse statistique et non uniquement les tests en rapport avec l'anxiété.

#### **4. Évaluation neuropsychologique**

Afin d'intégrer les données neuropsychologiques et d'étudier la relation entre la performance neurocognitive et l'évolution de la dépression, les sujets ont subi plusieurs tests.

L'échelle de démence de Mattis, (MDRS) a été utilisée pour évaluer le fonctionnement cognitif global, et avait une valeur de critère d'exclusion.

Une tâche de fluence verbale sémantique et catégorielle, où les sujets ont été invités à générer en deux minutes autant de mot que possible, les mots désignant les animaux et les mots commençant par la lettre « p ». Ce test sollicite le stockage à long terme ; l'attention sélective ; et nécessite pour la tâche sémantique d'effectuer une recherche stratégique de mots par catégorie et de mettre continuellement à jour les mots utilisés.

Pour le test du code, sous-test de l'échelle Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), les instructions étaient de reporter des symboles sur une ligne en les associant à des chiffres en s'appuyant sur un modèle de code situé en haut de la page.

Pour le test mémoire des chiffres, autre sous-test de la WAIS, évaluant la mémoire de travail, les patients devaient répéter une série de chiffre en ordre direct, en ordre inversé.

Le test de Stroop est un test en trois étapes dans lequel les patients devaient finalement nommer la couleur de l'encre dans lequel est écrite le mot et non le mot lui-même. Il évalue l'attention sélective, la flexibilité cognitive, l'inhibition cognitive et la vitesse de traitement de l'information.

Le test des tracés (Trail Making Test, TMT) contient deux parties au cours desquelles le sujet doit connecter un ensemble de 25 points aussi rapidement que possible, d'abord avec des chiffres, puis avec des chiffres et des lettres. Le test fournit des informations sur la vitesse de recherche visuelle, le balayage, la vitesse de traitement, la flexibilité mentale.

Dans le MCST, forme simplifiée du Wisconsin Card Sorting Test (WCST), on demandait au patient d'associer un certain nombre de carte en fonction de la forme qui y est dessinée, de sa couleur et de leur nombre. On ne précisait pas comment les associer ; mais on précisait si l'association était correcte ou non. Ce test évalue le raisonnement abstrait et l'aptitude à changer de stratégie cognitive en réponse aux modifications de l'environnement.

Le Conners Continuous Performance Test, dans sa 3<sup>ème</sup> édition (CPTIII) est un test administré par ordinateur conçu pour évaluer les capacités attentionnelles et l'impulsivité cognitive. Les patients devaient appuyer sur la barre espace du clavier quand une lettre apparaissait à l'exception de la lettre X.

## 5. Evaluation de la perfusion cérébrale en arterial spin labelling (ASL)

### 5.1. Acquisition des données

Les images ont été acquises sur une IRM 3T corps entier de Siemens (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) avec une antenne de tête à 32 canaux. Les données anatomiques incluaient une séquence MPRAGE 3D haute résolution pondérée en T1 (3D T1w) avec les paramètres d'imagerie suivants : TR / TE / TI = 1900 / 2,26 / 900 ms, champ de vision de 256 x 256 mm 2FOV et 176 coupes sagittales, résolution 1x1x1 mm 3, imagerie parallèle selon la méthode GRAPPA facteur 2. Les données de perfusion ont été acquises en utilisant une séquence pseudo-continue ASL avec une durée totale de balayage d'environ 4 minutes <sup>34</sup>. Les paramètres d'imagerie étaient les suivants : TR / TE = 4000/12 ms, angle de basculement de 90 °, taille de matrice 64x64, durée de marquage (LD) / délai post-marquage (PLD) = 1500/1500 ms, imagerie parallèle selon la méthode SENSE avec un facteur 2. Le plan de marquage été placé 9 cm en dessous du centre du volume d'acquisition. Vingt coupes axiales ont été acquises séquentiellement des valeurs inférieures à supérieures dans le plan CA-CP, avec une résolution dans le plan de 3,5 x 3,5 mm<sup>2</sup>, une épaisseur de coupe de 5 mm et un intervalle de 1 mm. Trente répétitions, c'est-à-dire, paires images marquées/images contrôles, (60 volumes), ont finalement composées la série de données ASL.

## 5.2. Traitement des images

Le pré-traitement des images a été effectué à l'aide d'un logiciel « AutoMRI » développé et validé par le laboratoire EMPENN de l'INRIA à Rennes<sup>35</sup> fonctionnant sous MATLAB (v. R2014a, The MathWorks Inc.) et de la boîte à outils SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience de l'University College London, Royaume-Uni). La séquence anatomique 3D T1 a été corrigée pour tenir compte de l'inhomogénéité de l'intensité et segmentée en matrice de probabilité de matière grise (GM), de substance blanche (WM) et de liquide céphalorachidien (LCR) à l'aide du *MNI ICBM152 template tissue probability* comme a priori pour la classification du tissu cérébral. Estimés par ce même modèle de segmentation SPM, les paramètres de normalisation spatiale ont été appliqués pour déformer le volume 3D T1 en modèle MNI. La série d'image a bénéficié d'une correction du mouvement par transformation rigide. Une procédure en deux phases a tout d'abord réaligné tous les volumes contrôles et marqués sur le premier volume de la série, puis a enregistré la série à la moyenne des images alignées lors de la première phase. La série ASL avec de mouvement a été co-recalée aux images 3D T1 en utilisant une transformation rigide. Cette dernière a été estimée en maximisant l'information mutuelle normalisée entre la moyenne des images contrôles, c'est-à-dire la moyenne de tous les volumes contrôles réalignés, et la carte 3D T1 matière grise. Les images ASL co-recalées ont ensuite été soustraites par paire (images contrôles -images marquées) pour produire une série de cartes pondérées en perfusion, qui pourraient ensuite être regroupée par une moyenne arithmétique pour produire une carte pondérée en perfusion (PW).

Cependant, comme la moyenne de l'échantillon étant très sensible aux valeurs aberrantes, nous avons plutôt utilisé les M-estimateur de Huber pour estimer de manière robuste la carte pondérée en perfusion<sup>36</sup>. Cette carte a finalement été quantifiée en une carte de débit sanguin cérébral en appliquant le modèle cinétique général<sup>37</sup> :

$$f = 6000 \cdot \frac{\lambda \Delta M \cdot e^{\frac{PLD + idx_{sl} * Tl_{sl}}{T1b}}}{2\alpha T_{1b} \left(1 - e^{\frac{-\tau}{T1b}}\right) M_0} \text{ [ml / 100g / min]}$$

où  $f$  est la carte de débit sanguin cérébral,  $\Delta M$  est la carte pondérée en perfusion,  $\lambda = 0,9$  ml.g-1 est le coefficient de partage eau / tissu,  $\alpha = 0,85$  mesure l'efficacité de marquage,  $T1b = 1650$  ms est le T1 du sang (Alsop et al., 2015),  $M_0$  représente la magnétisation à l'équilibre du sang artériel,  $PLD = 1500$  ms est le délai post-marquage de la séquence ASL,  $\tau = 1500$  ms est la durée de marquage,  $idx_{sl}$  est l'indice de coupe , à partir de à partir de 0 pour la première coupe acquise,  $Tl_{sl} = 37$  ms est la durée d'acquisition d'une coupe. Pour l'analyse ultérieure de la région d'intérêt (ROI), les valeurs moyennes du débit sanguin cérébral ont été calculées pour chaque sujet dans l'espace du MNI. Les ROI ont été extraits de l'atlas de Desikan-Killiany <sup>38</sup> à l'aide du logiciel FreeSurfer et ont été sélectionnés en fonction des données de la littérature sur l'apathie et la neuro-imagerie <sup>39 40 41</sup>. En effet, les données ASL disponibles pour cette étude sont issues d'un travail antérieur non publié. En raison d'une mauvaise qualité d'un certain nombre des données en lien avec la sensibilité de la technique (artefacts dentaires avec perturbation du marquage des spins carotidiens), les données de perfusions ont été disponibles pour 42 patients de notre échantillon. Les ROI retenues au sein du travail précédent étaient : le thalamus, le noyaux caudé, le putamen, le pallidum, l'amygdale, l'insula, la région accumbens, le cortex cingulaire postérieur, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal, le cortex frontal (parties supérieure, moyenne et inférieure) des hémisphères gauche et droit. Dans ce travail de thèse, les régions d'intérêts retenues ont été celle en rapport avec l'hypothèse principale (l'implication de la détresse anxieuse dans l'évolution de la dépression)<sup>10 11 12 42</sup> ; à savoir le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale et l'insula des hémisphères droit et gauche.

Le cortex antérieur cingulaire a été défini comme l'union des ROI de Freesurfer «ctx-caudalanteriorcingulate» et «ctx-rostralantcingulate». Pour éliminer les valeurs aberrantes pouvant être présentes, en particulier à l'interface matière grise et LCR en raison de la faible résolution de l'ASL, nous avons utilisé le z-score modifié proposé par Iglewicz et Hoaglin<sup>43</sup> avant de calculer la valeur moyenne du débit sanguin cérébral au sein d'une région d'intérêt :

$$Z_i = \frac{0.6745(x_i - \bar{x})}{\text{MAD}}$$

où  $\bar{x}$  désigne la médiane des ROI et MAD l'écart médian absolu. Les voxels  $x_i$  avec un score  $Z_i$  supérieur à 3,5 ont été écartés.

## 6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel R.

La comparaison des variables qualitatives a été effectuée avec le test du Chi-2 ou le test exact de Fischer en fonction des effectifs ; et la comparaison des variables quantitatives a été effectuée avec le test de Student ou le test de Wilcoxon en fonction de la distribution.

Concernant le critère de jugement principal (évolution de la dépression) évalué par la CGI-I à 6 mois. Des données manquantes en CGI-I (pour 5 sujets), ont été cotées à posteriori en fonction de l'évolution du score de l'échelle MADRS à M6 : si réduction > 50% ; on considérait qu'il s'agissait d'une évolution favorable. Un indice de corrélation de Spearman à -0.7 (p-value à 2.88e-12), et un indice Kappa de Cohen à 0,76 ont permis de justifier cette intervention sur les données.

L'étude de l'évolution de la dépression a été effectuée dans un premier temps à l'aide d'une régression logistique uni-variée sur toutes les variables (hors traitement).

Puis les variables dont on pouvait rejeter l'hypothèse nulle avec un risque < à 20% ; et dont le pourcentage de données manquantes était < à 5% ; on été sélectionnées. Un nouveau jeu de données a été agencé avec les variables précédemment retenues en excluant les cas contenant des données manquantes (voir flow chart). La régression logistique multivariée a été réalisée avec une sélection du modèle selon la méthode *backward* basée sur l'AIC. L'estimation de la colinéarité des variables a été effectuée avec le facteur d'inflation de la variance et la qualité d'ajustement du modèle estimée à l'aide du test de Hosmer Lemeshow. Le modèle de régression multivariée a été utilisé en intégrant les données de perfusions cérébrales disponibles préalablement sélectionnées par une régression univariée. L'analyse des données de perfusion a pris en compte l'âge <sup>44</sup>, le sexe (le débit sanguin cérébral étant plus élevé chez les femmes) <sup>45</sup> et la durée de la maladie <sup>46</sup>, conformément aux données de la littérature. Les traitements médicamenteux n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des données de perfusions cérébrales, différentes études ne démontrant pas de différences dans la limites de petits échantillons <sup>45 47 48</sup>.

Les différentes variables ont été décrites pour les 3 échantillons de patients afin de rendre possible l'analyse des résultats :

- Echantillon 1 : Echantillon initial de 79 patients utilisé pour la sélection des variables avec la régression logistique univariée.
- Echantillon 2 : Echantillon excluant les cas avec données manquantes (70 patients) utilisé pour la sélection des variables pour le modèle de prédiction en analyse multivariée.
- Echantillon 3 : Echantillon de patients pour lesquels les données de perfusion étaient disponibles (42 patients).

Une recherche d'un profil d'anxiété-trait lié à l'évolution de la dépression (à partir des items de la STAI YB) a été réalisée à l'aide d'une analyse des correspondances multiples.

La distribution des données ne suivant pas une loi normale, et s'agissant de données ordonnées. Ce test recherche des liaisons entre les dimensions de variabilité des profils (ici un individu égal un profil de réponse sur l'échelle STAI Y-B) et des variables appelées « signalétiques ».

## RESULTATS

178 patients ont été inclus dans l'étude, 81 patients ont été évalués à 6 mois. 79 patients ont été inclus dans l'analyse univariée. L'analyse multivariée a été réalisée à partir des données de 70 patients. Concernant l'analyse des données de perfusion cérébrale, et leur inclusion dans le modèle multivarié sélectionné, cela a été possible à partir des séries ASL de 42 patients (voir flow chart).

D'après notre critère de jugement principal, l'échantillon 1 était composé de 39 patients présentant une évolution péjorative de l'épisode dépressif (49% de l'échantillon total), versus 40 patients présentant une évolution favorable. L'échantillon 2 comportait 37 patients avec une évolution péjorative (53% de l'échantillon total). Enfin le 3ème échantillon était composé de 25 patients présentant une évolution péjorative de l'épisode dépressif (59,52% de l'échantillon total).

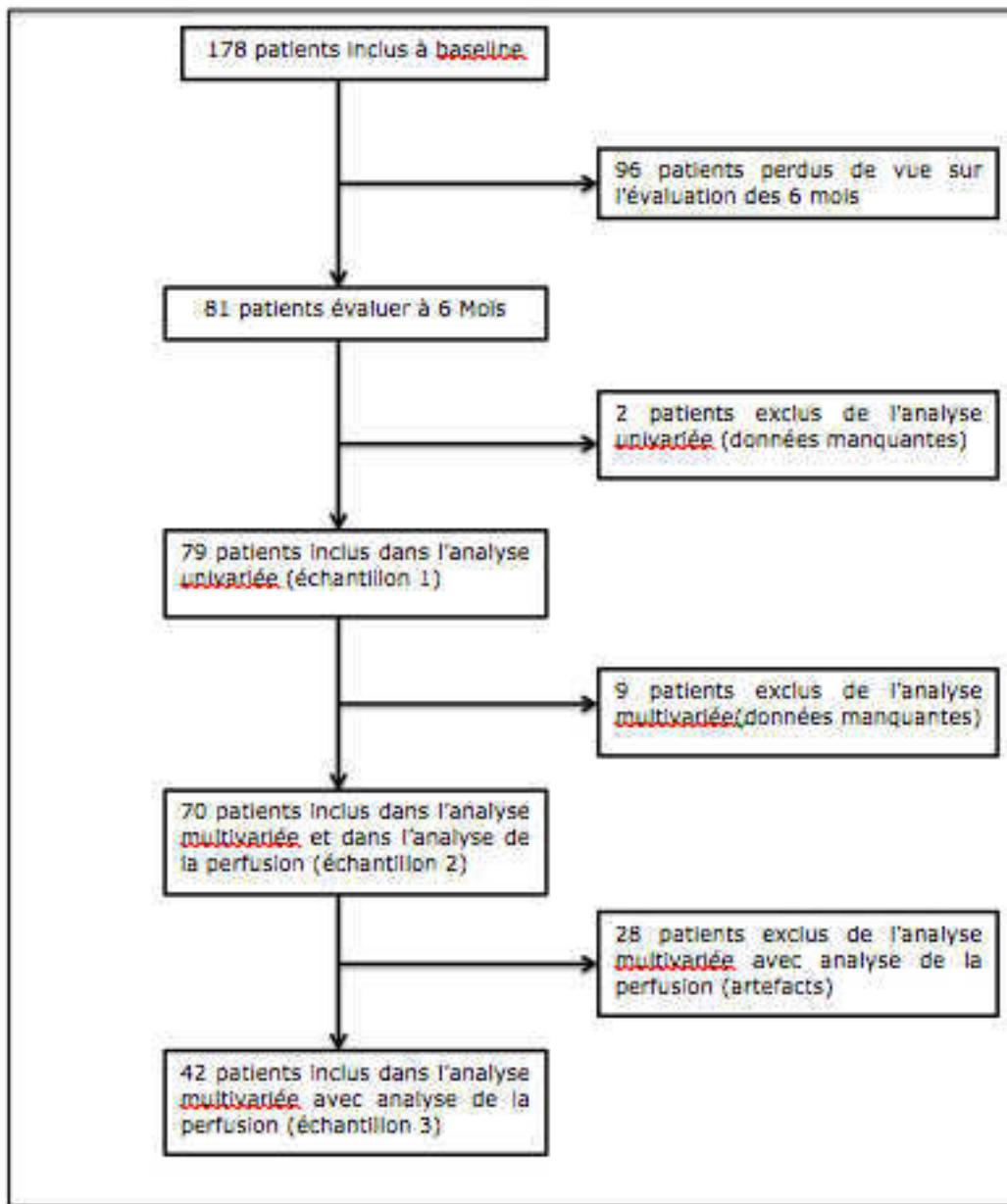


Figure 1 Flow chart

## 1. Données socio-démographiques et caractéristiques cliniques

La moyenne d'âge dans l'échantillon initial (échantillon 1) était de 49,4 ans pour les patients avec une évolution péjorative et de 57,5 ans pour les patients avec une évolution favorable de l'épisode dépressif ( $p=0,02$ ).

Parmi les patients dont l'évolution clinique était définie comme péjorative, 71,4% était des femmes, 70% pour le groupe évolution favorable ( $p=0,86$ ).

L'étude du statut professionnel regroupé en classe (chômage/absence de statut ; salarié/étudiant ; retraité ; arrêt de travail/arrêt longue durée) retrouvait 42,5% de retraités chez les patients avec une évolution favorable de l'EDC contre 15,8% chez les patients dont l'évolution était péjorative. Ils étaient 18,4% à être salariés ou étudiants dans le groupe évolution défavorable, versus 7,5% dans le groupe évolution favorable de l'EDC. Le test de comparaison de la répartition globale retrouvait un  $p=0,05$ .

La durée de la maladie médiane était de 14 ans dans les deux groupes ( $p=0,15$ ). Quand à la durée médiane de l'épisode dépressif en cours, elle était de 24 semaines dans le groupe évolution péjorative contre 16 semaines dans le groupe avec une évolution favorable de l'EDC ( $p=0,56$ ).

Le trouble de l'humeur le plus représenté au sein des deux groupes était le trouble dépressif unipolaire : 59% des patients avec une évolution péjorative et 64,1% des patients dont l'évolution de l'EDC était favorable. La répartition au sein des troubles bipolaire de type I/II/III respectivement était (évolution péjorative/favorable) : 7,7%/5,1% ; 25,6%/10,3% ; 7,7%/20,5%. Le test de comparaison de la répartition globale retrouvait un  $p=0,17$ .

Concernant les antécédents de tentative de suicide, on remarque que 51,3% des patients présentant une évolution péjorative de l'EDC présentaient au moins un antécédent de passage à l'acte suicidaire contre 31,6% des patients dont l'évolution de l'épisode était favorable ( $p=0,079$ ).

Une large partie des deux groupes présentait au moins une comorbidité anxieuse avec en fonction de l'évolution clinique (péjorative/favorable) 71,8% et 72,5% des patients concernés ( $p=0,94$ ). Le nombre de comorbidités était compris entre un et trois ; avec une médiane à 2 pour les patients dans le groupe évolution péjorative de l'EDC contre une médiane à 1 dans le groupe évolution favorable ( $p=0,13$ ).

On ne notait pas d'écart important de répartition au sein des différents troubles anxieux recherchés par l'entretien M.I.N.I ; en dehors du syndrome de stress post traumatisique (SSPT) dont 10,3% des patients avec une évolution péjorative de l'EDC étaient atteint, versus 2,5% chez les patients avec une évolution favorable ( $p=0,2$ ).

L'intégralité des résultats concernant la comparaison des variables socio-démographiques ; cliniques et des traitements dans les 3 échantillons est disponible dans les tableaux 1, 2 et 3.

## 2. **Données psychométriques**

Le score médian sur l'échelle MADRS à l'inclusion, évaluant la sévérité de l'épisode dépressif évalué, au sein du 1<sup>er</sup> échantillon était égal à 27 pour le groupe évolution péjorative et à 26 dans le groupe évolution favorable ( $p=0,49$ ).

Au niveau des scores sur l'échelle d'impression clinique globale évaluant la sévérité (CGI-S) à baseline, le pic de fréquence était centré sur la modalité « manifestement malade » pour le groupe évolution péjorative (43,3%) et sur la modalité « modérément malade » pour le groupe évolution favorable. Le test de comparaison de la répartition globale retrouvait un  $p=0,05$  avec un pourcentage de données manquantes égale à 20,2%.

Concernant l'évaluation la dimension anxieuse :

- sur les échelles STAI à baseline ; le score médian d'anxiété-état (STAI YA) était de 60 dans les 2 groupes ( $p=0,98$ ) ; quand au score médian d'anxiété-trait (STAI YB) il était de 66 dans le groupe évolution péjorative de l'EDC et de 58,5 au sein du groupe évolution favorable ( $p=0,049$ ).

- sur l'échelle d'anxiété de Hamilton à baseline dans le groupe évolution péjorative de la dépression et évolution favorable respectivement : le score médian d'anxiété psychique était de 18,5 versus 14 ( $p=0,035$ ) ; le score médian d'anxiété physique était 10 versus 8 ( $p=0,64$ ) ; à noter que le pourcentage de données manquantes était de 20,2%.

L'intégralité des résultats concernant la comparaison des variables psychométriques dans les 3 échantillons est disponible dans le tableau 4.

### **3. Données neuropsychologiques**

On observe de meilleures performances dans le groupe évolution péjorative par rapport au groupe évolution favorable concernant le test du code (WAIS) et le temps de changement de block au test de Conners de manière statistiquement significative pour 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> échantillon, avec respectivement des scores médians égaux à (pour le 1<sup>er</sup> échantillon): 49 versus 41 (p=0.0056) ; 51.5 versus 57 (p=0.038).

L'intégralité des résultats concernant la comparaison des variables neuropsychologiques dans les 3 échantillons est disponible dans le tableau 5.

### **4. Données de perfusion cérébrales**

La description des données de perfusions (valeurs brutes en ml/mn/100g de tissu) au sein des ROI sélectionnées ; à savoir cortex cingulaire antérieur, amygdale et insula des deux hémisphères, est disponible dans la table 7.

### **5. Régression logistique univariée**

Les résultats de l'analyse univariée regroupant les variables socio-démographiques, cliniques, psychométriques et neuropsychologiques sont disponibles dans le tableau 6. Comme décrit précédemment, seul les variables dont on pouvait rejeter l'hypothèse nulle avec un risque < à 20% ; et dont le pourcentage de données manquantes était < à 5% ; on été sélectionnées pour la construction du modèle d'analyse multivarié.

Les variables retenues selon ces conditions étaient :

- dans le sens d'une évolution favorable de la dépression : l'âge (OR = 0,96 ; p=0,022), le statut de retraité (OR=0,35 ; p=0,028), la durée de la maladie (OR=0,97 ; p=0,034), un plus grand nombre d'erreur lors de la tâche de fluence verbale sémantique (OR=0,79 ; p=0,16), un temps de réaction plus long lors des changement de block au test de Conners (CPT HRT block change) : OR=0,96 ; p=0,05.
- dans le sens d'une évolution péjorative de la dépression : les autres statuts professionnels (chômage/absence de statut, salarié/étudiant, arrêt de travail/arrêt longue durée) avec respectivement les Odds-ratios suivant : 4,25(p=0,16) ; 6,61(p=0,024) ; 3,46(p=0,03). La présence d'un trouble bipolaire de type II était également retenue (OR=2,72 ; p=0,13) ; ainsi que la présence d'un antécédent de tentative de suicide (OR=2,28 ; p=0,082), l'anxiété-trait (OR=1,038 ; p=0,063), une meilleure performance sur la tâche de fluence verbale catégorielle (OR=1,06 ; p=0,057), une meilleure performance sur la planche « interférence » du test de STROOP (OR=1,04 ; p=0,056), et une meilleure performance sur l'épreuve du code de la WAIS (OR=1,04 ; p=0,016).

## **6. Régression logistique multivariée**

La régression logistique multivariée a été réalisée avec une sélection du modèle selon la méthode *backward* basée sur l'AIC à partir des variables précédemment présentées. A l'issue de cette méthode de sélection, les variables intégrées dans le modèle étaient : la durée de la maladie, antécédent de tentative de suicide, type de trouble de l'humeur (avec trouble dépressif unipolaire en référence), le temps de réaction lors des changements de block au test de Conners (CPT HRT block change), et le score sur la tâche de fluence verbale catégorielle.

Nous avons volontairement ajouté l'âge et le score à la STAI-YB en variables forcées. L'âge a été ajouté pour éventuellement contrôler l'effet de la durée de la maladie. L'anxiété-trait étant une variable d'intérêt, nous avons également jugé pertinent de l'intégrer au modèle.

Une durée de la maladie plus longue et un temps de réaction plus long lors des changement de block au test de Conners sont des facteurs indépendants protecteurs vis à vis d'une évolution péjorative de la dépression, avec respectivement un odd-ratio égal à 0,93 ( $p=0,015$ ) et 0,93 ( $p=0,032$ ). On note une tendance à la significativité concernant le trouble bipolaire de type II comme prédicteur indépendant d'une évolution péjorative : OR = 5,37 ;  $p=0,053$ .

Les facteurs d'inflation de la variance sont tous inférieur à 2,5. La qualité d'ajustement du modèle estimée à l'aide du test de Hosmer Lemeshow était correcte avec un  $p=0,91$ .

L'intégralité des résultats de l'analyse multivariée est disponible sur le tableau 8.

## **7. Régression logistique multivariée incluant les données de perfusion cérébrales**

L'analyse multivariée incluant les données de perfusion a été effectuée à partir de l'échantillon n°3 (42 patients de l'échantillon initial pour lesquels les données de perfusion cérébrale en ASL étaient disponible). Elle a intégré les variables issues du précédent modèle de prédiction associé aux variables de perfusion également pré-selectionnées par une analyse de régression univariée accompagnée des variables contrôles (voir tableau 7).

A l'issue de cette analyse, aucune variable ne constituait un facteur prédictif indépendant.

Seule la durée de la maladie conservait une tendance à la significativité avec un OR = 0,90 ( $p=0,06$ ).

La quasi-totalité des facteurs d'inflation de la variance étaient supérieur à 2,5 (hormis la durée de la maladie). La qualité d'ajustement du modèle estimée à l'aide du test de Hosmer Lemeshow restait correcte avec un  $p=0,4$ .

A titre indicatif, le graphique d'effet des prédicteurs concernant la perfusion cérébrale est disponible en annexe (graphique.1)

## 8. Analyse des correspondances multiples

A l'issue de cette analyse, on note qu'il faut cumuler un nombre important de dimensions pour représenter un pourcentage conséquent de l'inertie totale (56% à la 10<sup>ème</sup> dimension).

Ainsi la représentation bidimensionnelle correspond à un pourcentage cumulatif de la variance de 22,4% (14,2% pour la 1<sup>ère</sup> dimension ; 8,2% pour la 2<sup>ème</sup> dimension).

Le nuage des modalités projeté sur les axes des deux premières dimensions met en évidence une représentation en parabole appelée « effet Guttman » (graphique ACM.2). Un premier axe (horizontal) oppose les modalités cotant pour un nombre de point élevé sur l'échelle d'anxiété trait, aux modalités cotant pour un minimum de point. Le deuxième axe (vertical) oppose les modalités extrêmes, celles qui prennent de faibles ou fortes valeurs, aux modalités « moyennes ».

Sur cette représentation, on ne note pas de profil de réponse particulier sur l'échelle STAI-YB associé à l'évolution de la maladie ; les valeurs test du signalétique « « évolution à 6 mois » ne mettant pas en évidence de différence statistiquement significative (tableau ACM.2).

On peu observer que le signalétique « trouble bipolaire de type III » et le signalétique « retraité » sont significativement liés à la première dimension en faveur des modalités cotant faiblement pour l'anxiété-trait (graphique et tableau ACM.2).

Tous les résultats de l'analyse des correspondances multiples sont disponibles en annexe (Tableaux ACM de 1 à 3; graphiques ACM de 1 à 3).

## DISCUSSION ET CONCLUSION

En résumé, à l'issu de l'analyse univariée les prédicteurs en rapport avec une évolution péjorative de la dépression étaient le statut-professionnel en dehors de la retraite (c.à.d. chômage/absence de statut, salarié/étudiant, arrêt de travail/arrêt longue durée), la présence d'un trouble bipolaire de type II, les antécédents de tentative de suicide, l'anxiété-trait, et de meilleures performances cognitives (tâche de fluence verbale catégorielle, planche « interférence » du test de STROOP, épreuve du code de la WAIS). Cependant, les variables dont la significativité a résisté lors de l'analyse multivariée sont des facteurs protecteurs vis à vis d'une évolution péjorative de la dépression, à savoir une durée de la maladie plus longue et de moindre performance lors des changement de block au test de Conners. L'intensité de la détresse anxiouse mesurée par la STAI YB n'a pas été retenue dans notre échantillon comme prédictive de l'évolution de la dépression. L'analyse des données de perfusion concernant des régions d'intérêts appartenant au système limbique et à sa régulation (insula ; amygdale et CCA) n'a pas dégagée de prédicteur ; et il n'a pas été retrouvé de profil d'anxiété-trait spécifiquement relié à l'évolution de la dépression.

### 1. Prédicteurs socio-démographiques et cliniques

Selon la revue de littérature de Perlman and al<sup>49</sup>, l'emploi est un facteur de réponse au traitement antidépresseur. Le statut professionnel n'a pas été sélectionné dans le modèle multivarié, cependant on constate que selon l'analyse univariée, le statut de retraité représente un facteur d'évolution favorable au contraire du statut de salarié, d'étudiant ou encore d'arrêt maladie.

Une des hypothèses pour notre échantillon, pourrait être une intensité d'exposition au stress différente associée à ses statuts comme illustré dans le graphique 2 (celui de droite) ; ce que l'on retrouve dans l'analyse des correspondances multiples.

Cet élément pourrait contribuer à expliquer que la durée de la maladie représente un facteur d'évolution favorable de l'épisode dépressif dans notre échantillon, ce qui ne correspond pas aux données scientifiques actuelles. Sur le graphique 2 (celui de gauche) ; on constate que les patients qui présentent une durée de la maladie plus longue sont majoritaires dans le groupe évolution favorable et sont de manière logique retraité. Il est également représenté sur ce graphique leur score sur la STAI Y-B qui est moins élevé que pour les autres statuts professionnels. Cependant on remarque qu'en moyenne l'anxiété-trait est moins importante chez les retraités qu'importe l'évolution de la maladie, démontrant que d'autres variables explicatives manquent au modèle. Ce résultat pose également la question de la stabilité de l'expression de l'anxiété-trait dans la vie de l'individu ; sur le graphique.3 on observe une tendance à la décroissance du score de STAI Y-B avec l'âge. On retrouve dans la littérature, une prévalence de trouble anxieux moins élevé chez les personnes âgées <sup>50</sup>, une étude de Teachman and al montre une relation curvilinéaire entre l'âge et les affects négatifs comprenant la dépression, l'anxiété et le neuroticisme; avec une pente positive jusqu'à l'âge de 35 ans puis une décroissance jusqu'à l'âge de 77 ans avant une nouvelle corrélation positive <sup>51</sup>. Les hypothèses explicatives suggèrent que le fonctionnement émotionnel montre une légère trajectoire ascendante en lien avec le principe de maturation émotionnelle; avec cependant des compétences de régulation des émotions compromise en fin de vie expliquant ainsi l'ascension de la courbe<sup>51</sup>.

Concernant les résultats de notre étude, un possible biais d'attrition est toutefois à prendre en compte dans l'analyse de ses résultats, effectivement il est possible que les personnes âgées dont l'évolution de la dépression était péjorative soient plus sujettes à être perdu de vue dans le suivi de l'étude, en lien notamment avec l'altération de l'autonomie que ce trouble peut induire.

Concernant le trouble thymique en lui même, ni la durée de l'épisode, ni le nombre d'épisode ne constituait un facteur associé à l'évolution de la dépression dans notre échantillon, ce qui contraste avec les données de la littérature <sup>49</sup>.

Sur le plan des comorbidités, on constate que dans notre échantillon un taux de trouble anxieux associé important (de 71.8% à 72.5% en fonction de l'évolution dans l'échantillon 1). Les taux retrouvés dans la littérature sont davantage autour de 40 à 50% d'association entre épisode dépressif et trouble anxieux <sup>27</sup>. Il n'existe pas dans notre échantillon de différence statistiquement significative entre trouble anxieux associé et évolution de la dépression ; ce qui contraste avec les données actuelles : Bennabi and al rapporte qu'un trouble anxieux comorbide augmente jusqu'à 4,2 fois le risque de résistance au traitement

<sup>52</sup>

Concernant la prise en compte des comorbidités, on peut regretter l'absence de prise en compte des troubles de la personnalité dans l'étude, ce facteur étant reconnu pour influencer négativement la réponse au traitement. Newton-Howes and al estiment que l'absence de tout trouble de la personnalité double la probabilité de réponse au traitement dans la dépression

<sup>53</sup>

Pour finir sur les prédicteurs socio-démographiques et cliniques, on remarque que dans notre étude, il existe une tendance à la significativité statistique en faveur d'une évolution péjorative si l'épisode dépressif s'intègre dans un trouble bipolaire de type II. On retrouve ses résultats dans la littérature, sans différenciation du type de trouble pour Dudek and al<sup>54</sup>.

Akiskal and al ont démontré que les patients, souffrant d'un trouble bipolaires de type II, présentent un âge significativement plus précoce d'apparition du premier épisode ainsi que des taux de récidives dépressives plus élevés que le patient présentant un trouble dépressif unipolaire<sup>55</sup>; ces deux caractéristiques étant reconnues comme prédictives d'une mauvaise réponse au traitement.

## 2. Prédicteurs psychométriques

Dans notre étude, aucune des variables psychométriques n'est retenue comme prédictives de l'évolution de l'épisode dépressif. Les scores de STAI Y-B à baseline ne présentent pas un seuil de significativité suffisant, ce qui ne permet pas de renforcer l'hypothèse de la détresse anxiouse comme facteur prédictif d'une évolution péjorative de la dépression pourtant mise en avant dans l'étude de Gaspersz and al<sup>20</sup>.

Il convient tout de même de développer les données de la littérature sur le sujet dans cette discussion. Un modèle exposé par Carmen Sandi, met en lien l'interaction entre les expériences précoces et les facteurs génétiques dans la constitution d'une anxiété-trait élevée puis la modulation de l'apparition de la dépression par les événements de vie stressants<sup>56</sup>. En parallèle, il est intéressant de noter le recouvrement entre anxiété-trait et neuroticisme (trait de personnalité défini comme la propension à expérimenter des émotions négatives<sup>57</sup>)<sup>58</sup>, ce dernier étant mis en évidence de manière très significative dans l'étude de Takahashi and al<sup>59</sup> comme facteur de dépression résistante au traitement. On comprend aisément ce recouvrement dans l'étude des items de la STAI-YB qui évaluent des éléments tels que l'insatisfaction, l'échec subjectif, la sensibilité au stress et la vulnérabilité émotionnelle<sup>60</sup>; ce qui appartient effectivement au champ de l'expression des émotions négatives.

Clark et Watson<sup>61</sup>, dans leur modèle tripartite de la dépression et de l'anxiété, suggèrent que le neuroticisme est un facteur d'affect négatif général d'ordre supérieur qui partage une variance commune avec les composantes de l'anxiété et de la dépression, qui représentent des facteurs d'ordre inférieur<sup>51</sup>.

De manière princeps, l'exposition à des expériences adverses de manière précoce semble être un facteur explicatif de la trajectoire développementale du trouble avec un continuum entre trait de personnalité (anxiété-trait ; neuroticisme), apparition d'un trouble dépressif et l'évolution de celui-ci. Ces expositions précoces sont par ailleurs mises en évidence de manière cohérente entre les études sur le sujet comme prédicteur d'une mauvaise réponse au traitement antidépresseur<sup>49</sup>. L'absence de cette donnée dans notre échantillon, représente une des limites de l'étude.

### **3. Prédicteurs neuropsychologiques**

Dans notre échantillon, on constate que les patients dont la dépression évolue péjorativement présentent de meilleures performances sur des tâches sollicitant les capacités attentionnelles (fluence verbale catégorielle, test de Stroop, épreuve du code de la WAIS, temps de changement de block test de Conners), la flexibilité cognitive, l'inhibition (épreuve d'interférence sur le test de stroop) et la mémoire de travail (épreuve du code sur la WAIS). Seul le temps de changement de block du test de Conners représente un prédicteur indépendant d'évolution de la dépression ; indiquant que les patients dont l'épisode évolue favorablement présente une attention soutenue plus faible et ceci en contrôlant sur l'anxiété-trait. Par ailleurs, on ne note pas de corrélation entre le score de STAI-YB et le temps de changement de block (coefficient de corrélation de spearman, rho = 0.007 ; p = 0.95).

Effectivement, on ne constate pas de répartition particulière sur le graphique 4 où ces deux variables sont représentées avec l'évolution de l'épisode dépressif en signalétique, ce qui ne permet pas d'étayer notre hypothèse de départ.

La revue de littérature menée par SJ Groves and al<sup>62</sup> rapporte des résultats hétérogènes sur les fonctions cognitives telle que les fonctions exécutives/l'attention et la réponse au traitement. Cependant, les résultats chez les personnes âgées (>65 ans) présentaient une meilleure cohérence avec des dysfonctions exécutives et attentionnelles prédictrices d'une réponse médiocre aux ISRS. Ces résultats sont en contradictions avec ceux présentés dans notre étude.

Dans cet article, SJ Groves discute également de la relation entre la fonction cognitive et les performances qui peuvent être totalement ou partiellement influencées par la gravité de la dépression. Dans notre étude, la sévérité de la dépression n'a pas été intégrée comme co-variable, cela représente une limitation potentielle dans l'analyse des prédicteurs neuropsychologiques.

#### **4. Prédicteurs à partir des données d'imagerie cérébrale**

Dans notre échantillon, aucun des résultats de perfusions des régions d'intérêt n'a atteint le seuil de significativité statistique. Il est important de noter que les facteurs d'inflation de la variance (indicateur estimant l'augmentation de la variance dû à la relation avec les autres prédicteurs) sont très élevés dans les modèles d'analyses multivariées intégrant ses variables, indiquant par la même qu'il existe une multicolinéarité entre les facteurs. La multicolinéarité représente le fait qu'une variable est prédictible par une combinaison linéaire d'autres variables introduites dans le même modèle.

L'absence d'une forte multicolinéarité est une des conditions requises pour pouvoir estimer un modèle linéaire généralisé dont les modèles de régression logistique<sup>63</sup>.

Une multicolinéarité importante est problématique, car elle rend les coefficients de régression instables et difficiles à interpréter. La multicolinéarité n'a aucune incidence sur l'adéquation de l'ajustement, ni sur la qualité de la prévision. Cependant, les coefficients individuels associés à chaque variable explicative ne peuvent pas être interprétés de façon fiable. Ce problème survient lorsque certaines variables de prévision du modèle mesurent le même phénomène<sup>63</sup>. Cet élément limite considérablement l'analyse de nos résultats de perfusion cérébrale, à la lumière de ses explications, peut être aurions nous du résumer nos variables de perfusions afin de limiter ce phénomène. Une méthode d'analyse statistique n'est pas sensible à la multicolinéarité, il s'agit de la méthode de régression des moindres carrés partiels. Elle est effectivement recommandée dans la prédiction, quand un grand nombre de variables explicatives est utilisée, ou quand il existe une forte colinéarité entre les variables. Cette méthode s'inspire à la fois de l'analyse en composante principale et des méthodes de régression<sup>64</sup>.

Concernant les limites sur le plan technique, l'une des contraintes de l'imagerie en ASL est la nécessité d'une acquisition d'image rapide pour s'assurer que le signal du sang marqué est capturé avant que celui-ci ne retrouve son état d'équilibre. L'imagerie rapide se fait aux dépens de la résolution spatiale, ce qui signifie que le signal d'un voxel donné reflétera un mélange de signaux générés par les trois principaux tissus cérébraux : la substance grise, la substance blanche et le LCR. Comme les valeurs de débit de chacun de ces tissus sont différentes, une différence de valeur de débit entre deux voxels pourrait simplement être due à une différence d'hétérogénéité des tissus plutôt qu'à une véritable différence de débit<sup>65</sup>.

Une technique appelée correction de volume partiel permet de corriger cet effet. Elle estime en fonction des voxels adjacents la probabilité de se situer dans la substance grise<sup>66</sup>.

Concernant les données actuelles en rapport avec l'imagerie cérébrale, selon la dernière revue de littérature menée par Perlman and al<sup>49</sup>, l'activité du CCA reste en terme de reproductibilité des résultats, le prédicteur le plus fiable de réponse au traitement, suivie par la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales frontale et limbique (dans le sens d'une connectivité accrue en faveur de la réponse aux antidépresseur) puis de la diminution de la connectivité au sein du réseau du mode par défaut (là aussi en faveur d'une réponse au traitement).

## 5. Points forts et biais

Il s'agit d'une étude en ouvert sur le plan thérapeutique. Les traitements ont donc pu être modifiés en fonction de la tolérance, limitant ainsi le risque de non évolution ou d'évolution péjorative lié à ce facteur. Ce mode d'étude présente une validité écologique, et permet de refléter plus précisément l'implication des différents facteurs cliniques dans la détermination de la réponse en vie réelle. En revanche, il ne donne pas d'informations précises sur la probabilité de réponse à un agent par rapport à un autre.

Le nombre de perdus de vue lors de l'évaluation à 6 mois présente une limitation de cette étude ; ainsi que les données manquantes ayant notamment nécessité la création de 3 échantillons de tailles modestes.

Bien que la littérature justifiât de ne pas prendre en compte les traitements médicamenteux dans l'analyse des données de perfusions cérébrales, dans notre étude les patients étaient déjà sous traitement au moment de l'acquisition des données d'imagerie cérébrale.

Cet élément représente un biais, car il est possible qu'une partie des résultats soit attribuable à l'effet du traitement sur l'activité cérébrale.

Enfin, notre étude contient un grand nombre de variables. Il existe donc un risque de mettre en évidence une association due au phénomène de comparaisons multiples. Cependant, pour limiter ce risque, le modèle d'analyse multivarié a sélectionné un nombre limité de variables afin de respecter le principe de parcimonie <sup>67</sup>.

## 6. Conclusion

A l'issue de notre étude, nous ne pouvons pas venir renforcer l'hypothèse concernant la détresse anxieuse comme étant un facteur prédictif d'une évolution péjorative de la dépression. Nous n'avons pas pu mettre en évidence un profil neuropsychologique et perfusionnel particulier (au sein de l'insula, de l'amygdale et du CCA) en lien l'évolution de l'épisode dépressif. Cependant, les données de la littérature sont robustes quand à son implication dans l'évolution du trouble dépressif, notamment en démontrant l'overlap avec le neuroticisme. Les expériences adverses précoces semblent être un facteur d'importance dans la trajectoire constitutionnelle de ce trait de personnalité. A la vue de ces éléments, il semble important de concentrer nos efforts sur la prévention de ces évènements ainsi que sur la prise en charge précoces des sujets exposés afin de pouvoir réduire la vulnérabilité engendrée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Principaux repères sur la dépression. Available at: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>. (Accessed: 12th July 2019)
2. NIMH. NIMH » Questions and Answers about the NIMH Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Study — All Medication Levels. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/stard/allmedicationlevels.shtml>. (Accessed: 12th July 2019)
3. Detre, J. A., Wang, J., Wang, Z. & Rao, H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr. Opin. Neurol.* **22**, 348 (2009).
4. Raichle, M. E., Grubb, R. L., Gado, M. H., Eichling, J. O. & Ter-Pogossian, M. M. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch. Neurol.* **33**, 523–526 (1976).
5. Sokoloff, L. Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. *Fed. Proc.* **40**, 2311–2316 (1981).
6. Esquevin, A. et al. Étude de la perfusion cérébrale par Arterial Spin Labeling : principes et applications en neurosciences cliniques. *Rev. Neuropsychol.* **5**, 135–141 (2012).
7. Batail, J.-M., Ferré, J.-C., Gauvrit, J.-Y., Drapier, D. & Millet, B. Étude des anomalies morphométriques et de perfusion dans la dépression chronique et résistante. *Eur. Psychiatry* **28**, 32 (2013).
8. Navarro, V. et al. Prognostic value of frontal functional neuroimaging in late-onset severe major depression. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **184**, 306–311 (2004).
9. Amen, D. G., Taylor, D. V., Meysami, S. & Raji, C. A. Deficits in Regional Cerebral Blood Flow on Brain SPECT Predict Treatment Resistant Depression. *J. Alzheimers Dis.* **63**,

529–538 (2018).

10. Pizzagalli, D. A. Frontocingulate Dysfunction in Depression: Toward Biomarkers of Treatment Response. *Neuropsychopharmacology* **36**, 183–206 (2011).
11. Hamilton, J. P. *et al.* Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am. J. Psychiatry* **169**, 693–703 (2012).
12. Etkin, A. & Wager, T. D. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry* **164**, 1476–1488 (2007).
13. Li, J. *et al.* Towards characterizing the regional cerebral perfusion in evaluating the severity of major depression disorder with SPECT/CT. *BMC Psychiatry* **18**, (2018).
14. Souery, D. *et al.* Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J. Clin. Psychiatry* **68**, 1062–1070 (2007).
15. Min, J.-A., Lee, N.-B., Lee, C.-U., Lee, C. & Chae, J.-H. Low trait anxiety, high resilience, and their interaction as possible predictors for treatment response in patients with depression. *J. Affect. Disord.* **137**, 61–69 (2012).
16. Kemp, A. H., Gordon, E., Rush, A. J. & Williams, L. M. Improving the Prediction of Treatment Response in Depression: Integration of Clinical, Cognitive, Psychophysiological, Neuroimaging, and Genetic Measures. *CNS Spectr.* **13**, 1066–1086 (2008).
17. Szádóczky, E., Rózsa, S., Zámbori, J. & Füredi, J. Predictors for 2-year outcome of major depressive episode. *J. Affect. Disord.* **83**, 49–57 (2004).
18. Fava, M. *et al.* Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am. J. Psychiatry* **165**, 342–351 (2008).
19. Wu, Z. *et al.* Difference in remission in a Chinese population with anxious versus

nonanxious treatment-resistant depression: a report of OPERATION study. *J. Affect. Disord.* **150**, 834–839 (2013).

20. Gaspersz, R. *et al.* Anxious distress predicts subsequent treatment outcome and side effects in depressed patients starting antidepressant treatment. *J. Psychiatr. Res.* **84**, 41–48 (2017).
21. Nitschke, J. B., Heller, W., Imig, J. C., McDonald, R. P. & Miller, G. A. Distinguishing Dimensions of Anxiety and Depression. *Cogn. Ther. Res.* **25**, 1–22 (2001).
22. Bieling, P. J., Antony, M. M. & Swinson, R. P. The State-Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behav. Res. Ther.* **36**, 777–788 (1998).
23. Delignières, D. Anxiété et performance. in *Cognition et performance* (ed. Famose, J.-P.) 235–254 (INSEP-Éditions, 2018).
24. Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R. & Calvo, M. G. Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion* **7**, 336–353 (2007).
25. Mendl, M. Performing under pressure: stress and cognitive function. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **65**, 221–244 (1999).
26. Bierman, E. J. M., Comijs, H. C., Jonker, C. & Beekman, A. T. F. Effects of anxiety versus depression on cognition in later life. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **13**, 686–693 (2005).
27. Dotson, V. M. *et al.* Unique and interactive effect of anxiety and depressive symptoms on cognitive and brain function in young and older adults. *J. Depress. Anxiety* **Suppl 1**, (2014).
28. Simon, G. E. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull. World Health Organ.* **78**, 439–445 (2000).
29. Ten Have, M. *et al.* Duration of major and minor depressive episodes and associated risk indicators in a psychiatric epidemiological cohort study of the general population. *Acta*

*Psychiatr. Scand.* **136**, 300–312 (2017).

30. Busner, J. & Targum, S. D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* **4**, 28–37 (2007).
31. Leucht, S. *et al.* What does the HAMD mean? *J. Affect. Disord.* **148**, 243–248 (2013).
32. Min, J.-A., Lee, N.-B., Lee, C.-U., Lee, C. & Chae, J.-H. Low trait anxiety, high resilience, and their interaction as possible predictors for treatment response in patients with depression. *J. Affect. Disord.* **137**, 61–69 (2012).
33. Schneider, L. S. *et al.* An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am. J. Psychiatry* **160**, 1277–1285 (2003).
34. Wu, W.-C., Fernández-Seara, M., Detre, J. A., Wehrli, F. W. & Wang, J. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn. Reson. Med.* **58**, 1020–1027 (2007).
35. Maumet, C., Maurel, P., Ferré, J.-C. & Barillot, C. Robust estimation of the cerebral blood flow in arterial spin labelling. *Magn. Reson. Imaging* **32**, 497–504 (2014).
36. Maumet, C., Maurel, P., Ferré, J.-C. & Barillot, C. An a contrario approach for the detection of patient-specific brain perfusion abnormalities with arterial spin labelling. *NeuroImage* **134**, 424–433 (2016).
37. Buxton, R. B. *et al.* A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn. Reson. Med.* **40**, 383–396 (1998).
38. Desikan, R. S. *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* **31**, 968–980 (2006).
39. Kang, J. Y. *et al.* Regional cerebral blood flow abnormalities associated with apathy and depression in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **26**, 217–224 (2012).
40. Treadway, M. T. & Zald, D. H. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from

translational neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 537–555 (2011).

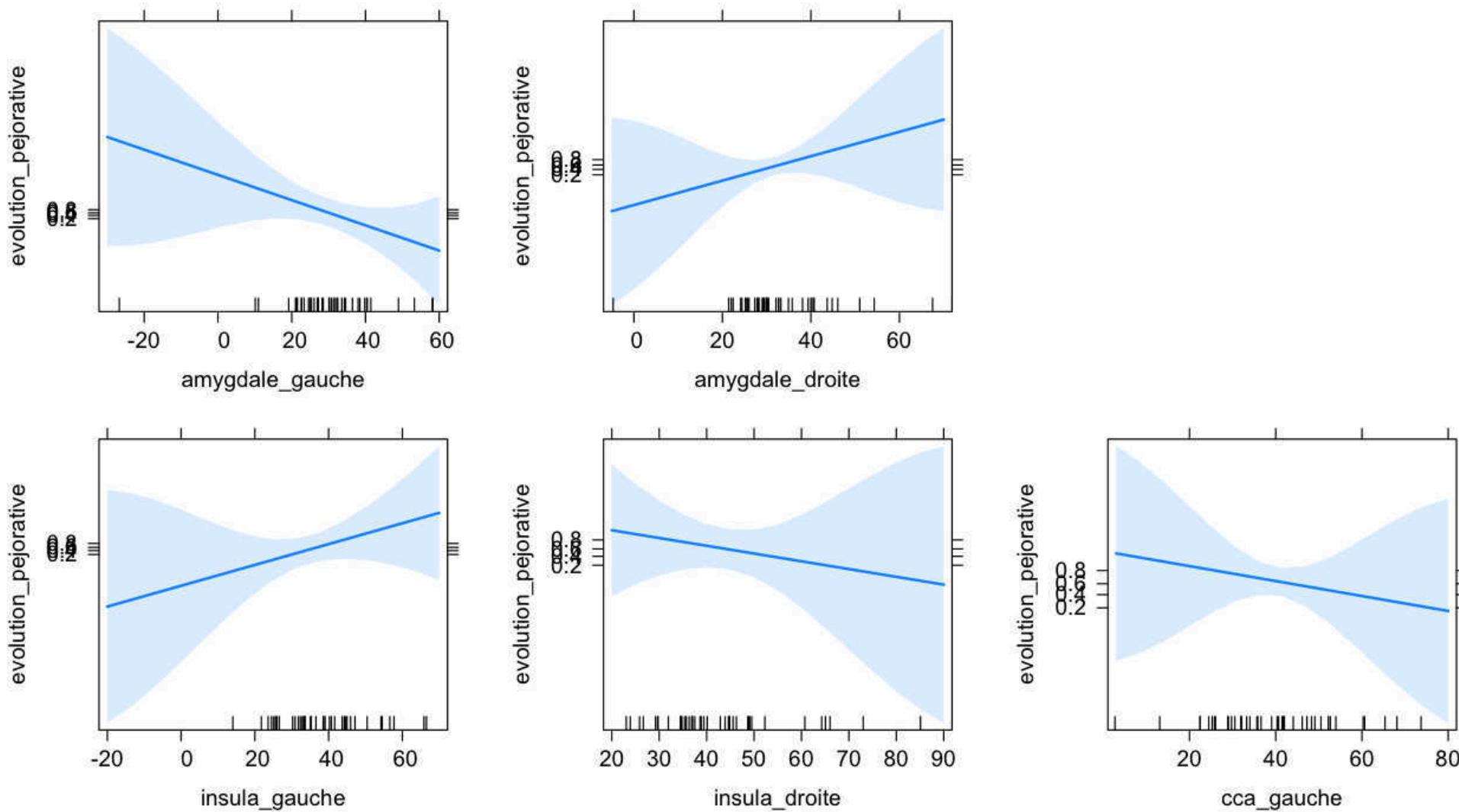
41. Berridge, K. C., Robinson, T. E. & Aldridge, J. W. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr. Opin. Pharmacol.* **9**, 65–73 (2009).
42. Etkin, A. Neurobiology of anxiety: from neural circuits to novel solutions? *Depress. Anxiety* **29**, 355–358 (2012).
43. Iglewicz, B. & Hoaglin, D. C. *How to Detect and Handle Outliers*. (ASQC Quality Press, 1993).
44. Nagafusa, Y. *et al.* Assessment of cerebral blood flow findings using 99mTc-ECD single-photon emission computed tomography in patients diagnosed with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **140**, 296–299 (2012).
45. Gardner, A. *et al.* Towards mapping the brain connectome in depression: functional connectivity by perfusion SPECT. *Psychiatry Res.* **223**, 171–177 (2014).
46. Lui, S. *et al.* Depressive Disorders: Focally Altered Cerebral Perfusion Measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging. *Radiology* **251**, 476–484 (2009).
47. Vasic, N. *et al.* Baseline brain perfusion and brain structure in patients with major depression: a multimodal magnetic resonance imaging study. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* **40**, 412–421 (2015).
48. Amen, D. G., Taylor, D. V., Meysami, S. & Raji, C. A. Deficits in Regional Cerebral Blood Flow on Brain SPECT Predict Treatment Resistant Depression. *J. Alzheimers Dis. JAD* **63**, 529–538 (2018).
49. Perlman, K. *et al.* A systematic meta-review of predictors of antidepressant treatment outcome in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **243**, 503–515 (2019).
50. Flint, A. J. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am. J. Psychiatry* **151**, 640–649 (1994).
51. Teachman, B. A. Aging and negative affect: the rise and fall and rise of anxiety and

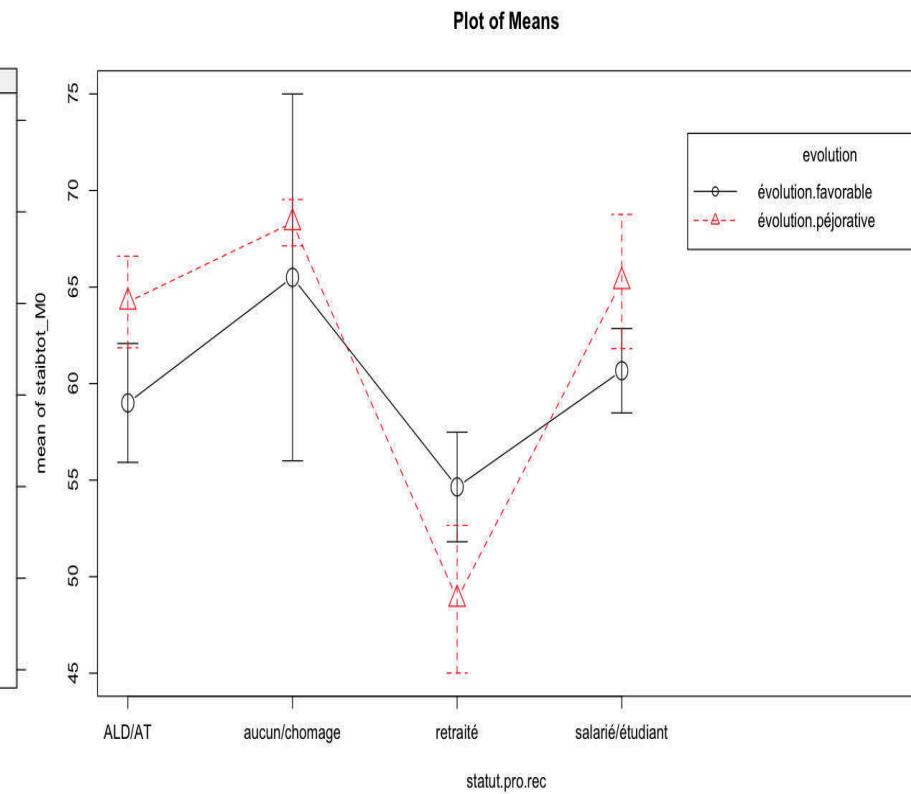
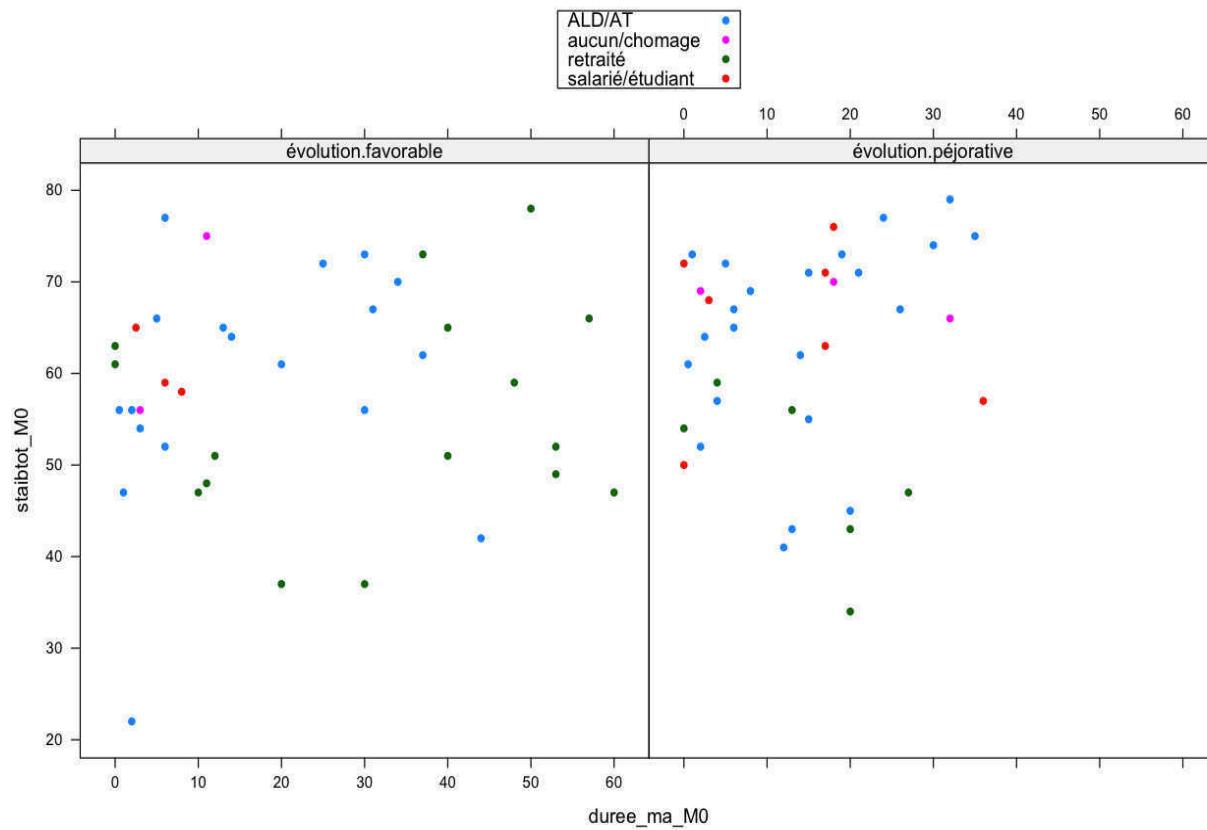
- depression symptoms. *Psychol. Aging* **21**, 201–207 (2006).
52. Bennabi, D. *et al.* Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review. *J. Affect. Disord.* **171**, 137–141 (2015).
53. Newton-Howes, G., Tyrer, P. & Johnson, T. Personality disorder and the outcome of depression: Meta-analysis of published studies. *Br. J. Psychiatry* **188**, 13–20 (2006).
54. Dudek, D. *et al.* Risk factors of treatment resistance in major depression: Association with bipolarity. *J. Affect. Disord.* **126**, 268–271 (2010).
55. Akiskal, H. S. & Benazzi, F. Optimizing the Detection of Bipolar II Disorder in Outpatient Private Practice: Toward a Systematization of Clinical Diagnostic Wisdom. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 914–921 (2005).
56. Sandi, C. & Richter-Levin, G. From high anxiety trait to depression: a neurocognitive hypothesis. *Trends Neurosci.* **32**, 312–320 (2009).
57. Ormel, J. *et al.* Neuroticism and common mental disorders: Meaning and utility of a complex relationship. *Clin. Psychol. Rev.* **33**, 686–697 (2013).
58. Gonda, X. *et al.* Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **259**, 106–113 (2009).
59. Takahashi, M. *et al.* Low Openness on the Revised NEO Personality Inventory as a Risk Factor for Treatment-Resistant Depression. *PLOS ONE* **8**, e71964 (2013).
60. Langevin, V. Inventaire d'anxiété État-Trait Forme Y [State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)]. **4** (2012).
61. Clark, L. A. & Watson, D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J. Abnorm. Psychol.* **100**, 316–336 (1991).
62. Groves, S. J., Douglas, K. M. & Porter, R. J. A Systematic Review of Cognitive Predictors of Treatment Outcome in Major Depression. *Front. Psychiatry* **9**, (2018).

63. Multicolinéarité dans la régression. Available at: <http://larmarange.github.io/analyse-R/multicolinearite.html>. (Accessed: 15th August 2019)
64. Abdi, H. Partial Least Square Regression PLS-Regression. 13
65. Borogovac, A. & Asllani, I. Arterial Spin Labeling (ASL) fMRI: Advantages, Theoretical Constrains and Experimental Challenges in Neurosciences. *International Journal of Biomedical Imaging* (2012). doi:10.1155/2012/818456
66. Petr, J., Ferre, J.-C., Gauvrit, J.-Y. & Barillot, C. Denoising arterial spin labeling MRI using tissue partial volume. in *Medical Imaging 2010: Image Processing* **7623**, 76230L (International Society for Optics and Photonics, 2010).
67. Sanharawi, M. E. & Naudet, F. Comprendre la régression logistique. */data/revues/01815512/v36i8/S0181551213002490/* (2013).

## **LISTE DES FIGURES ET DES GRAPHIQUES**

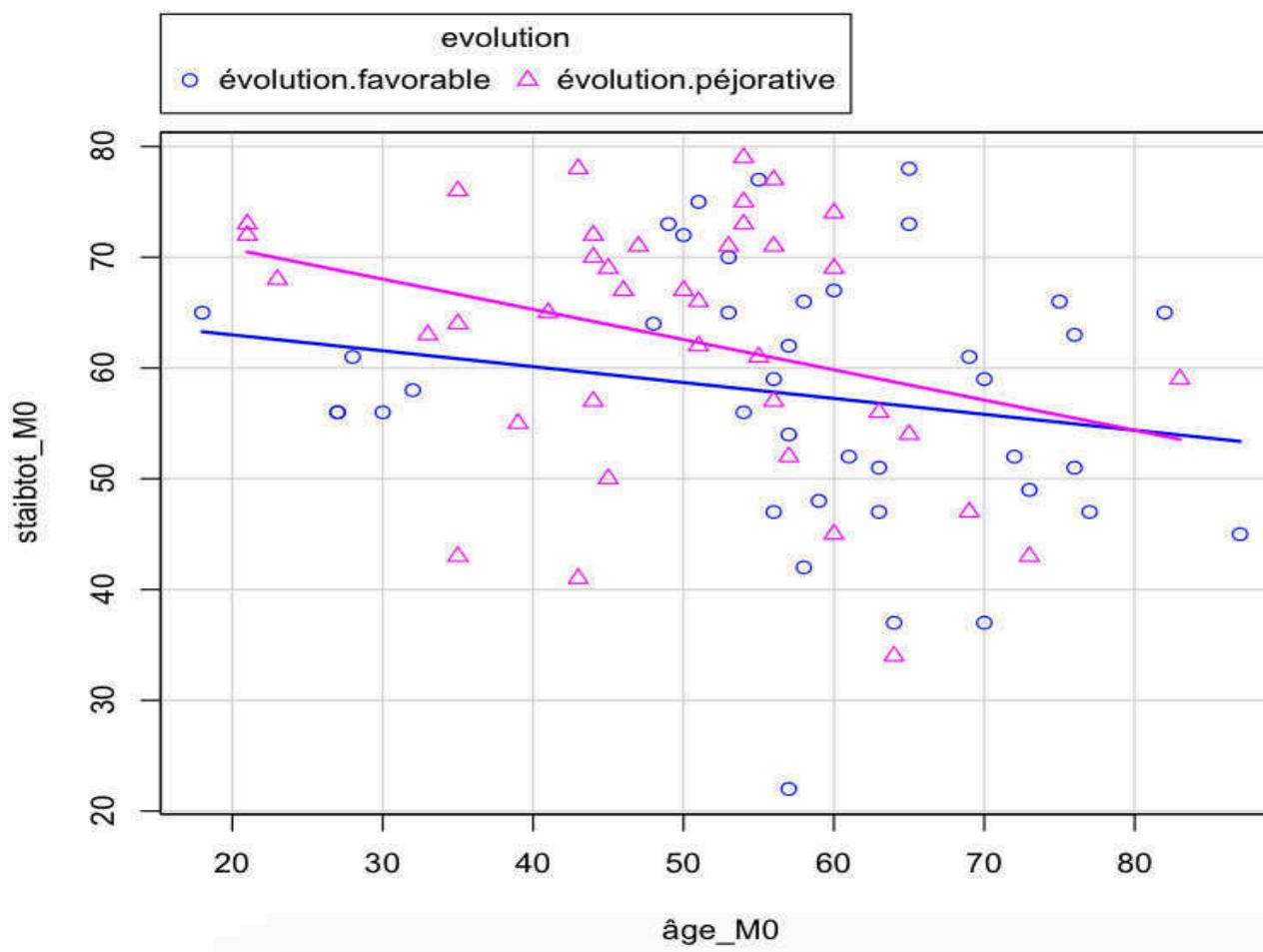
Figure 1 : Flow Chart.....	25
Graphique 1 : Graphique d'effet des prédicteurs.....	49
Graphique 2 : Etude des résultats de STAI Y-B en fonction de la durée de la maladie, le statut professionnel et l'évolution de la dépression.....	50
Graphique 3 : Représentation du score de Stai YB en fonction de l'âge (lignes des moindres carrés) avec l'évolution en signalétique .....	51
Graphique 4 : Représentation graphique du temps de changement de block au test de Conners en fonction du score de STAI Y-B avec l'évolution de l'épisode dépressif en signalétique .....	52
Graphique ACM 1.....	53
Graphique ACM 2.....	54
Graphique ACM 3.....	55



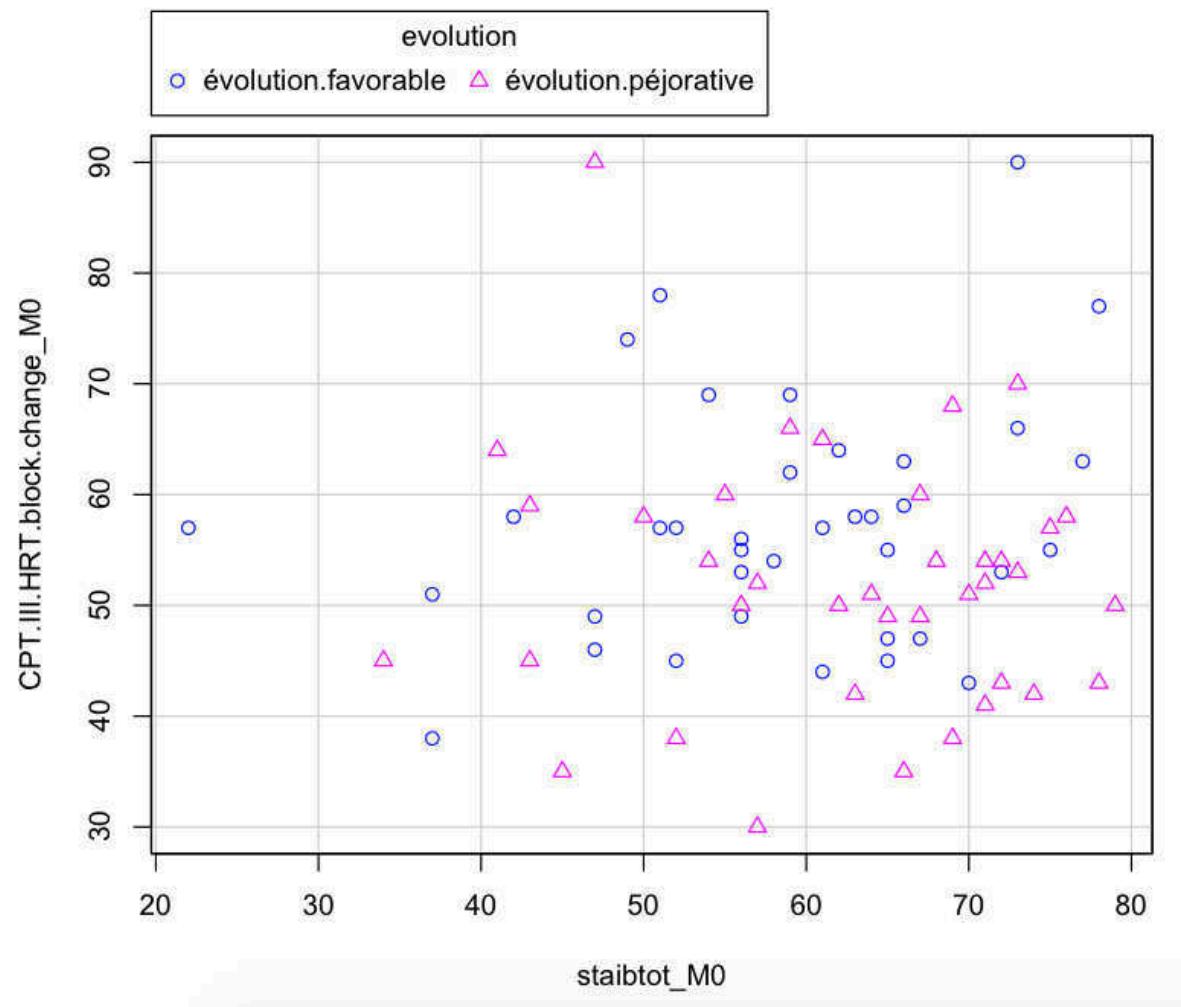


Graphique 2 : Etude des résultats de STAI Y-B en fonction de la durée de la maladie, le statut professionnel et l'évolution de la dépression

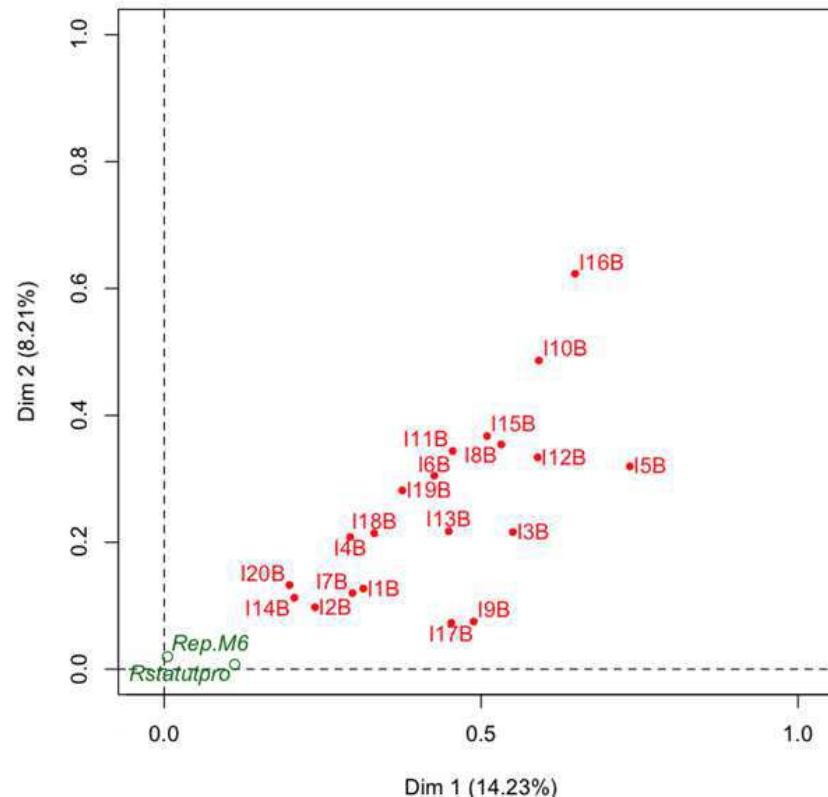
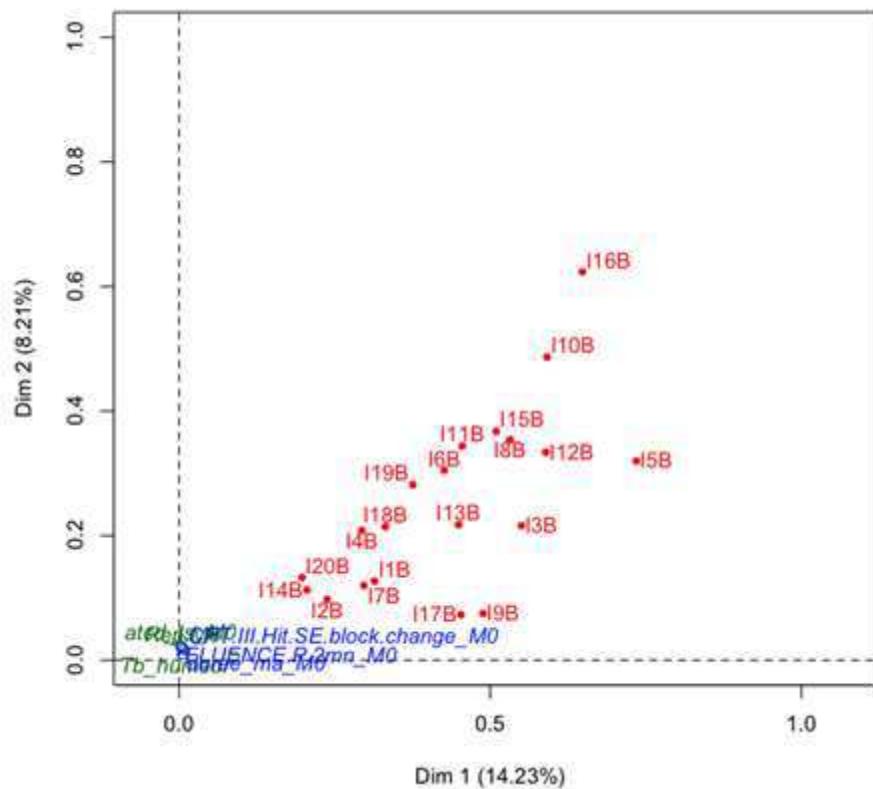
Représentation en nuage de points des patients en fonction du score de la STAI YB et de la durée de la maladie dans les deux groupes d'évolution de l'épisode dépressif (à gauche) ; représentation graphique des moyennes des scores (avec leur erreur standard) à la STAI YB pour les différents statuts professionnels en fonction de l'évolution de la dépression (à droite).



Graphique 3 : Représentation du score de Stai YB en fonction de l'âge (lignes des moindres carrés) avec l'évolution en signalétique

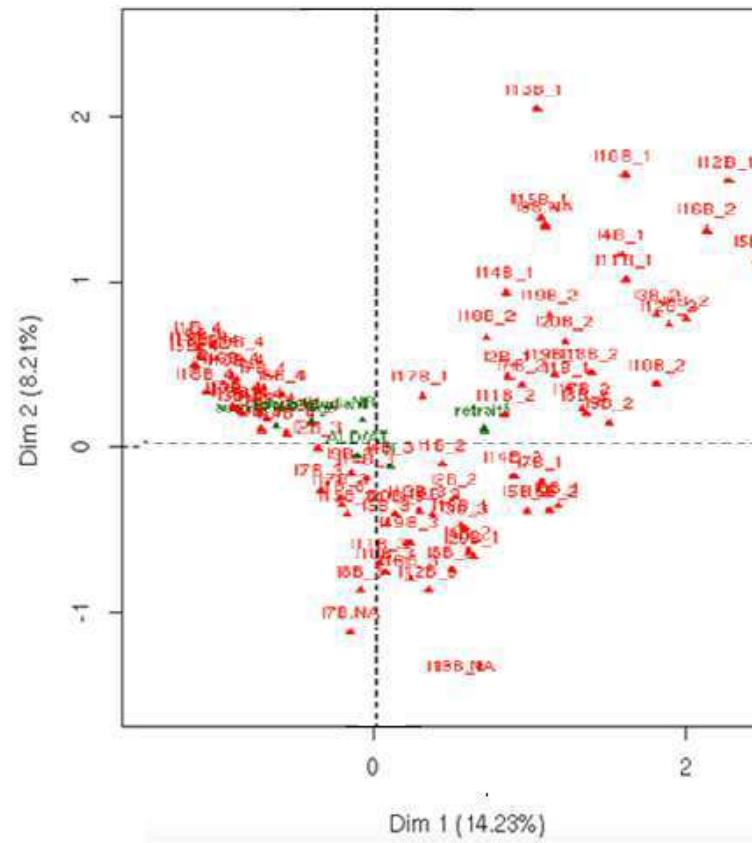
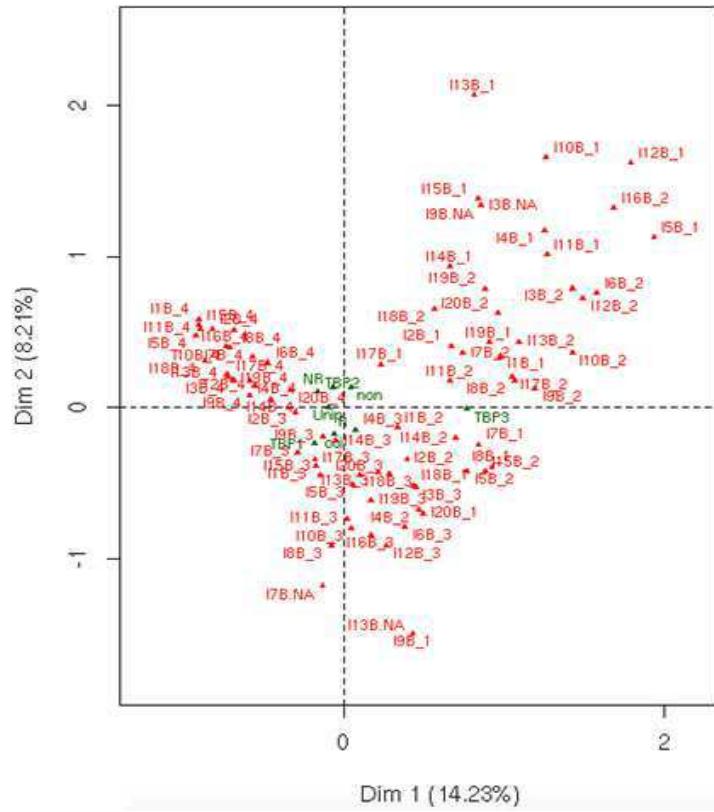


Graphique 4 : Représentation graphique du temps de changement de block au test de Conners en fonction du score de STAI Y-B avec l'évolution de l'épisode dépressif en signalétique



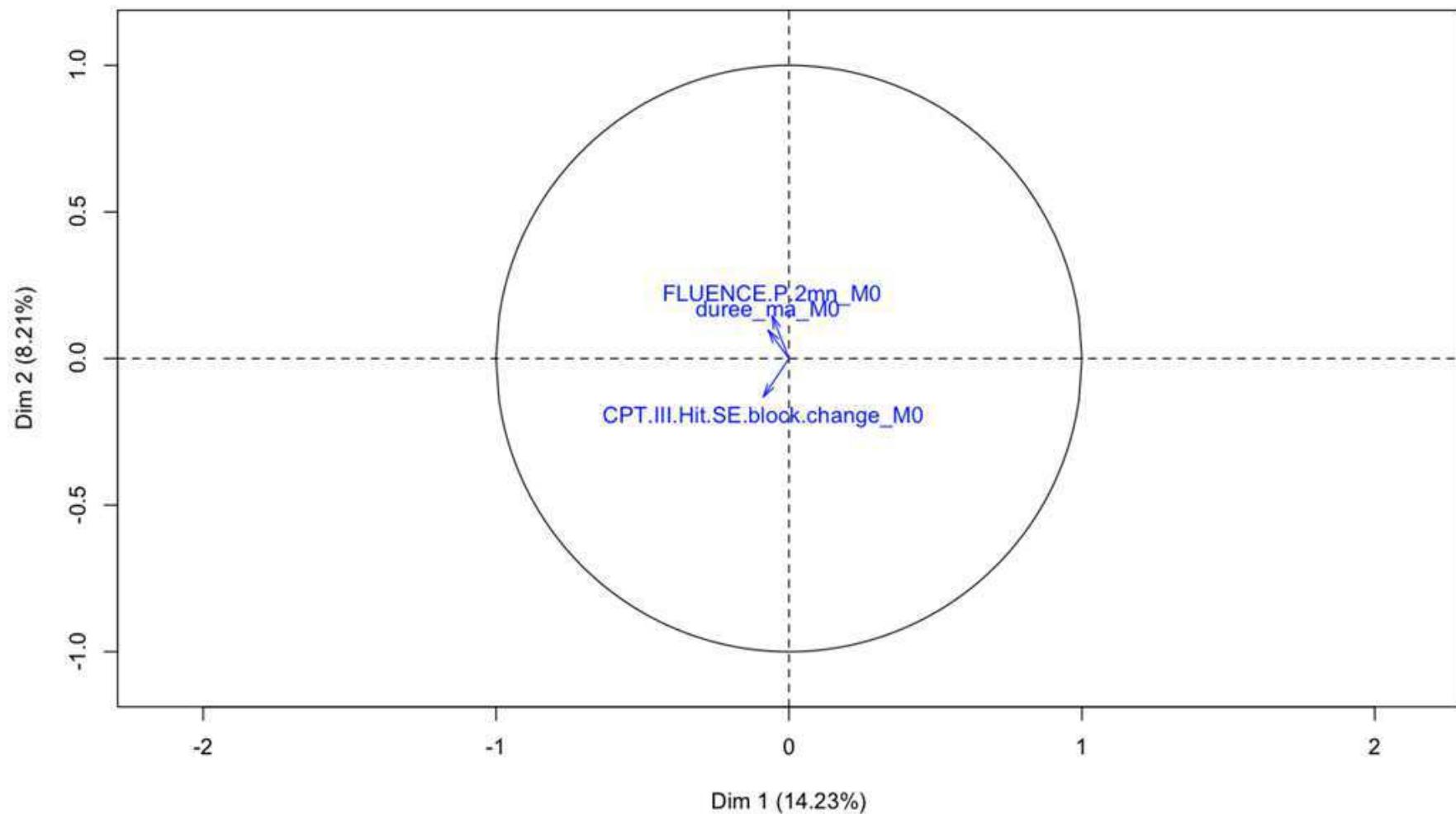
Graphique ACM 1 : Représentation graphique des variables qualitatives actives (items STA1 YB en rouge) et des signalétiques (en vert et bleu) sur les deux premières dimensions

(Rep M6 : évolution de l'épisode dépressif ; Rstatutpro : statut professionnel ; atcd TS : antécédent de tentative de suicide ; Tb\_humeur : trouble de l'humeur ; durée\_ma : durée de la maladie ; Fluence P 2mn : fluence P ; CPT III block change : temps de changement de changement de block au test de Conners)



## Graphique ACM 2 : Représentation graphique des modalités et des variables signalétiques qualitatives

(NR : évolution péjorative ; R : évolution favorable ; oui : antécédent de tentative de suicide ; non : absence d'antécédent de suicide ; Unip : trouble unipolaire ; TBP1 : trouble bipolaire de type 1 ; TBP2 : trouble bipolaire de type 2 ; TBP3 : trouble bipolaire de type 3 ; ALD/AT : arrêt longue durée/arrêt de travail)



Graphique ACM 3 : Représentation graphique des variables signalétiques quantitatives

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : données socio-démographiques .....	57
Tableau 2 : antécédents et caractéristiques de la maladie .....	59
Tableau 3 : Traitements.....	60
Tableau 4 : données psychométriques.....	61
Tableau 5 : Données neuropsychologiques .....	63
Tableau 6 : Régression logistique univariée .....	65
Tableau 7 : Analyse des données de perfusions cérébrales.....	67
Tableau 8 : Régressions multivariées.....	68
Tableau ACM 1 : Variance des dix premières dimensions.....	69
Tableau ACM 2 : Résultats pour les variables signalétiques.....	70
Tableau ACM 3 : Rapport de corrélation des variables qualitatives actives avec les trois premières dimensions .....	71

Variables	Echantillon initial (régression univariée)				Echantillon modèle multivarié				Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ Fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA * (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)
	Effectif	39(49%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
âge♣	49.4 [21-83]	57.5 [18-87]	0.02	0%	49.4 [21-83]	54.6 [18-76]	0.1	0%	47.8 [21-69]	59.5 [27-75]	0.03	0%
Sexe (femme)	71.4%	70%	0.86	0%	70,3%	61.7%	1	0%	68.0%	76.5%	0.6	0%
Statut Marital				0%				0%				0%
Célibataire	15,40%	15%			16.2%	12.1%			16.0%	11.8%		
Marié	51,30%	45%			54.1%	42.4%			52.0%	52.9%		
En couple	12,80%	22,50%	0.80		10.8%	27.3%	0.40		12.0%	5.9%	0.9	
Veuf	5,10%	7,50%			2.7%	6.1%			4.0%	11.8%		
Divorcé	15,40%	10%			16.2%	12.1%			16.0%	17.6%		
Nombre d'enfant♦	2[0-5]	2[0-4]	0.85	0%	2[0-5]	2[0-3]	0.89	0%	2[0-5]	2[0-3]	0.06	0%
Etudes (années)♦	12[7-17]	12[5-23]	0.94	2,5% (1/1)	12.0[7-17]	12.5[5-23]	0.24	1.4%(EF)	12.0[7-17]	14.5[5-23]	0.07	2.4%(EF)
Statut professionnel				1,2% (1/2)				0%				0%
Aucun/chômage	7.9%	5.0%			8.1%	6.1%			4.0%	5.9%		
Salarié/étudiant	18.4%	7.5%	0.05		18.9%	6.1%	0.23		28.0%	0%		0.02
Retraité	15.8%	42.5%			16.2%	33.3%			12.0%	41.2%		
ALD/AT*	57.9%	45.0%			56.8%	54.5%			56.0%	52.9%		

Tableau 1 : Données socio-démographiques

(\*NA : données manquantes ; \*ALD/AT : arrêt longue durée/Arrêt de travail)

Variables	Echantillon initial (régression univariée)				Echantillon modèle multivarié				Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA*(%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA*(%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA*(%) (EP/EF)
	Effectif	39(49%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
Caractéristique de l'épisode (MINI 5.0)	0%			0%			0%			0%		
Risque suicidaire	38.5%	42.5%	0.71		37.5%	48.5%	0.36		48.0%	47.1%	1	
Caractéristique mélancolique	10.3%	7.5%	0.71		10.8%	9.1%	1		12.0%	11.8%	1	
Symptômes psychotiques	7.7%	2.5%	0.36		8.1%	3.0%	0.61		12.0%	0%	0.3	
Comorbidités (MINI 5.0)	0%			0%			0%			0%		
Comorbidité anxiouse	71.8%	72.5%	0.94		70.3%	75.8%	0.60		64.0%	70.6%	0.7	
Nombre de comorbidités anxiouses♦	2[1-3]	1[1-3]	0.13		2[1-3]	1[1-3]	0.13		1[1-3]	1[1-3]	0.7	
Trouble panique (vie entière)	30.8%	30%	0.94		29.7%	33.3%	0.74		24.0%	23.5%	1	
Trouble panique (actuel)	17.9%	20%	0.81		18.9%	24.2%	0.58		16.0%	11.8%	1	
Agoraphobie	2.6%	2.5%	1		2.7%	3.0%	1		0%	0%	1	
Trouble anxieux généralisé	51.3%	55%	0.74		51.4%	54.5%	0.78		44.0%	58.8%	0.3	
Phobie sociale	15.4%	10%	0.52		16.2%	9.1%	0.48		8.0%	5.9%	1	
TOC	2.6%	0%	0.49		2.7%	0%	1		0%	0%	1	
SSPT	10.3%	2.5%	0.2		8.1%	3.0%	0.6		12.0%	5.9%	0.5	

Tableau 1 : Données socio-démographiques (suite)

(\*NA : données manquantes ; \*TOC : trouble obsessionnel compulsif ; \*SSPT : syndrome de stress post traumatique

Variables	Echantillon initial (régression univariée)				Echantillon modèle multivarié				Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)
	Effectif	39(49%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
Nombre d'épisode♦	4[1-30]	3[0-20]	0.92	5%(1/3)	4[1-30]	4[0-20]	0.79	4.2%(1/2)	3.5[1-30]	6[0-10]	0.2	4.6% (1/1)
Durée de la maladie (année)♦	14[0-36]	14[0-60]	0.15	1,2%(EF)	14[0-36]	14[0-57]	0.2	0%	13[0-36]	30[2-57]	0.03	0%
Score de Tash&Rush												
0	5,10%	5,60%			5.4%	6.2%			-	-		
1	12,80%	13,90%			13.5%	15.6%			16.0%	6.2%		
2	33,30%	33,30%	1	5%(4EF)	35.1%	28.1%	0.96	1.4%(EF)	36.0%	31.2%		2.4%(EF)
3	38,50%	38,90%			37.8%	40.6%			40.0%	43.8%	0.5	
4	7,70%	8,30%			5.4%	9.4%			4.0%	18.8%		
5	2,60%	0%			2.7%	0%			4.0%	0%		
Durée de l'épisode (semaine)♦	24[1-200]	16[0-288]	0.56	5%(2/2)	24[1-200]	22[0-288]	0.92	2.9%(1/1)	25[1-150]	16[3-112]	0.4	0%
Trouble de l'humeur												
Unipolaire	59%	64,10%			56.8%	66.7%			64.0%	70.6%		
TBP* type 3	7,70%	20,50%	0.17	1.2%(EF)	8.1%	18.2%	0.2	0%	8.0%	11.8%	0.7	0%
TBP* type 2	25,60%	10,30%			27.0%	9.1%			20.0%	5.9%		
TBP* type 1	7,70%	5,10%			8.1%	6.1%			8.0%	11.8%		
Antécédent de tentative de suicide	51.3%	31.6%	0.079	2,5%(2EF)	48.6%	36.4%	0.3	0%	56.0%	47.1%	0.8	0%
Nombre de tentative de suicide♦	2[1-10]	1.5[1-10]	0.78	3,8%(1/2)	2[1-10]	1.5[1-10]	0.73	1.4%(EP)	3[1-10]	1[1-7]	0.2	2.4% (EP)

Tableau 2 : Antécédents et caractéristiques de la maladie

(\*NA : données manquantes ; \*TBP : trouble bipolaire)

Variables	Echantillon initial (régression univariée)					Echantillon modèle multivarié					Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)		
	Effectif	39(49%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)				
Hypnotique	43.6%	41%	0.82	1,2%(EF)	43.2%	42.4%	0.94	0%	40.0%	58.8%	0.3	0%		
IRS*	12.8%	17.9%	0.53	1,2%(EF)	13.5%	18.2%	0.59	0%	12.0%	11.8%	1	0%		
IRSNa*	25.6%	41%	0.15	1,2%(EF)	24.3%	39.4%	0.17	0%	32.0%	41.2%	0.5	0%		
Autre anti-dépresseur	20.5%	15.4%	0.56	1,2%(EF)	21.6%	15.2%	0.49	0%	24.0%	17.6%	0.7	0%		
Tricyclique	23.1%	15.4%	0.39	1,2%(EF)	21.6%	15.2%	0.49	0%	20.0%	23.5%	0.8	0%		
Antipsychotique	38.5%	46.2%	0.49	1,2%(EF)	40.5%	54.4%	0.24	0%	40.0%	58.8%	0.2	0%		
Anti-épileptique	41%	35.9%	0.64	1,2%(EF)	40.5	33.3	0.53	0%	36.0%	41.2%	0.7	0%		
Anti-parkinsonnien	2.6%	2.6%	1	1,2%(EF)	2.7%	3.0%	1	0%	4.0%	5.9%	1	0%		
Anti-histaminique	23.1%	7.7%	0.11	1,2%(EF)	24.3%	6.1%	0.051	0%	24.0%	11.8%	0.4	0%		
Benzodiazépine	53.8%	64.1%	0.36	1,2%(EF)	56.8%	63.6%	0.56	0%	52.0%	64.7%	0.5	0%		
Lithium	7.7%	23.1%	0.11	1,2%(EF)	8.1%	24.2%	0.064	0%	8.0%	35.3%	0.04	0%		
Antécédent ECT*	7.7%	18.4%	0.19	2,5% (2EF)	8.1%	21.2%	0.2	0%	12.0%	23.5%	0.4	0%		
Antécédent TMS*	12.8%	5.3%	0.43	2,5% (2EF)	8.1%	6.1%	1	0%	8.0%	5.9%	0.8	0%		
Antécédent IMAO*	10.5%	2.8%	0.35	6,3% (1/4)	8.3%	3.2%	0.61	4.2% (1/2)	8.0%	5.9%	1	0%		

Tableau 3 : Traitements

(\*NA : données manquantes ; \*IRS : inhibiteur de recapture de la sérotonine ; \*IRSNa : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ;

\*ECT : électroconvulsivothérapie ; \*TMS : stimulation magnétique transcrânienne ; \*IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase)

Variables	Echantillon initial (régression univariée)				Echantillon modèle multivarié				Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)
	39(49%)	40(51%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
Effectif	39(49%)	40(51%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
AES♦	44[24-69]	39.5[29-63]	0.52	0%	44[24-69]	39[29-63]	0.52	0%	44[24-59]	38[29-52]	0.2	0%
ERD♣	20.8[3-37]	23.1[4-37]	0.23	0%	20.97[3-37]	23.42[4-37]	0.23	0%	19.4[3-35]	25.2[4-37]	0.06	0%
YMRS♦	2[0-6]	2[0-15]	0.98	0%	2[0-6]	2[0-6]	0.86	0%	2[0-6]	2[0-4]	0.5	0%
MADRS Baseline♦	27[17-43]	26[16-38]	0.49	0%	26[17-43]	26[17-38]	0.6	0%	26[17-42]	26[20-38]	0.5	0%
MADRS à 6 mois♦	23[8-40]	6.5[0-26]	1.3 e-11	0%	23[8-40]	7[0-26]	7.3e-10	0%	24[8-40]	6[0-26]	0.02e-04	0%
STAI YA à baseline♦	60[28-78]	60[29-74]	0.98	0%	60[28-78]	60[38-74]	0.71	0%	61[28-78]	56[38-73]	0.7	0%
STAI YB à baseline♦	66[34-79]	58.5[22-78]	0.049	0%	65[34-79]	59[22-78]	0.3	0%	65[41-79]	54[22-73]	0.04	0%
STAI YA à 6 mois♦	56[26-78]	32[20-70]	0.11e-07	3,8% (3EF)	56[26-77]	31.5[20-70]	0.01e-04		58[26-77]	30[21-54]	0.03e-03	2.4%(R)
STAI YB à 6 mois♦	60.5[46-79]	47[24-71]	0.56e-06	2,5% (1/1)	60[46-79]	48[24-71]	0.08e-04		60[47-78]	45[24-67]	0.02e-03	4.6% (1/1)
HAMA psychique♦	18.5[0-25]	14[9-27]	0.035	20,2% (9/7)	19[0-25]	15[9-27]	0.097	20% (8/6)	20[9-25]	15[9-20]	0.02	33.3% (8/6)
HAMA physique♦	10[0-22]	8[0-19]	0.64	20,2% (9/7)	10[0-22]	9[0-19]	0.81	20% (8/6)	10[1-22]	8[0-13]	0.3	33.3% (8/6)
HAMA totale♦	26.5[0-46]	22[11-46]	0.14	20,2% (9/7)	26[0-46]	25[11-46]	0.43	20% (8/6)	31[13-44]	21[15-33]	0.06	33.3% (8/6)
BDI♦	17[6-35]	16[4-31]	0.47	1,2% (EP)	17[6-33]	17[5-31]	0.99	1.4% (EP)	17[7-33]	15[5-30]	0.3	2.4% (EP)
SHAPS♦	6[0-13]	5.5[0-14]	0.91	0%	5[0-13]	6[0-14]	0.67	0%	6[0-13]	4[0-14]	0.3	0%

Tableau 4 : Données psychométriques (\*NA : données manquantes)

Variables	Echantillon initial (régression univariée)				Echantillon modèle multivarié				Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)
	Effectif	39(49%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
CGI Severity à baseline			20,2% (9/7)				20% (8/6)					20% (8/6)
0	3.3%	0%	0.05		3.4%	0%	0.028		-	-	0.059	
	0%	0%			0%	0%			-	-		
	0%	0%			0%	0%			-	-		
	16.7%	3.0%			17.2%	0%			17.6%	0%		
	23.3%	54.5%			24.1%	55.6%			17.6%	63.6%		
	43.3%	30.3%			41.4%	29.6%			47.1%	18.2%		
	10.0%	12.1%			10.3%	14.8%			17.6%	18.2%		
	3.3%	0%			3.4%	0%			-	-		
CGI-Improvement à 6 mois		6,3% (2/3)					7.1% (2/3)					9.5% (2/2)
1	-	42%			-	40%	<2.2e-16		-	46.7%	0.02 <sup>e</sup> -07	
	-	58%			-	60%			-	53.3%		
	56.8%	-			54.3%	-			56.6%	-		
	35.1%	-			34.3%	-			39.1%	-		
	2.7%	-			2.9%	-			4.3%	-		
	2.7%	-			2.9%	-			-	-		
	2.7%	-			2.9%	-			-	-		

Tableau 4 : Données psychométriques (suite) (\*NA : données manquantes)

Variables	Echantillon initial (régression univariée)				Echantillon modèle multivarié				Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)
	Effectif	39(49%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
Empan Direct♦	5[2-9]	6[0-10]	0.86	0%	5[2-9]	6[2-10]	0.52	0%	6[2-9]	6[3-10]	0.6	0%
Empan indirect♦	5[2-7]	4[2-9]	0.42	0%	5[2-7]	4[2-9]	0.82	0%	5[2-7]	5[2-9]	0.9	0%
Fluence animaux♦	24[12-46]	24[8-45]	0.52	0%	24[12-46]	24[10-45]	0.72	0%	24[15-46]	24[10-44]	0.5	0%
Fluence Animaux répétition♦	1[0-5]	0[0-6]	0.19	0%	1[0-5]	0[0-6]	0.09	0%	1[0-3]	0[0-6]	0.09	0%
Fluence Animaux erreur♦	0[0-5]	0[0-11]	0.045	0%	0[0-5]	0[0-11]	0.02	0%	0[0-5]	0[0-8]	0.1	0%
Fluence P♦	20[5-33]	15[3-34]	0.059	0%	20[5-33]	15[3-34]	0.16	0%	20[6-33]	15[3-27]	0.1	0%
Fluence P répétition♦	0[0-6]	0[0-6]	0.12	0%	0[0-6]	0[0-6]	0.09	0%	0[0-6]	0[0-6]	1	0%
Fluence P erreur♦	0[0-4]	0[0-2]	0.79	0%	0[0-4]	0[0-2]	0.74	0%	0[0-4]	0[0-2]	0.9	0%
Stroop dénomination♦	63[24-85]	60[26-90]	0.29	1,2%(EF)	64[40-85]	60[27-90]	0.48	0%	64[40-85]	58[27-90]	0.2	0%
Stroop lecture♦	92[4-119]	84[41-123]	0.19	1,2%(EF)	95[4-119]	85[41-123]	0.36	0%	92[4-115]	84[41-113]	0.4	0%
Stroop interférence♦	36[4-70]	27[5-51]	0.065	1,2%(EF)	36[4-70]	27[5-51]	0.10	0%	32[4-53]	27[5-50]	0.4	0%
Stroop indice d'interférence♦	0.11 [-18.5-14.6]	-4.2 [-16.3-16.2]	0.57	1,2%(EF)	0.11 [-18.5-14.6]	-4.4 [-16.3-16.3]	0.41	0%	-2.54 [-15.8- 14.6]	-4.40 [-14.8-16.3]	0.9	0%
TMT A(secondes)♦	48[23-146]	52[25-207]	0.37	1,2%(EF)	49[23-146]	52[25-130]	0.53	0%	48[23-146]	59[31-118]	0.2	0%
TMT B(secondes)♦	96.5 [37- 376]	99 [41- 469]	0.76	16,5% (3/10)	96.5 [37- 376]	88 [41-469]	0.96	12.8% (3/6)	95.5 [55- 196]	103 [65-469]	0.8 (3/4)	16.7%
TMT B-A(secondes)♦	47[10-316]	49.5[6-417]	0.73	16,5% (3/10)	47[10-316]	46[6-417]	0.98	12.8% (3/6)	55[14-129]	49[7-417]	0.8 (3/4)	16.7%
TMT B-A erreur♦	0[0-4]	0[0-4]	0.58	16,5% (3/10)	0[0-4]	0[0-4]	0.46	12.8% (3/6)	0[0-4]	0[0-4]	0.9	16.7% (3/4)

Tableau 5 : Données neuropsychologiques (\*NA : données manquantes)

Variables	Echantillon initial (régression univariée)				Echantillon modèle multivarié				Echantillon modèle multivarié avec données de perfusions cérébrales			
	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	NA* (%) (EP/EF)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p-value	NA* (%) (EP/EF)
	Effectif	39(49%)			37(53%)	33(47%)			25(59.52%)	17(40.48 %)		
WCST Catégorie♦	6[1-7]	6[1-7]	0.17	8,9% (1/6)	6[1-7]	5.5[1-7]	0.11	5.7% (1/3)	6.0[1-7]	5.5[1-7]	0.4	2.4%(EF)
WCST erreur♦	8[1-24]	9[0-26]	0.46	8,9% (1/7)	8[1-24]	9[0-26]	0.31	7.1% (1/4)	9.0[2-20]	11.5[6-26]	0.09	2.4%(EF)
WCST persévération♦	2.5[0-10]	3[0-17]	0.34	8,9% (1/7)	3[0-10]	3[0-17]	0.33	7.1% (1/4)	3[0-9]	4[0-17]	0.04	2.4%(EF)
Code WAIS ♦	49[23-84]	41[13-91]	0.0056	1,2%(EF)	49[23-84]	41[20-91]	0.03	0%	49[23-84]	41[20-67]	0.01	0%
Code erreur♦	0[0-3]	0[0-3]	1,00	1,2%(EF)	0[0-3]	0[0-3]	0.88	0%	0[0-3]	0[0-1]	0.9	0%
CPT D' ♦	53.5[33-78]	56[32-86]	0.25	3,8% (1/2)	54[33-78]	56[32-86]	0.52	0%	54[39-78]	55[34-86]	0.7	0%
CPT omissions♦	50[44-90]	52[43-90]	0.62	3,8% (1/2)	51[44-90]	51[43-89]	0.82	0%	51[44-90]	52[44-88]	0.8	0%
CPT comissions♦	49[36-81]	52.5[36-90]	0.36	3,8% (1/2)	49[36-81]	52[36-90]	0.35	0%	52[36-81]	49[36-90]	1	0%
CPT persévérations♦	59[45-90]	57.5[45-90]	0.8	3,8% (1/2)	59[45-90]	53[45-90]	0.67	0%	60[46-90]	59[45-90]	0.7	0%
CPT HRT♦	58[38-82]	58[40-90]	0.72	3,8% (1/2)	58[38-82]	57[40-90]	0.85	0%	59[38-82]	59[46-90]	0.3	0%
CPT HRT SD♦	53.5[36-82]	55[34-77]	0.18	3,8% (1/2)	54[38-82]	54[34-77]	0.42	0%	55[38-82]	56[41-77]	0.4	0%
CPT Variability♦	54[34-82]	54.5[38-90]	0.83	6,3% (1/4)	54[36-82]	53[38-90]	0.68	1.4% (EF)	56[40-82]	52.5[42-90]	0.9	2.4%(EF)
CPT HRT block change ♦	51.5[30-90]	57[38-90]	0.038	5%(1/3)	52[30-90]	57[38-90]	0.046	0%	52[30-90]	57[38-90]	0.2	0%
CPT HRT ISI change ♦	42.5[25-64]	41.5[12-88]	0.65	3,8% (1/2)	42[25-64]	42[12-88]	0.59	0%	42[25-64]	40[12-88]	0.9	0%

Tableau 5 : Données neuropsychologiques (suite) (\*NA : données manquantes)

Régression logistique univariée(échantillon 1)	OR[IC 95%]	p value	NA* (%) (EP/EF)	Régression logistique univariée (échantillon 1)	OR[IC 95%]	p value	NA* (%) (EP/EF)
âge	<b>0.963 [0.93-0.99]</b>	<b>0.022 *</b>	<b>0%</b>	Durée de l'épisode(semaine)	1.00 [0.99-1.01]	0.82	5%(2/2)
Sexe			0%	Trouble de l'humeur			1.2%(EF)
Homme	0.917 [0.40-2.08]	0.83		Unipolaire (référence)	0.92 [0.52-1.62]	0.77	
Femme	1.091 [0.41-2.88]	0.86		TBP* type 3	0.40 [0.10-1.73]	0.22	
Statut Marital			0%	<b>TBP* type 2</b>	<b>2.72 [0.75-9.88]</b>	<b>0.13*</b>	
Célibataire(référence)	1.0 [0.32-3.10]	1		TBP* type 1	1.63 [0.25-10.65]	0.61	
Marié	1.1 [0.30-4.07]	0.87		<b>Antécédent de tentative de suicide</b>	<b>2.28 [0.90-5.77]</b>	<b>0.082*</b>	<b>2,5%(2EF)</b>
En couple	0.56 [0.11-2.68]	0.46		Nombre de tentative de suicide	1.143 [0.91-1.43]	0.24	3,8%(1/2)
Veuf	0.67 [0.08-5.54]	0.71		Caractéristique de l'épisode (MINI 5.0)			0%
Divorcé	1.50 [0.27-8.19]	0.64		Risque suicidaire	0.85 [0.34-2.08]	0.71	
Nombre d'enfant	1.01 [0.70-1.47]	0.94	0%	Caractéristique mélancolique	1.41 [0.29-6.75]	0.67	
Etudes (années)	0.96 [0.85 -1.09]	0.55	2,5%(1/1)	Symptômes psychotiques	3.25 [0.32-32.68]	0.32	
Statut professionnel			1,2%(EP)	Comorbidités (MINI 5.0)			0%
Retraité (référence)	<b>0.35 [0.14-0.89]</b>	<b>0.028 *</b>		Comorbidité anxiouse	0.97 [0.36-2.58]	0.94	
Aucun/chômage	<b>4.25 [0.57-31.93]</b>	<b>0.160</b>		Nombre de comorbidité anxiouse	1.22 [0.77-1.94]	0.4	
Salarié/étudiant	<b>6.611 [1.28-34.14]</b>	<b>0.024 *</b>		Trouble panique (vie entière)	1.04 [0.40-2.71]	0.94	
ALD/AT*	<b>3.46 [1.13-10.61]</b>	<b>0.030 *</b>		Trouble panique (actuel)	0.87 [0.28-2.70]	0.82	
Nombre d'épisode	1.031 [0.94-1.13]	0.52	5%(1/3)	Agoraphobie	1.03 [0.06-17.01]	0.99	
Durée de la maladie (année)	<b>0.967 [0.94-0.997]</b>	<b>0.0342 *</b>	<b>1,2%(EF)</b>	Trouble anxioux généralisé	0.86 [0.36-2.09]	0.74	
Stade Thase&Rush	Variables ordonnées		5%(4EF)	Phobie sociale	1.64 [0.42-6.32]	0.47	
0	1.00 [0.14-7.10]	1		TOC*	6.06e+06[0-Inf]	0.99	
1	1.000 [0.10-10.17]	1		SSPT*	4.46 [0.47-41.80]	0.19	
2	1.08 [0.25-4.70]	0.91					
3	0.99 [0.34-2.88]	0.98					
4	0.93 [0.16-5.42]	0.94					
5	5.76e+06 [0.00 -Inf]	0.99					

Tableau 6 : Régression logistique univariée

(\*NA : données manquantes ; \*ALD/AT : arrêt longue durée/arrêt de travail ; \*TBP : trouble bipolaire ; \*TOC : trouble obsessionnel compulsif ; \*SSPT : syndrome de stress post traumatique)

Régression logistique univariée (échantillon 1)	OR[IC 95%]	p value	NA* (%) (EP/EF)	Régression logistique univariée (échantillon 1)	OR[IC 95%]	p value	NA* (%) (EP/EF)
AES	1.017 [0.97-1.07]	0.46	0%	Fluence P répétition	1.24 [0.84-1.85]	0.27	0%
ERD	0.968 [0.92 -1.02]	0.23	0%	Fluence P erreur	1.10 [0.63-1.91]	0.74	0%
MADRS Baseline	1.033 [0.95-1.12]	0.42	0%	Stroop dénomination	1.02 [0.99-1.05]	0.27	1,2%(EF)
STAI YA à baseline	0.997 [0.96-1.03]	0.88	0%	Stroop lecture	1.01 [0.99-1.03]	0.53	1,2%(EF)
<b>STAI YB à baseline</b>	<b>1.038 [1.00-1.08]</b>	<b>0.063*</b>	<b>0%</b>	<b>Stroop interférence</b>	<b>1.04 [1.00-1.08]</b>	<b>0.056*</b>	<b>1,2%(EF)</b>
HAMA psychique	1.096 [0.99-1.22]	0.080	20,2%(9/7)	Stroop indice d'interférence	1.01 [0.96-1.07]	0.65	1,2%(EF)
HAMA physique	1.026 [0.93-1.13]	0.60	20,2%(9/7)	TMT A(secondes)	0.99 [0.97-1.01]	0.23	1,2%(EF)
HAMA totale	1.037 [0.98-1.10]	0.20	20,2%(9/7)	TMT B(secondes)	1.00 [0.99-1.0]	0.40	16,5%(3/10)
BDI	1.025 [0.97-1.09]	0.42	1,2%(EP)	TMT B-A(secondes)	1.00 [0.99-1.00]	0.41	16,5%(3/10)
SHAPS	0.992 [0.88-1.11]	0.90	0%	TMT B-A erreur	0.83 [0.52-1.31]	0.43	16,5%(3/10)
CGI Severity à baseline			20,2%(9/7)	WCST Catégorie	1.21 [0.87-1.68]	0.25	8,9%(1/6)
0	1.57e+07 [0.0-Inf]	0.99		WCST erreur	0.96 [0.89-1.03]	0.28	8,9%(1/7)
1	-			WCST persévération	0.88 [0.75-1.03]	0.1	8,9%(1/7)
2	-			<b>Code WAIS</b>	<b>1.04 [1.07-1.07]</b>	<b>0.016*</b>	<b>1,2%(EF)</b>
3	3.19e-07 [0.0-Inf]	0.99		Code erreurs	1.00 [0.48-2.08]	1.0	1,2%(EF)
4	7.78e-02 [0.01-0.79]	0.031		CPT D' MO	0.98 [0.93-1.02]	0.26	3,8%(1/2)
5	3.34 [1.01-11.11]	0.049		CPT omissions	0.99 [0.96-1.03]	0.74	3,8%(1/2)
6	5.77e-01 [0.10-3.19]	0.53		CPT commissions	0.97 [0.94-1.02]	0.22	3,8%(1/2)
7	2.09e+07 [0.0-Inf]	0.994		CPT persévération	1.00 [0.97-1.03]	0.93	3,8%(1/2)
CRP à baseline	1.03 [0.89-1.19]	0.68	12,6%(3/7)	CPT HRT	0.99 [0.95-1.03]	0.55	3,8%(1/2)
Empan Direct	1.04 [0.79-1.37]	0.75	0%	CPT HRT SD	0.97 [0.93-1.02]	0.23	3,8%(1/2)
Empan indirect	1.10 [0.82-1.49]	0.52	0%	CPT Variability	0.99 [0.95-1.03]	0.56	6,3%(1/4)
Fluence animaux	1.01 [0.96 -1.07]	0.64	0%	<b>CPT HRT block change</b>	<b>0.96 [0.91-1]</b>	<b>0.050*</b>	<b>5%(1/3)</b>
Fluence Animaux répétition	1.10 [0.77-1.56]	0.61	0%	CPT HRT ISI change	0.99 [0.95-1.02]	0.44	3,8%(1/2)
<b>Fluence Animaux erreur</b>	<b>0.79 [0.58 -1.10]</b>	<b>0.16*</b>	<b>0%</b>	<b>Fluence P</b>	<b>1.06 [1.00-1.14]</b>	<b>0.057*</b>	<b>0%</b>

Tableau 6 : Régression logistique univariée (suite) (\*NA : données manquantes)

Echantillon 3	Moyenne♣ Médiane♦ Fréquence [min ;max] groupe évolution péjorative (EP)	Moyenne♣ Médiane♦ fréquence [min ;max] groupe évolution favorable (EF)	p- value	OR (univarié)	[IC 95%]	p- value	OR (multivariée)	[IC 95%]	P-value	AIC	FIV	Test de Hosmer Lemeshow (p-value)
Nombre de patient	25 (60%)	17 (40%)										
Perfusion CCA gauche♦	41.9[2.7-82.3]	36.6 [22.4-73.7]	0.5	0.96	0.91-1.01	<b>0.15*</b>	0.94	0.75-1.20	0.63		22.50	
Perfusion CCA droit♦	43.8[11.7-90.5]	36.7 [23.6-68.0]	0.4	0.96	0.91-1.02	0.23	1.08	0.86-1.36	0.48		18.51	
Perfusion Amygdale gauche♦	28.6[-26.7-58.1]	30.2 [21.1-58.2]	0.8	0.94	0.88-1.01	<b>0.09*</b>	0.90	0.72-1.13	0.37		12.07	
Perfusion Amygdale droite♦	32.1[-4.68-71.9]	29.9 [21.42-67.5]	0.8	0.95	0.89-1.01	<b>0.10*</b>	1.00	0.81-1.24	0.98		11.20	
Perfusion Insula gauche♦	39.1[-23.6-73.7]	35.1 [21.8-66.5]	0.5	0.96	0.90-1.01	<b>0.13*</b>	1.06	0.84-1.35	0.62	61.4	20.84	0.47
Perfusion Insula droite♦	39.4[15.8-85.1]	37.0 [23.1-73.0]	0.6	0.95	0.90-1.01	<b>0.14*</b>	0.96	0.76-1.21	0.72		18.68	
Age ♣	47.8 [21-69]	59.5 [27-75]	0.03				0.92	0.83-1.01	0.09		1.66	
Sexe(femme)	68.0%	76.5%	0.6	Variables contrôles			0.70	0.12-4.09	0.69		1.08	
Durée de la maladie(année)♦	13[0-36]	30[2-57]	0.03				0.97	0.91-1.03	0.28		1.32	

Tableau 7 : Analyse des données de perfusions cérébrales

Résultats descriptifs des variables de perfusion cérébrales ; Régressions logistiques univariée et multivariée avec les données de perfusion et les variables contrôles.

Régression multivariée avec âge et StAI YB en variables forcées (échantillon 2)	OR	[IC 95%]	P-value	FIV	AIC	Test de Hosmer Lemeshow (p-value)
(Intercept)	0.65	0.33e-02-128.39	0.87			
âge	1.03	0.98-1.09	0.17	1.77		
Durée de la maladie	0.93	0.88-0.98	<b>0.015*</b>	1.74		
Antécédent de tentative de suicide (modalité.oui)	2.77	0.77-9.99	0.12	1.32		
TBP* de type 1	3.41	0.24-49.42	0.38		94.82	
TBP* de type 2	5.37	0.97-29.48	<b>0.053</b>	1.66		0.91
TBP* de type 3	0.37	0.057-2.33	0.29			
STAI YB à baseline	1.02	0.97-1.08	0.39	1.28		
CPT HRT block change	0.93	0.88-0.99	<b>0.032*</b>	1.40		
Fluence P	1.09	0.99-1.19	0.072	1.34		
Régression multivariée avec les données de perfusion (échantillon 3)	OR	[IC 95%]	P-value	FIV	AIC	Test de Hosmer Lemeshow (p-value)
(Intercept)	16.5	0.15e-05-18.7e+08	0.73			
âge	0.99	0.86-1.14	0.84	2.90		
Sexe (femme)	0.12	0.57e-02-2.60	0.18	2.33		
Durée de la maladie	0.90	0.81-1.00	<b>0.06*</b>	2.17		
Antécédent de tentative de suicide (modalité.oui)	2.44	0.09-65.87	0.60	3.41		
TBP* de type 1	10.18	0.15-685.52	0.28	7.55		
TBP* de type 2	15.08	0.29-77.09e+01	0.18		62.45	
TBP* de type 3	1.87	0.07-49.55	0.71			0.4
STAI YB à baseline	1.06	0.91-1.22	0.46	3.00		
CPT HRT block change	0.89	0.75-1.04	0.14	5.31		
Fluence P	1.27	0.92-1.75	0.14	5.50		
Perfusion CCA gauche	0.95	0.77-1.17	0.60	11.70		
Perfusion Amygdale gauche	0.68	0.38-1.18	0.17	61.16		
Perfusion Amygdale droite	1.25	0.80-1.96	0.33	26.46		
Perfusion Insula gauche	1.30	0.78-2.16	0.32	72.11		
Perfusion Insula droite	0.92	0.67-1.26	0.60	18.68		

Tableau 8 : Régressions multivariées (\*TBP : Trouble bipolaire)

Dimension	Dim.1	Dim.2	Dim.3	Dim.4	Dim.5	Dim.6	Dim.7	Dim.8	Dim.9	Dim.10
Variance	0.434	0.250	0.171	0.150	0.142	0.140	0.112	0.109	0.103	0.100
% de la variance	14.229	8.212	5.620	4.917	4.664	4.576	3.688	3.585	3.366	3.280
% cumulatif de la variance	14.229	22.441	28.062	32.978	37.643	42.219	45.906	49.492	52.857	56.138

Tableau ACM 1 : Variance des dix premières dimensions

Variables signalétiques		Dim.1	cos2	v.test	Dim.2	cos2	v.test	Dim.3	cos2	v.test
Signalétiques qualitatifs	Evolution à M6	0.005			0.020			0.003		
	Evolution péjorative	-0.068	0.005	-0.596	0.132	0.020	1.164	-0.049	0.003	-0.431
	Evolution favorable	0.076	0.005	0.596	-0.148	0.020	-1.164	0.055	0.003	0.431
	Tentative de suicide	0.002			0.023			0.006		
	non	0.042	0.002	0.406	0.132	0.023	1.270	0.068	0.006	0.655
	oui	-0.057	0.002	-0.406	-0.177	0.023	-1.270	-0.091	0.006	-0.655
	Trouble de l'humeur	0.088			0.006			0.020		
	Unipolaire	-0.091	0.013	-0.955	-0.002	0.000	-0.022	0.100	0.016	1.053
	TBP* de type 3	0.769	0.087	<b>2.454</b>	-0.005	0.000	-0.015	-0.187	0.005	-0.596
	TBP* de type 2	-0.161	0.006	-0.639	0.103	0.002	0.408	-0.068	0.001	-0.270
	TBP* de type 1	-0.183	0.003	-0.421	-0.241	0.004	-0.555	-0.351	0.009	-0.808
	Statut socio-professionnel	0.111			0.008			0.023		
	ALD/AT *	-0.098	0.012	-0.916	-0.076	0.007	-0.712	-0.113	0.016	-1.053
	Aucun/chomage	-0.508	0.020	-1.171	0.096	0.001	0.222	-0.135	0.001	-0.311
	Etudiant/salarié	-0.329	0.016	-1.051	0.125	0.002	0.400	0.245	0.009	0.780
	retraité	0.550	0.097	<b>2.586</b>	0.081	0.002	0.380	0.170	0.009	0.798
Signalétiques quantitatifs	Durée de la maladie	-0.071			0.097			-0.056		
	CPT Block change	-0.088			-0.130			0.135		
	Fluence P	-0.057			0.146			-0.180		

Tableau ACM 2 : Résultats pour les variables signalétiques

(\*TBP : trouble bipolaire ; \*ALD/AT : arrêt longue durée/arrêt de travail ; Dim : coordonnées sur la dimension ; cos2 : qualité de la représentation sur l'axe ; V.test : valeur test indiquant si la coordonnée est statistiquement différente de 0 si >2)

Item STAI Y B	Dim 1	Dim 2	Dim 3
I1B	0.314	0.127	0.342
I2B	0.238	0.098	0.250
I3B	0.550	0.216	0.155
I4B	0.294	0.208	0.039
I5B	0.735	0.320	0.127
I6B	0.426	0.305	0.026
I7B	0.297	0.120	0.143
I9B	0.488	0.075	0.351
I10B	0.591	0.487	0.377
I11B	0.455	0.344	0.089
I12B	0.589	0.334	0.076
I13B	0.449	0.217	0.388
I14B	0.205	0.113	0.234
I15B	0.509	0.367	0.095
I16B	0.648	0.623	0.111
I17B	0.453	0.073	0.109
I18B	0.331	0.214	0.117
I19B	0.376	0.282	0.134
I20B	0.198	0.133	0.174

Tableau ACM 3 : Rapport de corrélation des variables qualitatives actives avec les trois premières dimensions

*(Mesure l'intensité de la liaison entre la variable qualitative (ex :I1B) et la variable quantitative correspondant aux coordonnées de l'individus sur l'axe)*

# TABLE DES MATIERES

<b>PLAN .....</b>	<b>7</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b>METHODES .....</b>	<b>14</b>
1. <b>Population de patients .....</b>	<b>14</b>
2. <b>Design de l'étude .....</b>	<b>14</b>
3. <b>Evaluation clinique.....</b>	<b>15</b>
4. <b>Évaluation neuropsychologique.....</b>	<b>16</b>
5. <b>Evaluation de la perfusion cérébrale en arterial spin labelling (ASL).....</b>	<b>18</b>
5.1. Acquisition des données.....	18
5.2. Traitement des images .....	19
6. <b>Analyse statistique.....</b>	<b>21</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>24</b>
1. <b>Données socio-démographiques et caractéristiques cliniques.....</b>	<b>25</b>
2. <b>Données psychométriques .....</b>	<b>27</b>
3. <b>Données neuropsychologiques .....</b>	<b>28</b>
4. <b>Données de perfusion cérébrales .....</b>	<b>28</b>
5. <b>Régression logistique univariée .....</b>	<b>28</b>
6. <b>Régression logistique multivariée .....</b>	<b>29</b>
7. <b>Régression logistique multivariée incluant les données de perfusion cérébrales</b>	<b>30</b>
8. <b>Analyse des correspondances multiples .....</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>32</b>
1. <b>Prédicteurs socio-démographiques et cliniques .....</b>	<b>32</b>
2. <b>Prédicteurs psychométriques .....</b>	<b>35</b>
3. <b>Prédicteurs neuropsychologiques.....</b>	<b>36</b>
4. <b>Prédicteurs à partir des données d'imagerie cérébrale.....</b>	<b>37</b>
5. <b>Points forts et biais .....</b>	<b>39</b>
6. <b>Conclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>41</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET DES GRAPHIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>56</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>I</b>

## ANNEXE

LONGIDEP	N° du patient [    ]	Initiales [    ] - [    ] Nom _____ Prenom _____	STAI Y-B
----------	-------------------------	--	----------

### STAI Forme Y-B \*

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour décrire son humeur sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, dans les quatre colonnes à droite, ce qui correspond le mieux à ce que vous ressentez généralement.

Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments habituels.

	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21 Je me sens de bonne humeur, aimable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 Je me sens nerveux (nervouse) et agité(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 Je me sens content(e) de moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 J'ai un sentiment d'échec.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 Je me sens reposé(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27 J'ai tout mon sang-froid.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je peux plus les surmonter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 Je m'inquiète à propos de choses sans importance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 Je suis heureux (se).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 J'ai des pensées qui me perturbent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 Je manque de confiance en moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33 Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34 Je prends facilement des décisions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35 Je me sens incompétent(e), pas à la hauteur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36 Je suis satisfait(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 Des idées sans importance trottent dans ma tête, me dérangent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38 Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39 Je suis une personne posée, solide, stable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40 Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score total : [    ]



# MONNEAU ARIANE

## Recherche des facteurs prédictifs d'une évolution péjorative de la dépression à partir de données cliniques, neuropsychologiques et de données de perfusion cérébrale en Arterial Spin Labeling : qu'en est-il de la détresse anxieuse ?

### RÉSUMÉ

Le taux de réponse aux traitements antidépresseurs reste encore insatisfaisant et justifie de s'intéresser aux facteurs prédictifs d'évolution du trouble dépressif. L'objectif principal de cette étude était d'étudier la prédition d'une évolution péjorative de la dépression en prenant en compte des données cliniques telle que la détresse anxieuse, des données neuropsychologiques et la perfusion cérébrale mesurée en ASL.

Il s'agit d'une étude de suivi naturalistique chez une population de patients dépressifs incluant un recueil des caractéristiques sociodémographiques et cliniques ainsi qu'une batterie d'échelles psychométriques dont la STAI-YB, des tests neuropsychologiques, enfin un examen d'imagerie cérébrale par IRM avec une séquence en ASL. L'évaluation de l'évolution de l'épisode dépressif était effectuée à 6 mois par la CGI-I. L'analyse statistique incluait une analyse de régression logistique univariée et multivariée.

79 patients ont été inclus dans l'analyse univariée, 70 patients dans l'analyse multivariée. Les données de perfusion cérébrale étaient disponibles pour 42 patients. A l'issue de l'analyse univariée les prédicteurs en rapport avec une évolution péjorative de la dépression étaient le statut professionnel, la présence d'un trouble bipolaire de type II, les antécédents de tentative de suicide, l'anxiété-trait, et de meilleures performances cognitives. Cependant, les variables dont la significativité a résisté lors de l'analyse multivariée sont des facteurs protecteurs vis à vis d'une évolution péjorative de la dépression, à savoir une durée de la maladie plus longue et de moindre performance lors des changements de block au test de Conners. L'analyse des données de perfusion concernant des régions d'intérêts appartenant au système limbique n'a pas dégagée de prédicteur.

Nous ne pouvons pas venir renforcer l'hypothèse concernant la détresse anxieuse comme étant un facteur prédictif d'une évolution péjorative de la dépression. Cependant, les données de la littérature sont robustes quant à son implication dans l'évolution du trouble. Les expériences adverses précoces semblent être un facteur d'importance dans la trajectoire constitutionnelle de ce trait de personnalité. A la vue de ces éléments, il semble important de concentrer nos efforts sur la prévention de ces événements ainsi que sur la prise en charge précoces des sujets exposés afin de pouvoir réduire la vulnérabilité engendrée.

### ABSTRACT

Response rate to antidepressant is still unsatisfactory and justifies to take a closer interest in predictive factors of major depressive disorder evolution. The primary purpose of this study is to study the pejorative depression evolution prediction, taking into account clinical datas such as anxious distress, neuropsychological datas and brain perfusion measured by ASL.

This is a follow-up naturalistic study on depressive patient population including sociodemographic and clinical datas collection as well as psychometric scale's batteries such as STAI-YB, neuropsychological tests and an brain mri with a ASL sequence. The assessment of depressive episode evolution is carried out for 6 months by the CGI-I. The statistical analysis includes a univariated and multivariated logistic regression analysis.

79 patients were included to the univariated analysis, 70 patients to the multivariated one. Brain perfusion datas were available for 42 patients. Professional status, presence of type II bipolar disorder, attempted suicide history, anxiety and better cognitive performances comes out to be connected to a pejorative depression evolution in the univariated analysis. However, the variables whose statistical significance resist to the multivariated analysis are protective factors against pejorative evolution of depression, namely a longer disease period and a lower performance during block change on Conners test. Analysis of perfusion data from regions of interest belonging to the limbic system did not show any predictive factors.

We can not reinforce the hypothesis that anxious distress to be a predictive factor on pejorative depression evolution. But, literature datas are reliable regarding its implication to the disorder evolution. Early adverse experiences seems to be an important factor into the constitutional trajectory of this personality characteristic. In view of these elements, it seems important to focus our efforts on these events prevention as well as on early exposed patients in order to reduce created vulnerability.

**Keywords :** predictive factors; depression evolution; anxious distress; ASL