



**HAL**  
open science

# Intérêt dans la dépression de l'application d'algorithmes sur le PERG pour prédire le stade de la dépression et la réponse au traitement

Ambre Leguay, Héloïse Vinsard

## ► To cite this version:

Ambre Leguay, Héloïse Vinsard. Intérêt dans la dépression de l'application d'algorithmes sur le PERG pour prédire le stade de la dépression et la réponse au traitement. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805975

**HAL Id: hal-03805975**

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805975v1>

Submitted on 7 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2020

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Ambre LEGUAY et Héloïse VINSARD**

Le 01 octobre 2020 à Nancy

**Intérêt dans la dépression de l'application d'algorithmes sur le PERG  
pour prédire le stade de la dépression et la réponse au traitement**

**Composition du Jury :**

Président : Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Juges : Madame le professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Monsieur le professeur Vincent LAPREVOTE

Madame le professeur Valérie LOUIS DORR

Directeur : Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

#### **Assesseurs :**

*Premier cycle :* Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle :* Dr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle :* Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche :* Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES :* Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire :* Dr Philippe GUERCI  
*Étudiant :* Mme Audrey MOUGEL

#### **Chargés de mission**

*Docimologie :* Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales :* Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie :* Pr Louise TYVAERT

*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

=====

#### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

#### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND –  
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY –  
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -  
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE -  
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -  
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –  
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –  
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –  
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -  
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –  
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –  
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -  
Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –  
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT -  
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –  
Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –  
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –  
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –  
Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –  
Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (*Immunologie*)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Docteur Cyril PERRENOT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3° sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)**

Docteure Éva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président de Jury**

**Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN**

Professeur des universités, Praticien Hospitalier, spécialité psychiatrie

*Vous nous faites l'honneur aujourd'hui de présider le jury de notre thèse. Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous avez porté à l'égard de notre travail. Nous tenons à vous remercier pour votre professionnalisme et pour vos enseignements tout au long de notre cursus de psychiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect et de notre vive reconnaissance.*

**A notre Maître et Juge**

**Madame le Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ**

Professeur des universités, Praticien Hospitalier, spécialité ophtalmologie

*Votre présence parmi les membres du jury nous honore. Merci de nous avoir répondu favorablement et de l'intérêt que vous avez porté à notre travail mêlant ophtalmologie et psychiatrie. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre implication au cours de cette collaboration. Vous trouverez ici l'expression de notre profond respect.*

## **A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE**

Professeur des universités, Praticien Hospitalier, spécialité psychiatrie

*Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté pour notre travail et pour la confiance que vous nous avez accordée. Nous vous sommes reconnaissantes pour la chaleur de votre accueil au commencement de notre cursus et pour votre disponibilité tout au long de ce dernier. Nous souhaitons également vous remercier pour l'enseignement que vous nous avez divulgué chaque année. Vous trouverez ici l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.*

## **A notre Maître et Juge**

**Madame le professeur Valérie LOUIS DORR**

Professeur des universités, spécialité traitement du signal

*Nous vous sommes extrêmement reconnaissantes de nous faire l'honneur de participer à notre jury. Nous vous remercions pour votre disponibilité tout au long de notre travail de thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à celui-ci. Nous avons été honorées de cette collaboration et les connaissances que vous nous avez promulguées nous ont été particulièrement précieuses. Vous trouverez ici l'expression de notre profond respect.*

## **A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER**

*Nous te sommes très reconnaissantes de nous avoir confié ce travail de recherche. Nous te remercions infiniment pour ta confiance, tes précieux conseils et pour n'avoir jamais cessé de nous épauler. Ta grande disponibilité et ta réactivité nous ont été très précieuses tout au long de cette fastidieuse tâche. Au-delà de ce travail de recherche, nous souhaitons te remercier pour tes qualités humaines, ton enthousiasme débordant en toutes circonstances ainsi que pour les connaissances que tu nous as transmises durant notre internat. Nous avons grandement appris à tes côtés et ton enseignement nous accompagnera tout au long de notre carrière. Nous te témoignons ici notre profond respect, toute notre reconnaissance et l'expression de nos sincères remerciements.*

## **Remerciements de Ambre LEGUAY**

A Heloise, ma partenaire de travail mais aussi de soirées, pour ton implication dans ce fastidieux chemin, ta gentillesse et ta patience. Merci !

A la Clo, ma maman adorée, généreuse et bienveillante, soutien des premiers jours et de tous les jours. Guide infallible. Furieuse de vie et “qui brule, brule, brule, comme une chandelle romaine dans la nuit”. Merci pour tout ce que tu me transmets au quotidien. Merci pour demain.

A ma soeur et resplendissante amie, Cassou, pour ton rire qui résonne dans ces pages, ton écoute attentive et tes conseils, la beauté de ton regard sur le monde qui t’entoure, sur moi aussi. Soutien infallible des jours qui passent, semeuse de joies quotidiennes.

A mon petit frère devenu grand, Léou, Lernz, le Léouzair. A notre complicité, nos éclats de rire, au ravissement de te voir t’épanouir et devenir un homme. Aux moments de bonheur passés et à venir.

A mes grands parents, à Pato et Mounette, pour tout ce qu’ils m’ont apporté, leurs encouragements mais aussi leur soif d’apprendre, leur curiosité sans faille. Merci.

A ma marraine, Elodie, et ma tante, Lilou.

A Simon, ami et partenaire des premiers jours, pour nos découvertes, notre complicité, notre entrée dans la vie. Sans oublier ta, si belle et généreuse, famille, Claire, Pierre et Hélène.

Aux amis, les vrais, Dou, Marco, JG, Boly, Toine, Caro, Quentin, Robin, Sarah, Mathilde, Pi Lou, David, Vincent, Quentin, la Baz, la Fabz... Les frères pas les potes.

A Elsa, ma beauté, mon dauphin du love. Pour notre rencontre, nos discussions sans fin, nos couchés et levés de soleil. A la joie de poursuivre ma route auprès d’une si belle flamme.

A mes co internes, Caroline, Stephanie, William, Matthieu, Audrey, Alice, Louise, Ludovic, Thomas ..., parfois devenus proches, soutiens toujours.

A l’équipe d’ALIPSY, ancienne comme nouvelle, Laura, Jeanne, Marion, Audrey, Helene, Sara, Nicolas, Aurore, Nelson, Arnaud, Damien, Mathilde... pour tout le travail réalisé ensemble, parfois ardu mais toujours dans votre bonne humeur.

A Marcel, pour votre regard sur la psychiatrie et sur nos patients qui m’a tant appris et inspiré, pour votre bienveillance, pour votre humanité. Merci.

A mes chefs, Thomas, Vanessa, Pr Kabuth, Dorine, Cornélia, Hassan, Aurélie, Emilie, Thibault, Veronique, Dorothée... mais aussi à toute l’équipe médicale de Ravenel.

Au personnel para medical, et particulièrement à l'unité B qui m'a offert 6 mois fracassants.

Au père que j'aurais rêvé avoir.

A toi enfin FHk, ma rencontre bordée d'étoiles, mon merveilleux hasard. Pour ce délicieux vertige. Pour exister dans ma vie. Pour ce regard conjugué à deux et ce que tu me fais ressentir. Pour un nous qui ne demande qu'à s'écrire. Au présent. Dans l'avenir... A nos folles failles temporelles. 5.8.6

A ceux que j'oublie à l'écrit mais jamais dans mon cœur.

## **Remerciements de Héloïse VINSARD**

A Ambre, pour ta bonne humeur et ton enthousiasme tout au long de ce travail.

A mes parents, pour avoir toujours cru en moi. Pour leur gentillesse, leurs encouragements et leurs précieux conseils tout au long de mon cursus universitaire et dans bien d'autres domaines.

A mon grand frère, Benjamin, pour ton intérêt accru pour mon travail et tes encouragements.

A ma Mamie, pour ta gentillesse, ton accueil toujours chaleureux.

A mon Pépère, qui aurait été si fier.

A toute ma famille.

A Anthony, mon loulou, pour ta patience, ton écoute et ton soutien tout au long de ce travail et bien avant.

A ma belle-famille.

A mes amis et plus particulièrement Fanny, Richard et Guillaume pour tous ces bons moments passés à vos côtés.

A mes co-internes.

Aux médecins et aux équipes paramédicales des différentes unités que j'ai eu le plaisir d'intégrer, que ce soit au CPN, à Ravenel, à Jury, pour la richesse des connaissances qu'ils m'ont apportée.

Plus particulièrement à la petite équipe de liaison Brabois, Adeline, Mélanie et Mirella.

## SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

# TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I. INTRODUCTION</b> .....	18
1. Neurosciences appliquees a la psychiatrie .....	18
1.1. Place des neurosciences en psychiatrie.....	18
1.2. Biomarqueurs en psychiatrie .....	19
1.3. Techniques générales d’investigation : neuroimagerie, électrophysiologie, neuroimagerie vs. électrophysiologie.....	20
2. Pattern electroretinogramme .....	22
2.1.TECHNIQUE DU PERG.....	22
2.2. INDICATIONS ET APPLICATIONS EN OPHTALMOLOGIE ET EN NEUROLOGIE .....	24
<b>PARTIE II. ARTICLE DE RECHERCHE</b> .....	26
Abstract .....	27
Introduction .....	28
Discussion.....	35
Figure legends .....	38
References.....	43
Acknowledgements.....	47
Contributors .....	47
Disclosures .....	47
<b>PARTIE III. DISCUSSION</b> .....	48
1. SYNTHÈSE DES RESULTATS .....	48
2. PERSPECTIVES.....	52
<b>PARTIE IV. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	55
<b>ANNEXE</b> .....	60

# **PARTIE I. INTRODUCTION**

## **1. Neurosciences appliquées a la psychiatrie**

### **1.1. Place des neurosciences en psychiatrie**

La compréhension des troubles psychiatriques a longtemps été liée à des déductions essentiellement fondées sur des observations empiriques. Ainsi, le rôle de certains neurotransmetteurs monoaminergiques, comme la sérotonine dans la dépression, a pu être initialement questionné puis démontré à l'issue de l'amélioration clinique observée après la prise d'antidépresseurs tricyclique comme l'imipramine ou encore les inhibiteurs de la monoamine oxydase (1,2). Or cette manière d'appréhender le monde, si elle demeure fondamentale, montre néanmoins de nombreuses limites, se heurtant par exemple à la notion aléatoire de hasard. Il existe aujourd'hui une volonté de changement de paradigme qui cherche notamment à vérifier puis confirmer ou infirmer, par le biais des neurosciences par exemple, un raisonnement hypothético déductif.

Dans la maladie d'Alzheimer, considérée auparavant comme une pathologie purement psychiatrique, la découverte du rôle des dépôts de protéines B amyloïdes et TAU dans la dégénérescence neuronale a permis une approche physiopathologique neurologique ayant conditionné la prise en charge ultérieure de cette maladie (3).

Le terme de « neurosciences » regroupe plusieurs approches du cerveau et de son activité. Il comprend notamment la neuropsychologie -lien entre le fonctionnement du cerveau et le comportement (4), la neurophysiologie, ou encore la neurobiologie. L'un des objectifs fondamentaux aujourd'hui est de permettre, entre autres, par l'intermédiaire d'une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux troubles psychiatriques, l'élaboration de thérapeutiques nouvelles ou complémentaires à celles déjà existantes. Il s'agit également de mettre en évidence des outils de diagnostic et d'évaluation objectifs, applicables dans la pratique clinique quotidienne des praticiens. Dans le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) par exemple, celui ci repose actuellement majoritairement sur l'entretien médical, les informations que le patient accepte de transmettre au praticien et l'analyse clinique qui en découle. Si il existe effectivement des échelles de mesure comme la Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) (5) ou la

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (6,7) afin d'homogénéiser et d'objectiver la clinique, ces outils de mesure restent à l'appréciation du patient et du clinicien. L'analyse diagnostique comporte donc de nombreux biais et une subjectivité rendant difficile une évaluation reproductible de l'état clinique du patient au cours de la maladie et a fortiori entre différents cliniciens. Sur le plan thérapeutique, jusqu'à 50% des patients sont aujourd'hui peu répondeur (8), et 30% non répondeur (9) aux traitements antidépresseurs proposés sur le marché, majoritairement actifs sur la libération de sérotonine dans le cortex. Ce constat amène à penser que d'autres mécanismes sont en jeu dans le trouble dépressif et pour lesquels une meilleure connaissance permettrait l'élaboration de traitements plus ciblés donc plus efficaces.

Ces outils pourraient par conséquent permettre, au sein d'un art encore largement subjectif, une homogénéisation des diagnostics ou encore une reproductibilité dans le suivi de l'évolution des troubles. Si la complexité génétique des troubles psychiatriques suggère la nécessité d'un panel de marqueurs multi paramétrique, la recherche actuellement menée autour des biomarqueurs semble l'une des pistes les plus prometteuses.

## **1.2. Biomarqueurs en psychiatrie**

Un biomarqueur est « un paramètre chimique, physique ou biologique qui peut être mesuré de manière objective et évalué quantitativement, pour indiquer un état normal ou pathologique, mesurer la survenue ou la progression d'une maladie, évaluer la compatibilité ou la réponse à une intervention thérapeutique » (10). Les biomarqueurs peuvent être de diverses natures, comme des cellules, des gènes, des protéines ou encore des enzymes. Il existe plusieurs systèmes de classifications des biomarqueurs, en fonction de leur nature, de leur catégorie selon les autorités de santé, ou encore de la variable mesurée par la méthode de dosage du biomarqueur. En médecine, une classification intéressante consiste à déterminer la fonction du biomarqueur: physiopathologie et diagnostique, pronostique, prédictif de la pharmacodynamie ou prédictif de l'effet thérapeutique (11).

Comme déjà évoqué dans le paragraphe précédent, la psychiatrie nécessite aujourd'hui des outils objectifs, fiables et reproductibles dans le temps, tant d'un point de vue diagnostic que dans le suivi de l'évolution de la maladie (12) ou encore dans la réponse aux traitements

(13). Un des objectifs serait de déterminer un gold standard biologique comme outil d'aide au diagnostic. Celui-ci pourrait notamment permettre de prédire la probabilité de survenue d'une pathologie ou de dépister des formes encore asymptomatiques chez des patients à risque. Il pourrait également être utile pour mesurer objectivement le degré de sévérité de la pathologie, aider le praticien à établir un pronostic de son évolution, ainsi qu'à prédire la réponse aux traitements et de suivre leur évolution après leur introduction (14).

Dans le trouble dépressif, des outils de diagnostics et de suivi thérapeutique fiables et reproductibles sont actuellement à l'étude, par le biais de l'analyse de la génomique et de la protéomique (15), dont découle par exemple la place des signaux de l'inflammation dans la dépression (16), ou encore via l'analyse des signaux rétiniens comme reflet de l'activité cérébrale chez les personnes souffrant de dépression (17). La création d'un panel de biomarqueurs sanguins comme aide au diagnostic est également à l'étude, rassemblant plusieurs marqueurs à la fois métabolique, inflammatoire ou encore neurotrophique (18).

Aujourd'hui, de nombreuses études portant sur la compréhension des troubles psychiatriques s'appuient notamment sur l'étude neurophysiologique et neurobiologique du cerveau, qui comprend plusieurs techniques d'investigation dont font parties la neuroimagerie et l'électrophysiologie, détaillées ci-dessous.

### **1.3. Techniques générales d'investigation : neuroimagerie, électrophysiologie, neuroimagerie vs. électrophysiologie**

La neuroimagerie ou imagerie cérébrale comporte plusieurs techniques d'imagerie dont la Tomodensitométrie (TDM ou scanner), la spectroscopie, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou encore la scintigraphie cérébrale. L'une d'entre elle, l'IRM, et notamment l'IRM fonctionnelle (IRMf) qui permet une étude à l'instant T du fonctionnement cérébral par le biais des variations hémodynamiques dans le cerveau, est particulièrement intéressante dans l'investigation des processus à l'origine des pathologies psychiatriques mais aussi dans l'évaluation de l'évolution cérébrale au cours et à l'issue de la prise en charge thérapeutique. Ainsi dans l'épisode dépressif caractérisé, plusieurs éléments ont été mis en évidence tant sur le plan structurel que fonctionnel. Au niveau structurel, l'IRM a montré une diminution du volume cérébral dans plusieurs régions

comme la région frontale, amygdalienne ou encore hippocampique pour n'en citer que quelques unes (19). Au niveau fonctionnel, l'IRMf a objectivé une activation neuronale corticale (amygdale, cortex cingulaire antérieur, striatum...) qui diffère de la population générale lors d'une stimulation émotionnelle ou dans l'exécution de tâches cognitives (20). Elle a également montré un intérêt dans le suivi et l'efficacité du traitement, corrélé à une augmentation des connexions entre le cortex limbique et le cortex frontal (21).

L'électrophysiologie est l'étude des propriétés électriques du vivant. Appliquée à la médecine, elle permet d'enregistrer les signaux électriques véhiculés notamment par nos cellules musculaires ou neuronales, comme le cœur avec l'Électrocardiogramme (ECG), le cerveau avec l'électroencéphalogramme (EEG) ou encore la rétine avec l'électrorétinogramme (ERG), qui est le sujet d'étude de cette thèse. L'analyse de ces tracés a, entre autre, pour vocation de mettre en évidence des biomarqueurs pouvant être ensuite utilisés dans la pratique clinique. Dans l'épisode dépressif caractérisé, l'EEG montre une modification des structures d'activations cérébrales avec notamment un fonctionnement plus aléatoire de celles-ci, associée à des motifs particuliers comme une augmentation des oscillations sur les ondes gamma et thêta (22,23), pouvant être utilisé dans l'analyse diagnostic. Certains symptômes pourraient également être objectivés sur l'EEG. Ainsi, l'analyse des ondes alpha frontales, asymétriques dans le ralentissement psychomoteur (24), pourrait servir de marqueur dans le suivi des symptômes et l'efficacité du traitement prescrit. L'ERG est également un moyen d'investigation prometteur, avec notamment l'analyse du PERG comme bio marqueur intéressant dans le diagnostic et le suivi de la dépression, à travers l'analyse du gain de contraste, moins important chez les personnes souffrant de dépression que chez les témoins (17).

Si la neuro imagerie et l'électrophysiologie sont deux techniques permettant une analyse peu invasive de la fonction cérébrale, elles diffèrent sur plusieurs points. En effet, la neuro imagerie permet une analyse fine des modifications spatiales opérées dans notre cerveau. L'électrophysiologie donne, quant à elle, une information temporelle beaucoup plus précise, qui peut s'avérer particulièrement intéressante dans le suivi et l'évolution des pathologies psychiatriques (25). C'est l'ERG, et le PERG en particulier, qui fait l'objet de notre thèse.

## 2. PATTERN ELECTRORETINOGRAMME

### 2.1. Technique du PERG

Le sujet est placé à environ 1 mètre du moniteur ophtalmique (Figure 1). Il doit garder sa correction optique. Le sujet est équipé de plusieurs électrodes posées à la surface de l'œil et sur la peau, reliées à l'amplificateur du moniteur ophtalmique (Figure 2), ce qui permet de recueillir les réponses rétinienne du patient aux différentes stimulations appliquées. La stimulation structurée doit être correctement focalisée sur la rétine et ne pas subir de déformation par les électrodes de recueil ou les milieux antérieurs. Il est demandé au sujet de ne pas cligner des yeux afin d'éviter les artéfacts liés à l'électromyogramme des paupières.



Figure 1 Moniteur ophtalmique

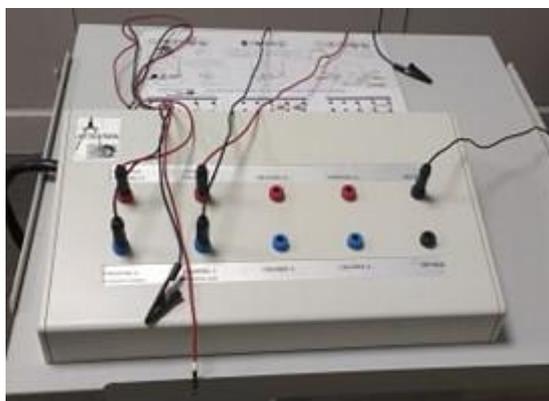


Figure 2 Amplificateur du moniteur ophtalmique

L'électrorétinogramme pattern (ERG pattern, PERG) permet principalement d'évaluer le fonctionnement des cellules ganglionnaires, notamment au niveau de la macula. Il consiste en une stimulation de la rétine, par une stimulation structurée de damiers alternant avec eux-mêmes, blancs et noirs, et vus par une fixation centrale grâce à un point placé au centre du damier permettant la stabilité de la fixation. Cette stimulation de la rétine permet de mettre en activité les deux premiers étages maculaires mais surtout les corps des cellules ganglionnaires qui se trouvent dans cette zone. Il apporte une réponse globale qui comporte la réponse conjointe des deux premiers étages rétiniens, en particulier les cônes et celle des corps des cellules ganglionnaires qui sont nombreuses et denses dans l'aire maculaire (figure 3). Il s'agit donc d'une réponse au contraste qui est fortement évoquée par le corps des cellules ganglionnaires.

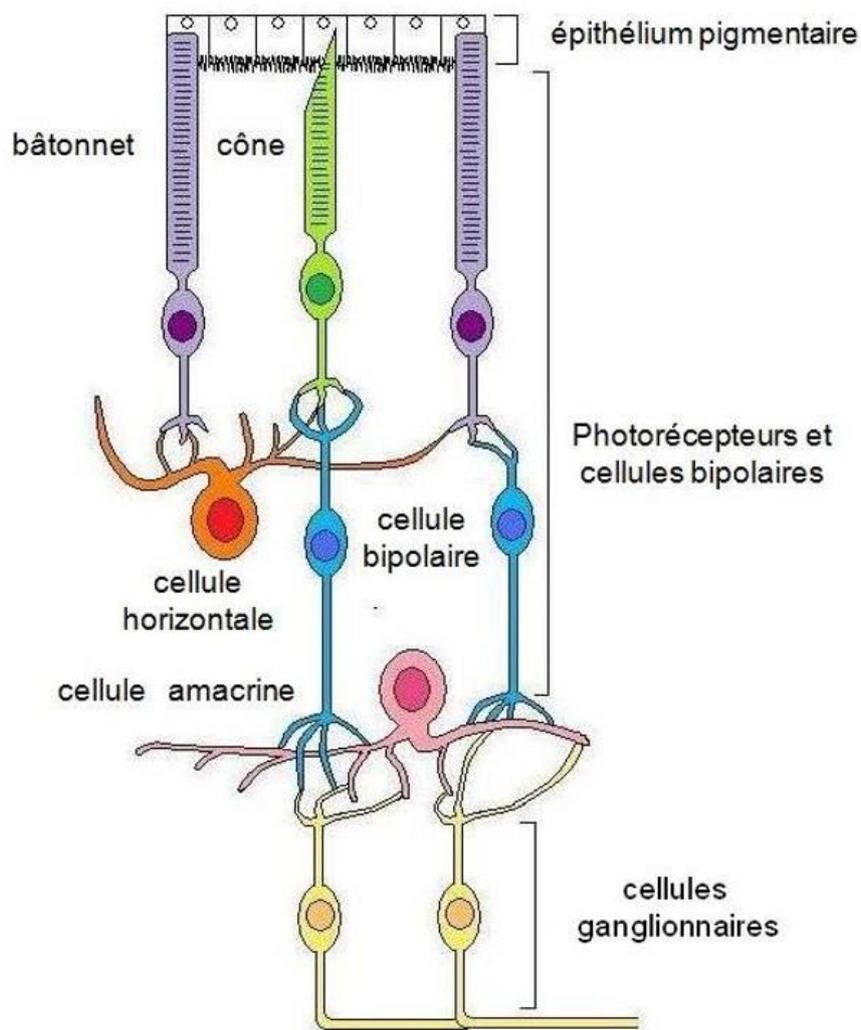


Figure 3 : les différentes cellules de la rétine. Issu de Schwitzer et al "The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plast.* 2016;2016:2916732."

Le recueil du signal s'effectue durant au moins 150 ms voire 250 ms avec une bande passante comprise entre 1 Hz et 100 Hz. Le signal résultant a une amplitude d'environ 2 à 5  $\mu\text{V}$  (26). Il aboutit à deux ondes principales, P50 positive culminant vers 50 ms suivie de N95 négative culminant vers 95 ms (Figure 4). L'onde P50 reflète le fonctionnement des deux premiers étages rétiniens de la zone maculaire alors que l'onde N95 est liée au fonctionnement des corps des cellules ganglionnaires situés dans cette zone (27).

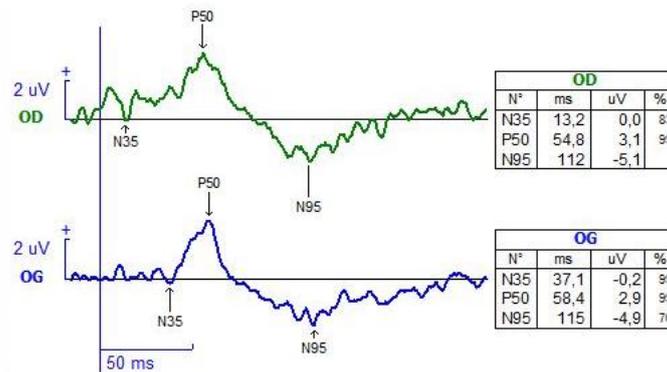


Figure 4: ERG pattern tracé normal, enregistré avec une électrode scléro cornéenne.

## 2.2. Indications et applications en ophtalmologie et en neurologie

En pratique courante d'ophtalmologie, l'électrorétinogramme est un examen complémentaire très utile dans le cadre de maladies génétiques, dégénératives ou de pathologies inflammatoires de la rétine. Il permet de confirmer le diagnostic, de préciser le type d'atteinte rétinienne et d'assurer le suivi de ces pathologies. Il est un atout indispensable pour expliquer une baisse de l'acuité visuelle dont la cause n'a pas été identifiée par un examen clinique et une imagerie bien conduits. Le PERG est également parfois utilisé en neurologie.

Une étude de Froehlich et Kaufman suggère que le PERG pourrait être un moyen de différenciation diagnostic. Au cours d'une atteinte aiguë du nerf optique, l'origine ischémique est probable si P50 est diminuée et N95 d'amplitude très faible cependant, elle est pratiquement exclue si l'onde N95 est d'amplitude sensiblement normale (28). En effet, dans cette étude, le PERG a été enregistré chez 16 patients atteints de névrite optique aiguë

et chez 13 patients atteints de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique (AION). L'analyse du PERG a montré que l'amplitude du pic N95 était anormalement réduite pour chaque œil atteint d'AION alors qu'elle restait normale dans la névrite optique. Aucune altération significative de l'amplitude P50 n'a été observée dans les deux conditions. La perte d'amplitude N95 dans l'AION était fortement corrélée avec la profondeur moyenne de perte de champ visuel en décibels dans un rayon de 10 degrés de fixation. Ces résultats suggèrent que le PERG pourrait être utilisé au début de la neuropathie optique pour distinguer la névrite optique de l'AION dans les cas pour lesquels le diagnostic est encore incertain après examen clinique. Le PERG a donc toute son utilité dans le diagnostic différentiel en ophtalmologie. La rétine étant un moyen d'accès au cerveau particulièrement pertinent, on suppose que le PERG pourrait également représenter un apport considérable dans le diagnostic différentiel d'autres pathologies, notamment psychiatriques. (17,29).

Les patients atteints par la maladie d'Alzheimer se plaignent fréquemment de troubles de la vision. Ces troubles ne sont pas objectivés avec des examens ophtalmologiques standards. Dans leur étude, Krasodomska et al réalisent des mesures PERG et de potentiel évoqué visuel (PEV) sur 30 patients diagnostiqués maladie d'Alzheimer au premier stade de la maladie (30). Les mesures sont comparées à celles de 30 patients contrôles sains. Les mesures PERG et PEV (Potentiels Évoqués Visuels) sont enregistrées conformément aux normes ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision). Il est alors constaté une réduction des amplitudes P50 et N95 au PERG chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, faits non constatés sur les tracés des sujets sains. Ces résultats indiquent qu'il existe donc une atteinte des cellules ganglionnaires chez les patients atteints de Maladie d'Alzheimer au premier stade de la maladie. La maladie d'Alzheimer étant une maladie affectant directement le cerveau, les anomalies rétinienne retrouvées au premier stade de la maladie montrent bien le lien étroit entre le cerveau et la rétine et l'intérêt d'exploiter la rétine, à visée diagnostic et de suivi thérapeutique, dans la maladie mentale.

## **PARTIE II. ARTICLE DE RECHERCHE**

*Article soumis à Nature le 07.09.2020*

*Actuellement chez l'éditeur*

### **Machine learning approach based on retinal electroretinogram time/frequency features to predict depression state and treatment response in adults**

Thomas **Schwitzer** <sup>a,b,c</sup>, Raymund **Schwan** <sup>a,b,c</sup>, Heloise **Vinsard**<sup>a\*</sup>, Ambre **Leguay**<sup>a\*</sup>, Karine **Angioi-Duprez** <sup>c,d</sup>, Vincent **Laprevote** <sup>a,b,c</sup>, Eve **Cosker** <sup>a,c</sup>, Steven **Le Cam** <sup>e</sup>, Valérie **Louis Dorr** <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France

<sup>b</sup> INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>c</sup> Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>d</sup> Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

<sup>e</sup> Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000 Nancy, France

\*contributed equally to this work.

#### **Corresponding author:**

Thomas Schwitzer Psychotherapeutic Center of Nancy 1, rue du Docteur Archambault Laxou F-54 521, France

Tel +33383928440

Fax +33383925252

Mail: thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr

**Article Type:** Original Article

**Figures:** 8

**Table:** 1

**Text Word count:** 4151

**Abstract Word count:** 369

## ABSTRACT

**Background:** Major depressive disorder (MDD) is a major public health problem involving long- term disabilities and higher risk of suicides. One of the current challenges in mental health is to find objective indicators that can be used for MDD's diagnosis and follow-up, and to monitor and evaluate the response to treatments in order to better heal patients. The retina is a relevant site to indirectly study brain functioning in neuropsychiatric disorders. Using electrophysiological techniques – called the electroretinogram (ERG – alterations in retinal processing have already been shown in neuropsychiatric disorders. In MDD, relevant and interesting results were observed in helping diagnosis as well as in evaluating treatment response. The use of signal processing and machine learning techniques is promising in this context, by extracting quantitative features from the signal and providing adaptive statistical modelling of the feature space. This can represent a considerable contribution towards more objective diagnoses and treatment evaluation in MDD.

**Methods:** Pattern ERG (PERG) – whose stimulation consists of reversible checkerboards – was performed according to the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standards in 23 MDD patients and 33 controls at the inclusion. PERG was recorded every 4 weeks for 3 months in MDD subjects using the same protocol. Relevant time/frequency features are extracted from the ERG time series based on wavelet analysis, and a statistical model is learned in this feature space. Based on this modelling, a metric aiming at quantifying the state of the MDD patient has been defined, based on a minimum covariance determinant (MCD) mahalanobis distance.

**Results:** We showed that the proposed metric extracted from the raw PERG provided good performance in separating MDD patients from healthy subjects at the inclusion. In the follow-up, this distance appeared to be relevant in measuring the treatment's response and its efficacy on depressive symptoms. At the end of the follow-up, a clear decrease of the metric towards those of controls has been reported.

**Conclusion:** Retinal PERG measurements and analysis may be useful in clinical practice both in the diagnosis and the follow-up of MDD, and the treatment's response. As retinal neurons are considered as a window to the brain, retinal measures analyzed with signal processing and machine learning techniques are promising tools in routine medical practice.

**Keywords:** major depressive disorder, retina, electroretinogram, pattern electroretinogram, wavelet analysis, machine learning, diagnosis

## Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a common and huge public health issue, which concerns 300 million people worldwide <sup>1</sup>. This disorder has rapid kinetics, with an increase of more than 18% from 2005 to 2014 <sup>2</sup>. It is the leading cause of disability worldwide, with a notable impact on life quality, a higher risk of mortality compared to the general population, and one of the main risk factors for suicide.<sup>1</sup>. Up to 30% of MDD patients do not respond to their antidepressant treatments and 50-60% do not achieve adequate response <sup>3,4</sup>.

To this date, MDD diagnosis and treatment are very challenging. Indeed, there is no current objective tool to help practitioners in diagnosis – especially in differential diagnosis or in detecting suicidal ideation, as well as in evaluating and predicting the response to treatments in order to adjust individualized and personalized therapeutics for the patient. The diagnosis of MDD is currently made by medical interview in which the patient can mask specific symptoms such as suicidal ideation. During this interview, the clinician can sometimes be helped by subjective scales such as the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD; HAM-D) but these tools are dependent on the patient's contribution <sup>5,6</sup>. In differential diagnosis – for example between unipolar and bipolar depression in healthy subjects without medical history – wrong diagnosis may lead to inadequate therapeutics with an impact on the prognosis of the disease. In the case of the first depressive episode in bipolar disorder – which is considered as an MDD – antidepressants can lead to complications such as rapid cycles in patients. Besides, there are no valid and reliable tools that can help medical practitioners in MDD in the choice of antidepressant and its effective dose.

One of the current challenges in neuropsychiatric research is to develop new investigative approaches, aided by the processing and analysis of data such as machine learning, to find tools that are reliable, objective, reproducible and easy to implement, automate, and independent of the therapist and the patient. In this context and to this date, electrophysiological techniques are relevant and promising measures <sup>7-11</sup>. To the best of our knowledge, only one study has applied machine learning to electroencephalograms <sup>12</sup>. In this recent study, 518 MDD unmedicated patients were included and then randomized in three groups, where each group received a different antidepressant. A pre-treatment EEG was performed at the inclusion, and all participants answered the HRSD from baseline to

week 8. A machine learning algorithm based on a decision tree was applied to the EEG data coupled with pre-treatment symptom scores to separate the populations. Interestingly, machine learning and discriminant analysis of EEGs can be useful in predicting the efficacy of antidepressants based on the main symptoms of depression and the characteristics of the pre-treatment EEG.

The retina is currently considered as a crucial and relevant site to indirectly investigate brain function in neuropsychiatric disorders for the reasons given below <sup>9-11,13</sup>. 1- The retina is an anatomical and developmental extension of the central nervous system (CNS), which consists of a complex neural network constituted by specific neurons and interconnected by synapses (Figure 1) <sup>14</sup>. 2- Retinal neurons share similar anatomical and functional properties to brain neurons <sup>14</sup>. Retinal neurons emit electrical signals in the form of membrane potentials and action potentials, such as brain neurons. Retinal neurons are endowed with several complex neurotransmission signalling pathways, including the same pathways that are detected in the brain and involved in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders – serotonin, dopamine, and glutamate, to name a few <sup>14</sup>. 3- Retinal function is altered in many neuropsychiatric disorders involving different pathophysiological mechanisms such as neurotransmission abnormalities, inflammation, and neurodegeneration, suggesting that brain abnormalities observed in these disorders may be detected at the level of the retina <sup>9,11,13,15-17</sup>. For example, retinal processing is impaired in depression, schizophrenia, Parkinson disease, Alzheimer disease, and substance use disorders, to name a few <sup>9,13</sup>. 4- Retinal function is easy to access and retinal electrophysiological tests are relatively easy to achieve, rapid, inexpensive, and non-invasive <sup>18</sup>.

Among all retinal neuronal stages, the ganglion cell layer is considered as the most relevant for studying brain functioning indirectly <sup>8</sup>. 1- The retinal ganglion stage is the final and most integrated retinal stage and acts as an anatomical and functional relay between the retina and the brain through the nerve optic formed by the axons of the ganglion cells. 2- Retinal ganglion cells are composed of cell body, axons, and dendrites and provide response in the form of action potentials, such as brain neurons. 3- Ganglion cells' functioning is altered in many neurologic, psychiatric and neurodegenerative disorders <sup>8</sup>. 4- Retinal ganglion cells' electrical activity is recorded with the pattern electroretinogram (PERG), which is an electrophysiological technique (Figure1) <sup>19</sup>. PERG measurements uses checkerboard stimuli such as visual evoked potentials (VEP) to record an electrical signal originating from central

neurons. 5- PERG measures have already allowed the differentiation of MDD patients and healthy subjects, the response to treatment to be followed, and a correlation with VEP, suggesting that visual retinal ganglion cells and cortical function are correlated <sup>11,15,20-22</sup>.

PERGs are electrophysiological potentials that are the result of action potentials generated by retinal nerve fibre layers. In the context of checkerboard stimulation, i.e. unstructured stimulation, the measured potentials integrate all the extracellular electrical currents due to the action potentials generated by the excitation of these retinal cells. The measured potentials are obviously quite low, of the order of a few  $\mu\text{V}$  to  $\text{mV}$ . When they are collected by low impedance electrodes, the measurement can be perturbed by endogenous electrophysiological perturbation sources such as deep brain sources, muscle sources or exogenous sources such as the energy network. The instrumentation chain ensures the amplification and pre-filtering in the  $[0.200]$  Hz band of the signals before their acquisition.

However, for perturbations in the same bandwidth, it is necessary to pre-process the digital data before extracting significant biomarkers (Figure 2).

The objectives of this study were to determine whether PERG holds relevant information in the diagnosis and evaluation of treatment response in MDD. The research work broke down into 3 main stages. The first step consisted on the one hand of carrying out the recruitment of healthy and MDD subjects on the basis of the classic diagnostic tools mentioned above and on the other hand of applying the visual stimulation procedures and recording the PERG for each candidate. The second step concerned the processing and data analysis of PERG: the most relevant wavelet coefficients were extracted from the raw signal, and the resulting data dimension was further reduced based on principal component analysis. In this feature space, a normal distribution was fitted on the control population, characterizing the healthy mental state. Finally, based on this modelling, the last step consisted of the definition of the minimum covariance determinant (MCD) mahalanobis distance, making it possible to reliably separate the populations of MDD and healthy subjects, to follow the evolution of the disease, to identify its state, and to measure the response to treatment.

### ***Material and methods Population and ethics statement***

Patients with MDD (n=23) were recruited from among psychiatric patients, hospitalized or not, with regular follow-up with a psychiatrist, via documentation or recommendation by their doctor. The data were collected from 16 January 2019 to 31 December 2019. The matching healthy controls were recruited from two other cohorts: the CAUSA MAP study (NCT02864680), who were recruited among the general population via a special press campaign from 11 February 2014 to 30 June 2016; and the still ongoing ERICA study, which started in March 2019 (NCT0381897). Prior to taking part in this study, MDD patients provided their detailed medical history and treatments (current and past), underwent a full psychiatric evaluation (Mini- International Neuropsychiatric Interview – MINI, Montgomery Asberg Depression Rating Scale – MADRS, Epworth Sleepiness Scale – ESS, HAMILTON-A, Pittsburg Sleep Quality Index – PSQI) and a cognitive evaluation, and signed consent forms detailing all aspects of the research. MDD participants received payment in the form of €15 in gift vouchers, at the end of the study. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Nancy University Hospital. This preliminary study is part of a bigger project, LUMIDEP, which is evaluating complete retinal function and structure in MDD patients receiving active luminotherapy and treatment as usual versus placebo luminotherapy and treatment as usual.

### ***Inclusion criteria, clinical and biological assessments***

The main inclusion criterion for the depressive group was having a diagnosis of Major Depressive Disorder according to the DSM-IV criteria, assessed by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) test. Other inclusion criteria were having received complete information about the clinical trial and signed a written informed consent. All participants were aged 18 to 60 years old, had no psychiatric disorder from the DSM-IV axes I, apart from depressive and anxiety disorder; no seasonal disorder; no previous or current bright light therapy treatment; no lack of follow-up with a psychiatrist; and no suicide risk. They should not have a retinal or neurological disease, be participating in another study (including exclusion period), have a disability, be pregnant or breastfeeding, be deprived of liberty by a judicial or administrative decision, be subject to psychiatric care under duress, be admitted to a health or social institution for purposes other than research, be an adult subject to a legal protection measure (guardianship, curatorship, safeguarding justice), or be unable to express consent. All subjects were covered by social security.

The inclusion criteria for healthy control subjects were the same as those of the CAUSA MAP study, as described in previous studies<sup>23–27</sup> and the ERICA study (NCT0381897).

All fared normally in an ophthalmic evaluation, which included visual acuity and a fundoscopic examination. Importantly, visual acuity measured with the Monoyer scale was at least 10/10 in each eye for all participants. None of the participants reported visual symptoms, and none was found to have any media opacities. If participants reported alcohol dependence based on their score in the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) they were excluded from the study. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) was used to assess current and past history of psychiatric diseases and substance use.

### ***Experimental protocol***

PERG was performed according to the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standards <sup>19</sup>. We used the MonPackONE system (Metrovision, Pérenchies, France) for the stimulation and the recording. We collected electrical signals from both eyes, simultaneously. Averaged retinal responses were obtained from each eye. Electrical signals were collected on non-dilated pupils, with DTL (Dawson Trick Litzkow) electrodes placed at the bottom of the conjunctival sac. Ground and reference electrodes were fixed to the forehead and external canthi. A black and white contrast reversible checkerboard, with 0.8° check size, 93.3% contrast level, 100 candela/m<sup>2</sup> constant luminance white area, and 4 reversals per second was used. The participants were positioned one metre from the screen. In the case of participants with refractive disorders, an appropriate optic correction was provided. At least 220 responses were recorded for each participant, with constant ambient room lighting to achieve the best signal-to- noise ratio. PERG was performed at the inclusion, week 4, week 8 and week 12 with the same protocol. At each visit, patients completed MADRS, MADRS-self, HAMILTON and PSQI scale.

### ***Methodology***

#### ***Short data description***

Ninety-four pairs of left/right eye averaged evoked responses were available for the data analysis part, 240 samples between -16ms to 195.6ms around the instant of the stimuli (sampling rate 1024Hz). Thirty-three pairs were measured on the 33 controls. The 61 remaining pairs were recorded on the 23 patients included in the study, at various steps of the treatment. From simple visual inspection, we can see that the evoked potentials are highly stereotyped for healthy subjects, both on left and right eyes (Figure 3). During this study, the averaged waveforms between left and right eye responses were considered within each of the 94 pairs.

### *Wavelet features selection*

Discriminating between control and pathological waveforms requires the identification of a feature space in which both populations can be distinguished. Computations of classical morphological characteristics such as maximum and minimum peak amplitudes and latencies were considered but led to poor discrimination performances. From the observation of the waveforms, we concluded that normal responses have very stereotyped shapes while abnormal responses yield disparate waveforms outside the cluster of normal responses. The objective is to find a limited number of features characterizing the waveforms of control patients, subsequently identifying the pathological evoked potentials as those that are far from normality as defined in this reduced feature space. Wavelet transform is a very popular technique to obtain sparse decomposition of a signal while capturing its main time/frequency features, thus the main morphological characteristics of the signal. We started by performing a wavelet denoising on each of the 94 waveforms separately in order to select the wavelets explaining most of the signals across all examples<sup>28</sup>. These resulted in the selection of 17 wavelet coefficients whose contributions to the signals were significant, i.e. the reconstructed signal from this limited number of wavelets explained 90% of the raw data on average (residual root square error below 10%). Among these 17 wavelet coefficients, those most helpful in the perspective of a discrimination task are those with a distribution deviating the most from a normal distribution. This can be evaluated by computing a statistical distance to normality for the distribution of each wavelet coefficient. We used here a Lilliefors composite goodness-of-fit test<sup>29</sup>, and we selected the wavelet coefficients with a p-value below 0.005. Twelve wavelet coefficients were then finally used. As these 12 features still shared high correlations, we further reduced the dimension by means of a principal component analysis (PCA), downsizing from 12-dimensional space to a 2-dimensional plan (using the Kaiser criterion for component selection). The discrimination task was carried out in this 2-dimensional space.

## ***Data analysis and Results***

### *Discrimination Task*

We used a normal distribution to characterize the class of normal (control) waveforms in the feature space. The parameters of the normal distribution were computed using the minimum covariance determinant (MCD) method with a 0.25 breakdown, as recommended in Leys et al.<sup>30</sup>, which is robust to outliers. The MCD-Mahalanobis distance was then computed, providing the distance of each waveform to the centre of the normal class class in the feature space. A threshold finally has to be chosen to decide if the normal hypothesis ( $H_0$ ) could be rejected for a given waveform. We chose here a threshold related to a Type I error rate (p-value) of 0.001, i.e. a MCD-Mahalanobis distance

threshold of 3.72 (as identified on a  $\chi^2$  distribution with 2 degrees of freedom). A visualization is given in Figure 4, with the 0.001 p-value boundary materialized by the largest (blue) ellipsoid (the red ellipsoid shows the 0.05 p-value boundary for illustration, resulting in a less conservative test). To sum up the results, among the 33 (assumed to be) non- pathological waveforms, 5 were false positives ( $H_0$  rejected with p-value below 0.001).

Among the 61 waveforms labelled as pathological and recorded at different stages of the treatment, 34 were rejected against the null hypothesis, and 27 were not. Interestingly, the observation of the results (visible in Figure 5) showed that the MCD-Mahalanobis distance to the normal cluster tends to reduce as the treatment progresses. To be more specific, among the 11 patients with a testing at week 12 (green shapes in figure 5), 7 resulted in a week 12 PERG waveform inside the 0.001 p-value boundary, and 4 remain outside. It is worth noticing that for 3 over 4 of these cases, all previous stage PERG waveforms also lied outside this determined boundary (black, red and magenta shapes), the only non-concordant case being this of patient HI.

The overall trend of the proposed metric is visible on the boxplots of Figure 5, showing the evolution of the MCD-Mahalanobis distance restricted to patients with all 4 trials available (from inclusion to Week 12) (11 patients). The decrease of the distance with the treatment is visible, in particular for week 12, for which a one-way analysis of variance (ANOVA) with the distribution of controls did not lead to a rejection of the means equality hypothesis.

We compared this distance extracted from the PERG data with the MADRS/MADRSself data collected at inclusion and at week 4, 8 and 12. In the case of MADRS/MADRSself data, there is at the inclusion of participants significantly higher scores than for the next steps, followed by a sharp decline to mild to non-existent depression scores in week 8 and 12 (scores all below 15 and 10 respectively), with a transition in week 4 (especially for MADRSself) (Figure 6). The MADRS and MADRSself scales are reproducible and highly coherent (Figure 7). Considering the outcomes of the PERG data analysis, there was a small change in distributions up to week 8, and a sharper (albeit not statistically significant) decrease in week 12 (Figure 5). There is a very poor adequacy between these two means of measurement (as illustrated in Figure 8), and this pleads for a complementarity between these two kinds of diagnostic tools.

## Discussion

Here, we showed that: 1- PERG can help to distinguish a healthy population from a population of MDD subjects, with the help of a machine learning algorithm and MCD- Mahalanobis distance. 2- PERG can also be used to assess the course of MDD during treatment. Indeed, the MCD-Mahalanobis distance tends to reduce as the treatment progresses and normalizes with remission. In another words, in depressive patients who were treated for 12 weeks and who have observed a regression of depressive symptoms objectified by MADRS, MCD-Mahalanobis distance was reduced and there was no significant difference at week 12 between patients and controls. 3- clinical features of MDD evaluated by the MADRS scale and retinal electrophysiological properties evaluated by PERG analyzed by an artificial intelligence algorithm share a similar evolution, suggesting that subjective and objective measures are linked.

The fact that PERG analyzed by machine learning techniques can help to distinguish a healthy population from a population with MDD is very promising since the diagnosis constitutes a real problematic in MDD. Making a diagnosis of MDD is relatively easy. However, the differential diagnosis as well as the identification of sub-groups of MDD remain critical perspectives. Our findings open the way for these issues to be resolved. In young people, some psychiatric diseases can share similar symptoms with MDD but do not share similar treatment, leading to inadequate care for the patient. In young people without medical history, it is really complicated to affirm with an absolute certainty whether the first depressive episode is linked to MDD or to bipolar disorder. Previous studies support our findings and have already highlighted the usefulness of retinal electrophysiology in the differential diagnosis of mental disorders <sup>31</sup>. In this study, the authors showed similarities and significant differences between flash ERG (fERG) recordings of 150 patients with schizophrenia and 151 patients with bipolar disorder. In both disorders, they observed reduced cone a-wave amplitude, prolonged b-wave latency, and reduced mixed rod-cone a- and b-wave amplitudes. Interestingly, reduced cone b-wave amplitude was detected only in subjects with schizophrenia. Taken together, these findings support that mental disorders have specific retinal characteristics. In this context, the help of machine learning could strengthen the accuracy and reliability of these findings. Another critical perspective in caring for patients is the early detection of at-risk subjects. MDD, once installed, has a very negative impact on the quality of life of patients, supporting early detection and intervention in high-risk subjects. A previous study performed a detailed analysis of the interaction between depressive symptom severity, functioning, and quality of life (QOL) in 319 patients with MDD using the Quality of Life - Enjoyment, and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) <sup>32</sup>. The authors showed that the quality of life is significantly impaired in

MDD, with a mean Q-LES-Q score for this study population of 39.8% (SD = 16.9), whereas the community norm average is 78.3%. Interestingly, previous studies have already evoked the usefulness of ERG in detecting patients at risk of developing mental illnesses. As an example, Hébert et al. (2010) studied, several years before the first symptoms of the disease appeared, fERG in 29 medication-free subjects, descendants of multigenerational families affected by schizophrenia or bipolar disorder<sup>33</sup>. In these subjects, they observed a diminution of rod b-wave Vmax amplitude, a trend for lower cone a-wave amplitude, and a trend for a longer rod b-wave implicit time at Vmax. fERG rod and cone abnormal responses in adult patients having schizophrenia, bipolar disorder or MDD have also been reported<sup>31</sup>. We suppose that some ERG anomalies observed in subjects with schizophrenia or bipolar disorder would emerge in at risk young subjects and that ERG abnormalities have a neurodevelopmental origin. Gagné et al. compared the fERG of 99 offspring of patients having schizophrenia, bipolar disorder or MDD and the fERG of 223 healthy controls balanced for sex and age<sup>34</sup>. Compared to the healthy controls, the fERG of offspring were characterized by an increase in cone b-wave latency, a decrease in rod b-wave amplitude, and an increase in rod b-wave latency. As previously described, fERG rod and cone responses of adult patients having schizophrenia, bipolar disorder or MDD share similar characteristics and could be detectable in genetically high-risk offspring<sup>31,35</sup>. These results give the possibility of using ERG to detect early electrophysiological features in subjects at risk of developing a mental disorder. Future studies will apply artificial intelligence algorithms on ERG measures, with the help of machine learning, to enhance the powerfulness of retinal measurements in detecting populations of patients at risk of developing mental disorders.

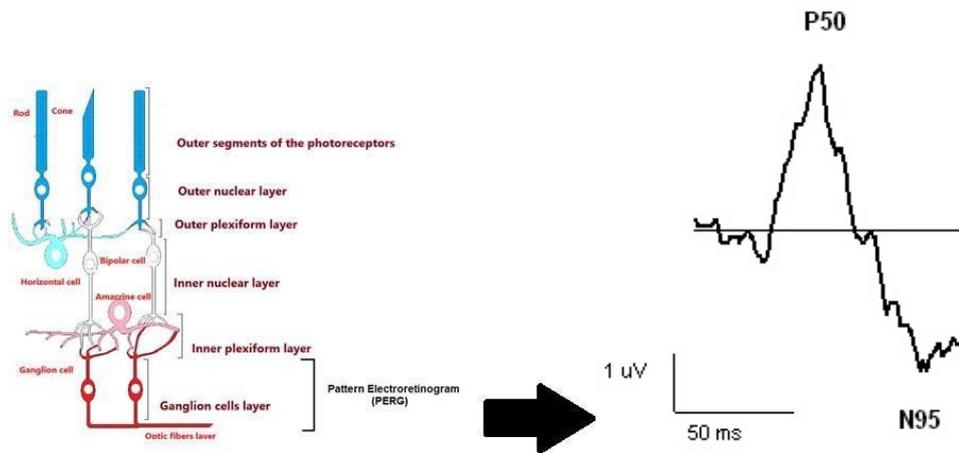
In MDD, medical practitioners are confronted with partial or no response to pharmacotherapy. One goal is to find the most adapted and personalized pharmacological treatment according to characteristics – kind of symptoms, suspected neurotransmitter deficits, etc. – of each patient. In MDD, pharmacotherapy is a long treatment that takes several weeks to be effective, and needs to be regularly adjusted depending of the patient's response and according to the stage of the disease. Currently, it is adjusted to the symptoms alleged by the patients and those found by therapists. As a result, therapeutic adjustments remain highly subjective. The risk is to give a reduced dosage of treatment, reducing the chances of efficacy. Contrarily, giving high-dose treatment as well as treating for too long while the depressive state is resolved, increases the risk of side effects. In this context, the retinal function has given interesting indicators. Hébert et al. recorded fERG in 100 patients with MDD – of whom 17 were drug-free – and 100 healthy controls<sup>36</sup>. A sizeable decrease in the cone a- and b- wave amplitudes at Vmax was observed in drug-free patients, which was not present in medicated patients. These results suggest a possible normalization of ERG parameters in

medicated patients. These are promising findings in favour of the relevance of ERG in the follow-up of pharmacological treatment and in the evaluation of their efficacy. This is supported by the fact that the retina is endowed with complex neurotransmission signalling pathways –serotonergic, dopaminergic, among others – targeted by antidepressants in the CNS. Here, we showed similar results suggesting that PERG measures analyzed with the help of machine learning algorithms can separate MDD subjects in the course of treatment from healthy subjects or depressive subjects in early illness.

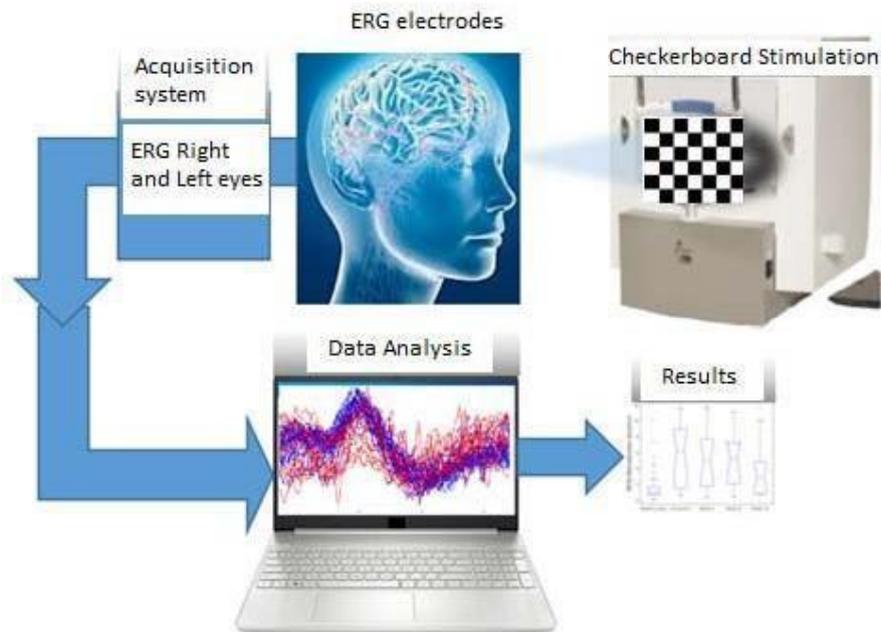
### ***Limits and Perspectives***

This study has limitations and implied several perspectives. Our results are extracted from a preliminary analysis with a low number of subjects. Further investigations with a high number of subjects and with sub-groups of MDD patients are required to achieve consolidated statistics and conclude on the relevance of this technique to both helping diagnosis and the evaluation of treatment response in MDD. These measures should be replicated in other neuropsychiatric pathological conditions –bipolar disorders, schizophrenia, neurodegenerative disorders, autism spectrum disorder – to refine the sensitivity and the specificity of these measures in the diagnosis of main neuropsychiatric disorders. This technique also should be able to help clinicians in the differential diagnosis of specific pathological conditions such as the differential diagnosis between unipolar and bipolar depression. Here, patients received different types of treatments and we evaluated the efficacy of the global treatment and not the efficacy of the isolated treatment. Various sub-groups of patients, with specific and isolated treatment, would be required in future studies to evaluate the relevance of this technique in the evaluation of the response of each treatment. In routine clinical evaluation, these measures should also eventually be able to detect patients who will develop treatment resistance, in order to adjust pharmacotherapy at an early stage. In other words, this technique should in the future be able to detect and separate responder and non-responder patients. Finally, in order to be used in clinical practice, these measures should be easy to use, mobile, automatized with remote analysis and usable in ambulatory centres and in centres which are situated in remote areas, and not only usable in specific care centres.

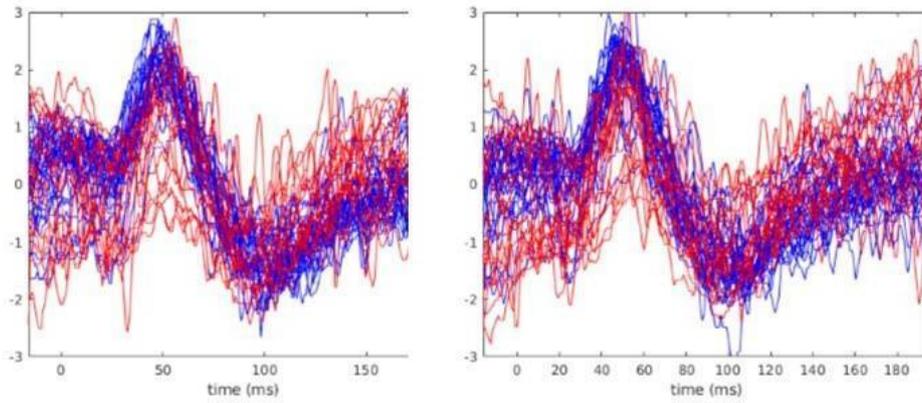
**Figure legends:**



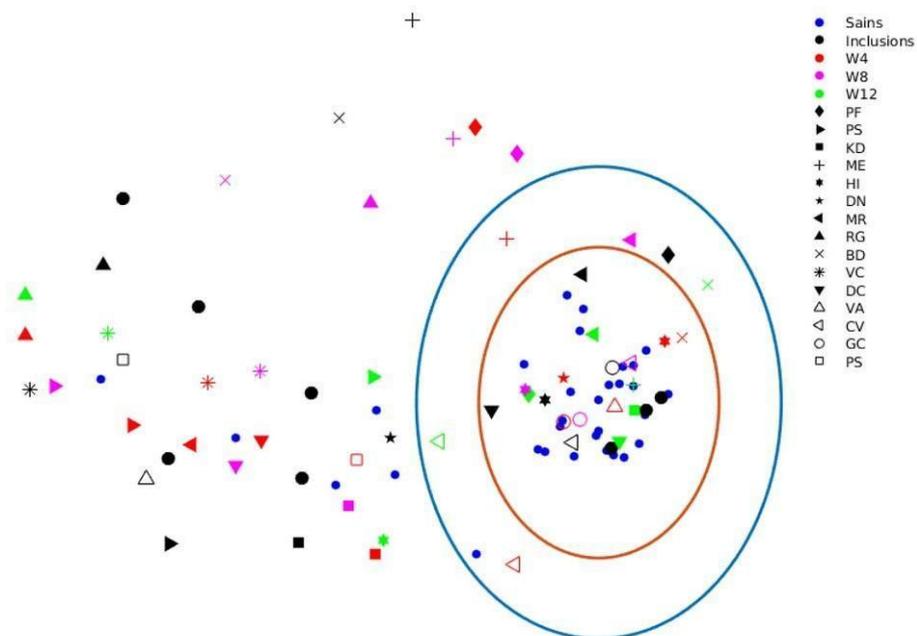
**Figure 1:** Schematic representation of the retina and of a pattern electroretinogram's (PERG) typical trace with two main components named P50 and N95 waves



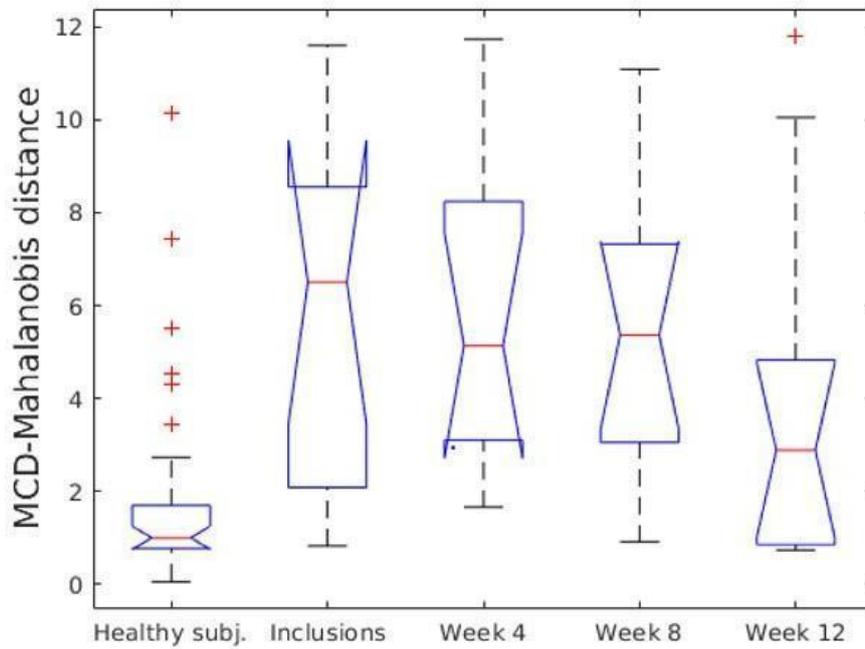
**Figure 2:** Image summary of the process of acquiring retinal data via the pattern electroretinogram (PERG)



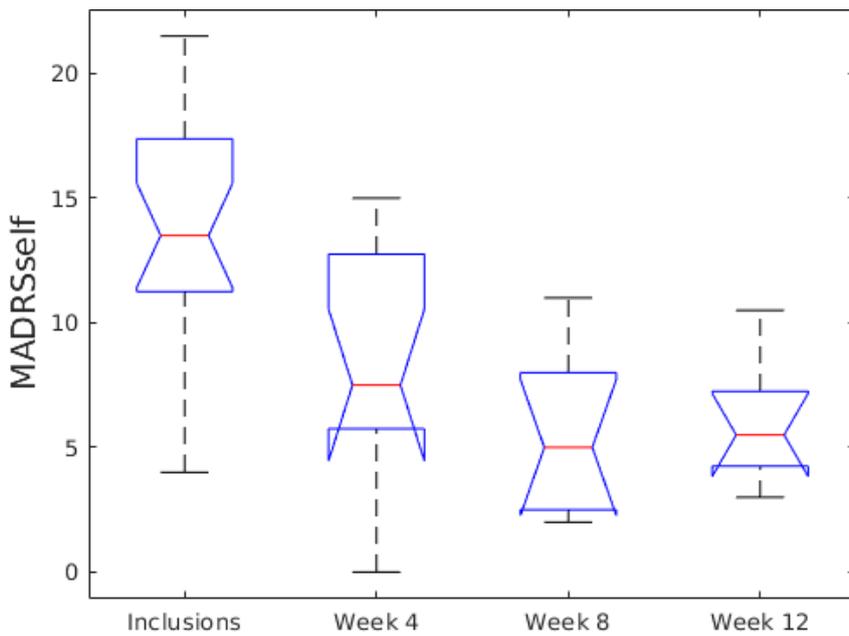
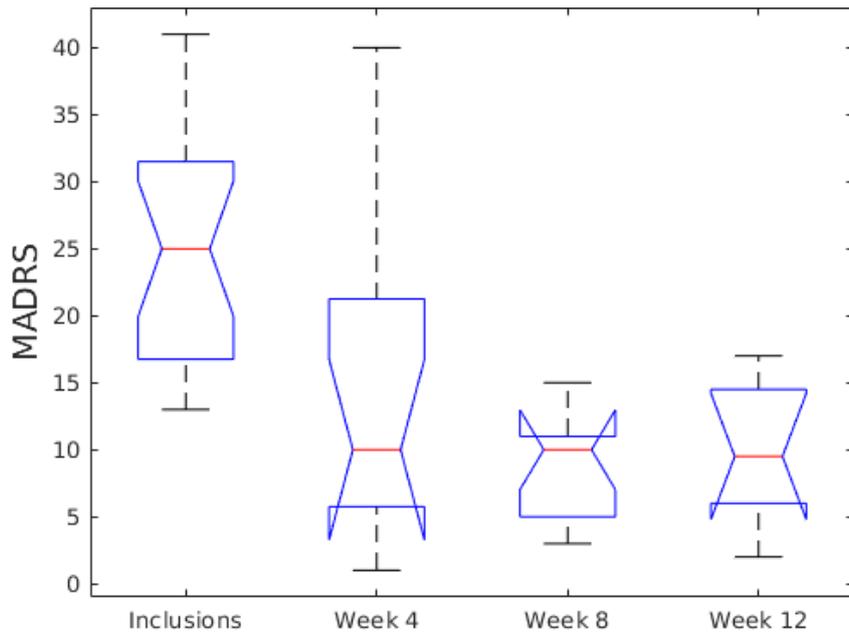
**Figure 3:** 48 Centred and reduced raw waveforms. Left and right eyes on the left and right respectively. In blue, the waveforms of the 33 healthy patients included in the study; in red, 16 representative waveforms from 7 different non-healthy patients at different stages of their treatment.



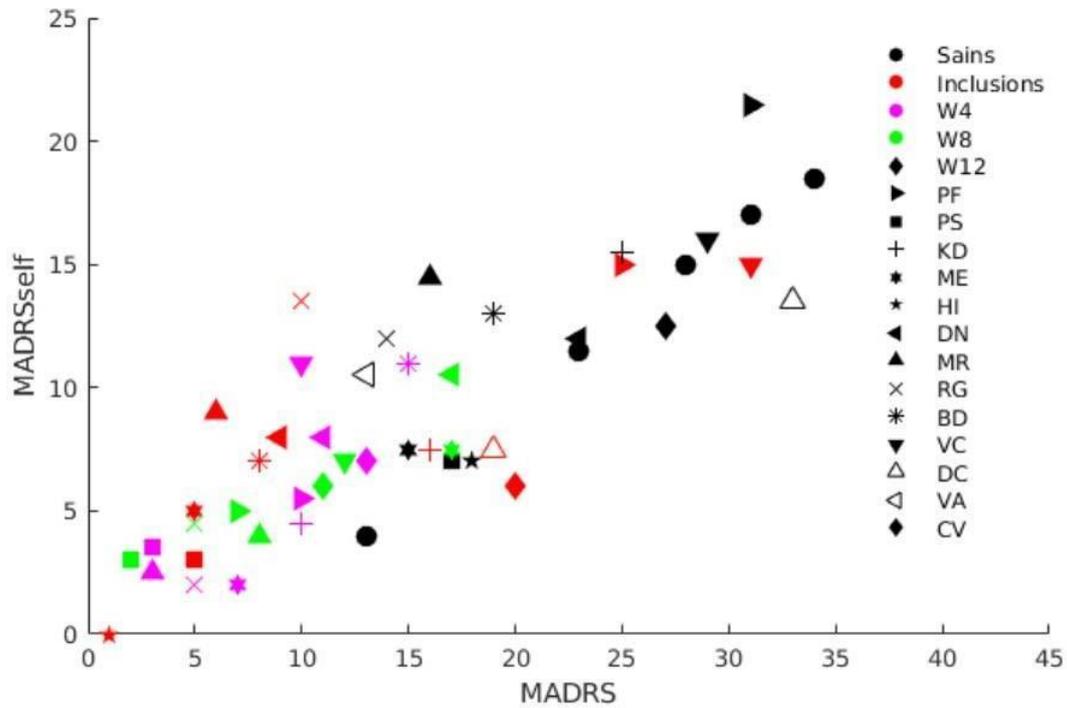
**Figure 4:** 2D feature space 1. In blue are the data points corresponding to the healthy subjects, in other colours the data of the 23 patients at different stage of their treatment. For 8 patients, the data are available only for inclusion (black dots). For the 15 remaining patients, data are available at least for two stages and up to four stages. Each stage is characterized by a colour and each patient by a different marker (see legend). The ellipsoids represent the 0.001 p-value (blue) and 0.05 p-value (red) boundaries.



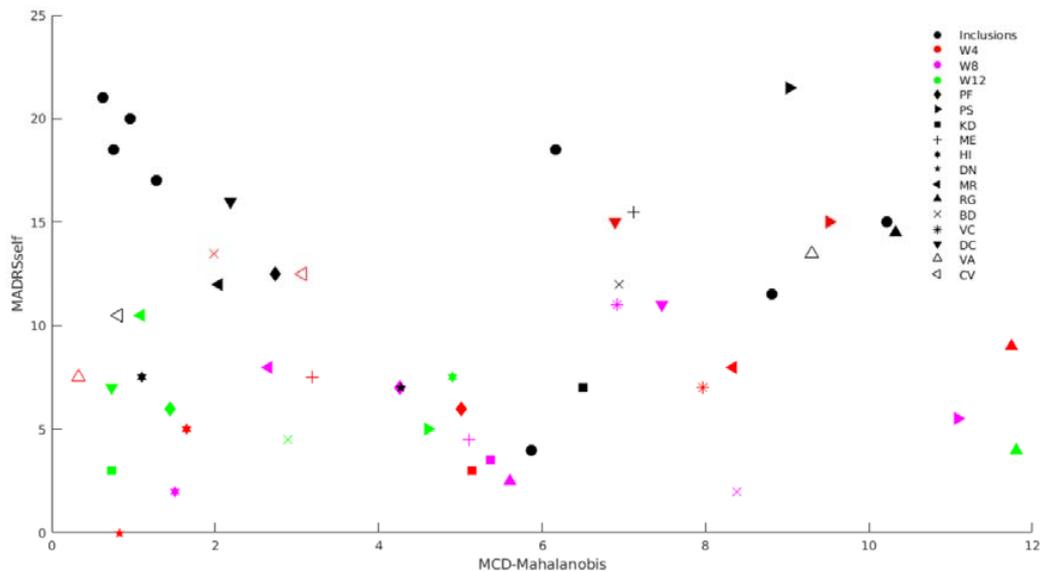
**Figure 5:** Tracking of the MCD-Mahalanobis distance along the 4 stages of the treatment. Little change in distributions up to week 8, a sharper (albeit not statistically significant) decrease in week 12. The differences between healthy and inclusions, week 4 and week 8 respectively are significant ( $p$ -value below 0.01), but not those between healthy and week 12.



**Figure 6:** Inclusion with significantly higher scores than for the next steps, then a sharp decline to mild to non-existent depression scores in week 8 and 12 (scores all below 15 and 10 respectively), with a transition in week 4 (especially for MADRSself).



**Figure 7:** Data in the plan formed by the 2 MADRS scores. It clearly shows the strong correlation between these two scores (+0.86). It also shows that Inclusions are well grouped towards strong score values, but scores at weeks 4 to 12 are very mixed. Patient by patient, there is a clear trend in declining scores between inclusion and week 4, and then the evolution is much more random between weeks 4, 8 and 12.



**Figure 8:** MADRS-s confrontation vs MCD-Mahalanobis distance. One can visualize the very low correlation between these measurements (-0.05), no clear structure in the distribution of the data is observed (equivalent observations if MADRS is used).

## References

1. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (2020).
2. Smith, K. Mental health: A world of depression. *Nature* **515**, 180–181 (2014). Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* **53**, 649–659 (2003).
3. Fava et Davidson - 1996 - DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY OF TREATMENT-RESISTANT.pdf.
4. Hamilton, M. The Hamilton Rating Scale for Depression. in *Assessment of Depression* (eds. Sartorius, N. & Ban, T. A.) 143–152 (Springer Berlin Heidelberg, 1986). doi:10.1007/978-3-642-70486-4\_14.
5. Hamilton, M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **23**, 56–62 (1960).
6. Garcia-Martin, E. *et al.* Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 696–705 (2014).
7. Krasodomska, K., Lubiński, W., Potemkowski, A. & Honczarenko, K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol* **121**, 111–121 (2010).
8. Cosker, E., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Laprévotte, V. & Schwitzer, T. New insights on the role of the retina in diagnostic and therapeutic strategies in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* **113**, 262–272 (2020).
9. Schwitzer, T. *et al.* Cannabis use and human retina: The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neurosci Biobehav Rev* **106**, 11–22 (2019).
10. Schwitzer, T. *et al.* Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2017) doi:10.1016/j.pnpbp.2017.03.008.

11. Rajpurkar, P. *et al.* Evaluation of a Machine Learning Model Based on Pretreatment Symptoms and Electroencephalographic Features to Predict Outcomes of Antidepressant Treatment in Adults With Depression: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* **3**, e206653 (2020).
12. Silverstein, S. M. & Rosen, R. Schizophrenia and the eye. *Schizophr Res Cogn* **2**, 46–55 (2015).
13. Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L. & Wong, R. O. L. Functional architecture of the retina: Development and disease. *Progress in Retinal and Eye Research* **42**, 44–84 (2014).
14. Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R. & Laprevote, V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* **70**, 113–120 (2015).
15. Lavoie, J., Maziade, M. & Hébert, M. The brain through the retina: The flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **48**, 129–134 (2014).
16. London, A., Benhar, I. & Schwartz, M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* **9**, 44–53 (2013).
17. Holder, G. E. *et al.* International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol* **121**, 1393–1409 (2010).
18. Bach, M. *et al.* ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol* **126**, 1–7 (2013).
19. Bubl, E. *et al.* Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **265**, 343–350 (2015).
20. Bubl, E., Ebert, D., Kern, E., van Elst, L. T. & Bach, M. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br J Psychiatry* **201**, 151–158 (2012).

21. Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M. & Tebartz van Elst, L. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol. Psychiatry* **68**, 205–208 (2010).
22. Lucas, A. *et al.* Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **89**, 335–340 (2019).
23. Schwitzer, T. *et al.* Association Between Regular Cannabis Use and Ganglion Cell Dysfunction. *JAMA Ophthalmol* **135**, 54 (2017).
24. Schwitzer, T. *et al.* Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *Journal of Psychiatric Research* **103**, 75–82 (2018).
25. Schwitzer, T. *et al.* Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users: The relevance of the multifocal electroretinogram. *Schizophr. Res.* **219**, 56–61 (2020).
26. Bernardin, F. *et al.* Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophr. Res.* **219**, 47–55 (2020).
27. Donoho, D. L. De-Noising by Soft-Thresholding. in *IEEE TRANSACTIONS ON INFORMATION THEORY* vol. 41 613–627 (1995).
28. Lilliefors, H. W. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *Journal of the American Statistical Association* **62**, 399–402 (1967).
29. Leys, C., Klein, O., Dominicy, Y. & Ley, C. Detecting multivariate outliers: Use a robust variant of the Mahalanobis distance. *Journal of Experimental Social Psychology* **74**, 150–156 (2018).
30. Hébert, M. *et al.* The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* **87**, 263–270 (2020).
31. IsHak, W. W. *et al.* A descriptive analysis of quality of life using patient-reported measures in major depressive disorder in a naturalistic outpatient setting. *Qual Life Res* **22**, 585–596 (2013).

32. Hébert, M. *et al.* Retinal Response to Light in Young Nonaffected Offspring at High Genetic Risk of Neuropsychiatric Brain Disorders. *Biological Psychiatry* **67**, 270–274 (2010).
33. Gagné, A.-M., Moreau, I., St-Amour, I., Marquet, P. & Maziade, M. Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: The meaning for the illness pathophysiology. *Schizophrenia Research* **219**, 19–24 (2020).
34. Gagné, A.-M., Hébert, M. & Maziade, M. Revisiting visual dysfunctions in schizophrenia from the retina to the cortical cells: A manifestation of defective neurodevelopment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **62**, 29–34 (2015).
35. Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Gagné, A.-M. & Maziade, M. Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **75**, 10–15 (2017).

## **Acknowledgements**

The authors thank all the members who contributed to the LUMIDEP study group : Marie Moulard, Gaëlle Zeck, Clarisse Bugin, Damien Frigi, Jean Drogo. We also gratefully acknowledge their participation in the data analysis: Gregoire Clouvel, Alexis Braiban, Hadrien Lafforge.

## **Contributors:**

All the authors contributed to write the manuscript, concurred with the submission and have approved the final manuscript

## **Disclosures:**

All the authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## **PARTIE III. DISCUSSION**

### **1. SYNTHÈSE DES RESULTATS**

Notre étude met en évidence des anomalies de la fonction rétinienne chez les patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé au moment du diagnostic de la dépression et au cours du traitement. Ces anomalies sont accessibles de manière standardisée à la mesure via un algorithme appliqué sur le PERG. Un algorithme du ressort de l'intelligence artificielle a été appliqué aux données PERG. Chaque sujet souffrant d'un trouble dépressif caractérisé a bénéficié lors de l'inclusion d'une évaluation clinique de son état dépressif via l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). L'analyse des tracés rétiens PERG, avec application de l'algorithme, met en évidence une régression de ces anomalies à l'issue des huit semaines de prise en charge par traitement anti dépresseurs, luminothérapie (active ou placebo) et entretien médicaux réguliers. Nous supposons donc que le PERG représente une aide - via l'utilisation de l'intelligence artificielle et de manière concordante avec les données issues des résultats de l'échelle MADRS - pour discriminer une population souffrant d'un trouble dépressif caractérisé d'une population saine, évaluer la réponse au traitement de la dépression au cours de la prise en charge, et objectiver un épisode dépressif résolutif. .

Il est important de noter que nous avons exclu de l'étude les patients souffrant de toutes comorbidités psychiatriques mentionnées dans l'axe I du DSM-IV, hors trouble dépressif majeur et trouble anxieux. En effet, il a déjà été montré des anomalies à l'électrorétinogramme chez des patients présentant des comorbidités psychiatriques autres que l'épisode dépressif caractérisé. Schwitzer et al étudient les tracés PERG de 28 consommateurs réguliers de cannabis et de 24 sujets contrôles, et plus précisément l'onde N95 (31). L'étude met en évidence une augmentation significative de l'onde N95 chez les sujets ayant un usage régulier de cannabis par rapport aux sujets contrôles. Ainsi et pour une meilleure analyse des tracés des sujets de notre étude, les comorbidités psychiatriques sus-citées représentaient un facteur d'exclusion.

L'étude LUMIDEP vise à montrer, chez les patients atteints d'un trouble dépressif unipolaire, la supériorité d'un traitement adjuvant par lumineothérapie à une prise en charge classique par psychothérapie et traitement médicamenteux. Il semble important de souligner que les patients de notre étude n'ont pas tous bénéficié de la même classe d'antidépresseur. De ce fait, nous ne pouvons pas exclure que les différences entre certains tracés de PERG soient en partie liées à la molécule mise en place. Fornaro et al. étudient 20 sujets présentant un trouble dépressif caractérisé et 20 sujets contrôles appariés en âge et sexe (32). Les sujets souffrant de dépression ont reçu soixante milligrammes par jour de DULOXETINE pendant 12 semaines. A l'inclusion et à 12 semaines de l'étude, les patients ont été soumis à un enregistrement de l'activité de la rétine par électrorétinogramme flash et ont rempli l'échelle d'Hamilton pour la dépression et l'anxiété. Sur l'électrorétinogramme, il a été trouvé une diminution progressive significative de l'amplitude moyenne b-wave (Figure 5), du premier enregistrement à la semaine 12, chez les sujets présentant un épisode dépressif caractérisé avec une bonne réponse clinique à la thérapie mise en place, objectivée par l'échelle d'Hamilton. Cette caractéristique n'a pas été observée chez les sujets souffrant d'un trouble dépressif caractérisé non-répondants au traitement et chez les sujets contrôles. Il retrouve donc un modèle particulier d'ERG chez les sujets dépressifs avec une bonne réponse à la DULOXETINE par rapport aux sujets non-répondants à la DULOXETINE. Cette étude met en évidence l'impact des traitements antidépresseurs sur les tracés d'électrophysiologie visuelle et le possible biais représenté dans notre étude.

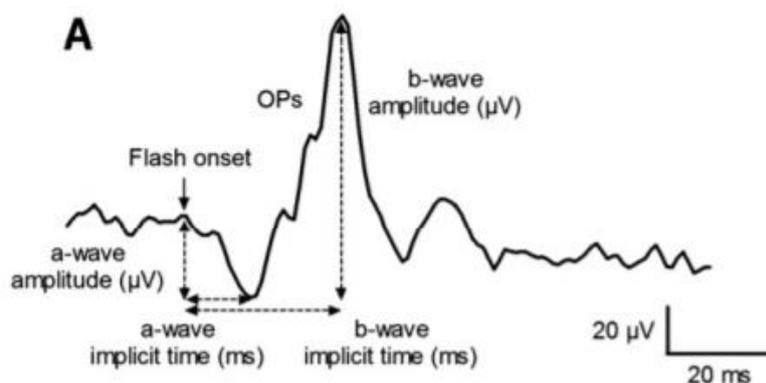
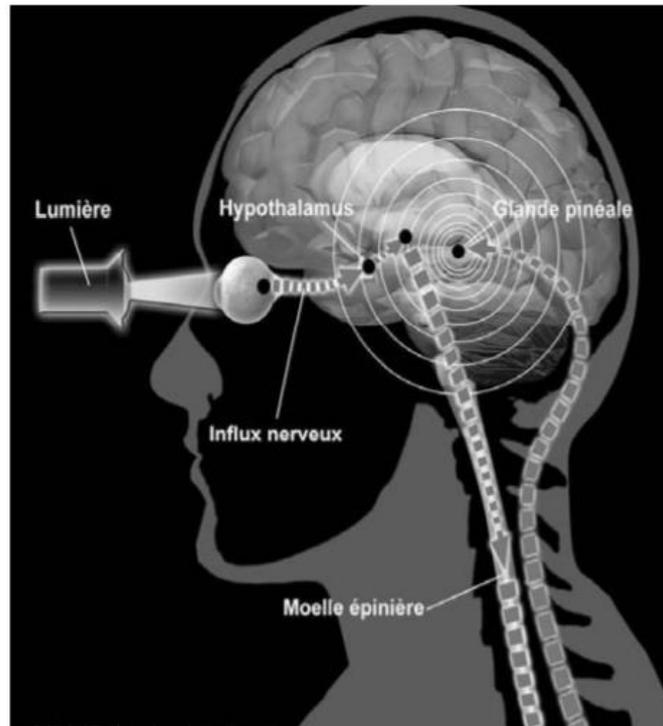


Figure 5: Tracés de flash électrorétinogramme en ambiance photopique. Les tracés de flash électrorétinogramme comportent deux ondes principales: a-wave qui est négative et représente l'hyperpolarisation des photorécepteurs, b-wave qui est positive et qui est principalement générée par les cellules bipolaires. Issu de "The brain through the retina: The flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders" Joëlle Lavoie (33).

Par ailleurs, chaque sujet souffrant d'un trouble dépressif caractérisé a bénéficié d'un traitement par luminothérapie active -concentrant le faisceau de lumière de manière accrue sur la rétine- ou par luminothérapie placebo. La luminosité a un impact sur le trouble dépressif caractérisé puisqu'elle impacte favorablement la sécrétion de sérotonine, noradrénaline ou dopamine (34). En effet, nous savons que des déficits en sérotonine, noradrénaline ou dopamine sont mesurés chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé (1,2). La sérotonine est un neurotransmetteur qui, en quantité suffisante dans l'organisme, joue un rôle positif dans la régulation du sommeil et de l'humeur, dans la réactivité au stress, la motivation, les performances cognitives. Les antidépresseurs actuels pallient à ces carences pour traiter l'état dépressif. La mélatonine est une hormone produite presque exclusivement la nuit, elle a un effet hypnotique et une action dépressogène (35). La mélatonine est sécrétée par la glande pinéale et sa sécrétion peut être supprimée à l'arrivée d'une lumière vive. Or, la glande pinéale est reliée aux noyaux suprachiasmatiques qui reçoivent la lumière transformée en signaux électriques en provenance de la rétine. La luminothérapie a donc une action sur la sécrétion de mélatonine et sur la régulation de l'horloge biologique interne (Figure 6). Lavoie and al. ont réalisé des ERG chez 22 patients atteints de trouble affectif saisonnier: au cours de la saison automne/hiver, après 2 et 4 semaines de luminothérapie, en été (34). Les 16 sujets contrôles ont été évalués par ERG une fois à l'automne/ hiver et une fois en été. Tous ont été évalués par l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton. Ils retrouvent des différences significatives dans les tracés ERG des patients souffrant de trouble affectif saisonnier avant la prise en charge par luminothérapie - diminution significative de l'amplitude maximale du tracé des cônes et diminution du seuil de sensibilité des bâtonnets - par rapport aux sujets contrôles. Après 4 semaines de luminothérapie, les tracés des sujets présentant un trouble affectif saisonnier se rapprochent de ceux des sujets contrôles. Ils suggèrent que l'ERG constitue un marqueur d'état du trouble affectif saisonnier et que la luminothérapie impacte les tracés ERG. Au moment de la rédaction de cette thèse, le double aveugle n'étant pas encore levé, nous ne sommes pas en mesure de déterminer quels sujets ont bénéficié d'une luminothérapie active et quels sujets ont bénéficié d'une luminothérapie placebo. Nous ne pouvons donc pas écarter la possibilité d'un impact différent, sur les tracés PERG, des sujets bénéficiant d'une luminothérapie active par rapport à ceux bénéficiant d'une luminothérapie placebo.



*Figure 6: La lumière est captée par la rétine et le message lumineux est transformé en influx nerveux qui est transmis au cerveau, via le nerf optique. 1 % du message lumineux est transmis aux noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus qui informent la glande pinéale de la présence de lumière. La glande pinéale inhibe la production de mélatonine. Issu de "Faire la lumière sur le trouble affectif saisonnier" Marie-Pier LAVOIE. (36)*

## 2. PERSPECTIVES

1. Intérêt du PERG comme outil d'aide au diagnostic différentiel et dans le dépistage des maladies psychiatriques.

L'électrorétinogramme et notamment le PERG ont donc montré dans le trouble dépressif unipolaire un intérêt particulier comme outil diagnostic, de suivi de l'évolution de la maladie, dans la réponse aux traitements ainsi que dans la résolution de l'épisode dépressif. Fort de ce constat, on pourrait imaginer extrapoler cette découverte afin de pouvoir différencier en pratique courante des entités nosologiques proches pouvant entraîner un problème diagnostic, puis thérapeutique consécutif. En effet, dans le cadre de l'épisode dépressif caractérisé, celui-ci partage avec d'autres diagnostics différentiels des symptômes pouvant parfois générer un délai dans la prise en charge et donc impacter défavorablement l'évolution et le pronostic de la maladie. Il s'agirait par exemple de différencier un épisode dépressif s'inscrivant dans un trouble unipolaire d'un trouble bipolaire, avant une décompensation sur un mode maniaque ou hypomaniaque. Cette distinction précoce permettrait une prise en charge initiale notamment thérapeutique plus ciblée, par le biais par exemple de l'utilisation d'un traitement thymorégulateur en première intention dans un épisode dépressif caractérisé initial, chez un patient sans antécédents psychiatriques. Dans cette situation, l'intérêt de l'électrorétinogramme comme outil d'aide au diagnostic, et notamment le flash electroretinogram (fERG), est au premier plan.

On peut également imaginer, comme évoqué dans l'article, élaborer des outils de dépistage précoce des pathologies psychiatriques par le biais de l'électrorétinogramme, dans des populations à risque comme par exemple dans le cas d'antécédents familiaux de troubles psychiatriques. Il s'agirait par exemple de construire un modèle basé sur l'analyse du profil de tracés (amplitude, fréquence, durée) d'électrorétinogrammes dans les populations ayant déjà contracté la maladie. Celui-ci pourrait dans l'idéal permettre une détection précoce d'anomalie électrophysiologique prédictive du risque de développer la maladie, bien avant les manifestations cliniques. Pour cela, l'aide de l'intelligence artificielle, avec notamment l'application d'algorithmes sur les données recueillies offre de larges perspectives.

## 2. Machine learning

Le machine learning, ou “apprentissage automatique” peut être défini comme une “stratégie de calcul qui détermine automatiquement (c’est à dire apprend) des méthodes et des paramètres afin de parvenir à la solution optimale d’un problème plutôt que d’être programmé par un être humain a priori pour délivrer une solution fixe” (37). Le machine learning peut être considéré comme un sous groupe de l’intelligence artificielle dans la mesure où il reproduit un processus d’apprentissage mimant celui de l’être humain, en extrayant des données et des modèles d’une multitude d’observations, pour ensuite s’adapter et prédire la survenue de nouveaux événements. Ultérieurement, il peut être utilisé dans les domaines de la vie courante comme par exemple dans les logiciels de traduction, les publicités ciblées, ou encore la conduite automobile autonome (38).

Dans le domaine médical, l’augmentation des données accessibles, la diminution des coûts liés à leur stockage et l’amélioration des capacités informatiques favorisent l’utilisation du « machine learning » dans la recherche (39). Celui-ci a déjà montré un intérêt dans la détection des cancers comme celui de la peau (40) ou du poumon (41) via l’analyse de profil d’images types, en se révélant aussi performant que les cliniciens, voir supérieur. En neurologie et plus particulièrement dans les maladies présentant des mouvements anormaux comme la maladie de Parkinson, Neumann et al interrogent l’intérêt du machine learning appliqué à la stimulation intracrânienne profonde dans l’élaboration d’un traitement sur mesure, adapté à chaque profil de patient en fonction de leur activité neuronale (42).

En psychiatrie, les études menées autour du « machine learning » ont pour principal objectif l’aide au diagnostic, mais également l’aide au pronostic de développer ou non une pathologie psychiatrique chez les populations à risque, notamment lorsqu’il existe des antécédents familiaux. Les premières études ayant appliqué le « machine learning » aux données de neuroimagerie (sans distinction entre neuroimagerie et électrophysiologie) remontent à 2009, et sont principalement axées sur les troubles psychotiques et dépressifs (43). Dans cette revue de la littérature, Janssen et al ont recensé sur PubMed le 6 Novembre 2017 tous les articles traitant de l’application de « machine learning » aux données de neuroimagerie, composées essentiellement d’IRMf et de tracés d’EEG. Les études sans prédiction du statut futur des patients, ou n’ayant pas testé leur modèle sur des patients en

aveugle ont été exclues. Les résultats montrent globalement une prédiction avec une précision de plus de 70%. Janssen et al relèvent néanmoins de nombreuses limites en lien avec des tailles d'échantillons trop faibles, des durées d'études (dans le trouble dépressif en particulier) trop courtes; ou encore une disparité trop importante entre les patients et leurs traitements à l'inclusion. Afin d'augmenter la puissance de ces études, il s'agirait également dans le futur de pouvoir tester ces modèles de prédiction à grande échelle et à l'aveugle.

Le potentiel du « machine learning » en médecine, et précisément en psychiatrie, semble néanmoins aujourd'hui extrêmement prometteur, justifiant une part d'investigation importante dans les recherches futures.

## PARTIE IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Nestler EJ, Gould E, Manji H. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological Psychiatry*. sept 2002;52(6):503-28.
2. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of Depression. *Neuron*. mars 2002;34(1):13-25.
3. Kalia M, Costa e Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: Current status and future prospects. *Metabolism*. mars 2015;64(3):S11-5.
4. Le bilan neuropsychologique | Fédération Française de Neurologie [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/explorations-neurologiques/le-bilan-neuropsychologique>
5. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry*. avr 1979;134(4):382-9.
6. Hamilton M. The Hamilton Rating Scale for Depression. In: Sartorius N, Ban TA, éditeurs. *Assessment of Depression* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986 [cité 23 août 2020]. p. 143-52. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-70486-4\\_14](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-70486-4_14)
7. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 1960;23(1):56-62.
8. Fava M, Davidson KG. DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Psychiatric Clinics of North America*. juin 1996;19(2):179-200.
9. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. avr 2003;53(8):649-59.
10. Lowe CR. The Future: Biomarkers, Biosensors, Neuroinformatics, and E-Neuropsychiatry. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 16 août 2020]. p. 375-400. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123877185000158>

11. Romanetto J. Interets des marqueurs biologiques dans les essais cliniques. [Nancy]: Université Henri Poincaré; 2011.
12. Lakhan SE, Vieira K, Hamlat E. Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *Int Arch Med.* 2010;3(1):1.
13. Alexander RC, Preskorn S. Clinical pharmacology in the development of new antidepressants: the challenges. *Current Opinion in Pharmacology.* févr 2014;14:6-10.
14. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* mars 2001;69(3):89-95.
15. Silva-Costa LC, Carlson PT, Guest PC, de Almeida V, Martins-de-Souza D. Proteomic Markers for Depression. In: Guest PC, éditeur. *Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 16 août 2020]. p. 191-206. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 1118). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-05542-4\\_10](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-05542-4_10)
16. Kohler O, Krogh J, Mors O, Eriksen Benros M. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *CN.* 26 août 2016;14(7):732-42.
17. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research.* nov 2015;70:113-20.
18. Bilello JA, Thurmond LM, Smith KM, Pi B, Rubin R, Wright SM, et al. MDDScore: Confirmation of a Blood Test to Aid in the Diagnosis of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 25 févr 2015;76(02):e199-206.
19. Dusi N, Barlati S, Vita A, Brambilla P. Brain Structural Effects of Antidepressant Treatment in Major Depression. *CN.* 31 août 2015;13(4):458-65.
20. Han K-M, De Berardis D, Fornaro M, Kim Y-K. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* avr 2019;91:20-7.

21. Dichter GS, Gibbs D, Smoski MJ. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. févr 2015;172:8-17.
22. de Aguiar Neto FS, Rosa JLG. Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. oct 2019;105:83-93.
23. Fitzgerald PJ, Watson BO. Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Transl Psychiatry*. déc 2018;8(1):177.
24. Cantisani A, Koenig T, Horn H, Müller T, Strik W, Walther S. Psychomotor retardation is linked to frontal alpha asymmetry in major depression. *Journal of Affective Disorders*. déc 2015;188:167-72.
25. Cohen MX. It's about Time. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2011 [cité 6 sept 2020];5. Disponible sur:  
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2011.00002/abstract>
26. Froehlich J, Kaufman DI. Improving the reliability of pattern electroretinogram recording. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. juill 1992;84(4):394-9.
27. Hull BM, Thompson DA. A review of the clinical applications of the pattern electroretinogram. *Oph Phys Optics*. avr 1989;9(2):143-52.
28. Froehlich J, Kaufman DI. Use of pattern electroretinography to differentiate acute optic neuritis from acute anterior ischemic optic neuropathy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. nov 1994;92(6):480-6.
29. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juin 2017;76:155-62.
30. Krasodomska K, Lubiński W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol*. oct 2010;121(2):111-21.

31. Schwitzer T, Schwan R, Albuisson E, Giersch A, Lalanne L, Angioi-Duprez K, et al. Association Between Regular Cannabis Use and Ganglion Cell Dysfunction. *JAMA Ophthalmol*. 1 janv 2017;135(1):54.
32. Fornaro M, Bandini F, Ogliastro C, Cordano C, Martino M, Cestari L, et al. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: Might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *Journal of Affective Disorders*. déc 2011;135(1-3):154-9.
33. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: The flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. janv 2014;48:129-34.
34. Lambert G, Reid C, Kaye D, Jennings G, Esler M. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *The Lancet*. déc 2002;360(9348):1840-2.
35. Satyanarayanan SK, Su H, Lin Y-W, Su K-P. Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. *CPD*. 19 oct 2018;24(22):2549-55.
36. Lavoie M-P, Hébert M. Faire la lumière sur le trouble affectif saisonnier. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*. 2007;48(3):187-98.
37. Dwyer DB, Falkai P, Koutsouleris N. Machine Learning Approaches for Clinical Psychology and Psychiatry. *Annu Rev Clin Psychol*. 7 mai 2018;14(1):91-118.
38. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*. 17 juill 2015;349(6245):255-60.
39. Bzdok D, Meyer-Lindenberg A. Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. mars 2018;3(3):223-30.
40. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. févr 2017;542(7639):115-8.

41. Yu K-H, Zhang C, Berry GJ, Altman RB, Ré C, Rubin DL, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun.* nov 2016;7(1):12474.
42. Neumann W-J, Turner RS, Blankertz B, Mitchell T, Kühn AA, Richardson RM. Toward Electrophysiology-Based Intelligent Adaptive Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurotherapeutics.* janv 2019;16(1):105-18.
43. Janssen RJ, Mourão-Miranda J, Schnack HG. Making Individual Prognoses in Psychiatry Using Neuroimaging and Machine Learning. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging.* sept 2018;3(9):798-808.

## ANNEXE

### ETUDE LUMIDEP

Notre sujet de thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude LUMIDEP. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la luminothérapie associée au traitement habituel d'un trouble dépressif majeur (traitement antidépresseur et suivi médical) sur l'intensité des symptômes dépressifs, avec l'échelle d'évaluation de Montgomery Asberg de la dépression (MADRS). Les objectifs secondaires sont axés sur l'évaluation du sommeil des patients et leur niveau d'anxiété, avec les échelles du score de qualité du sommeil (PSQ1) et de somnolence d'Epworth (ESS) et du score d'anxiété par l'échelle d'évaluation d'Hamilton (HAM-A). L'étude ancillaire proposée aux patients a pour but d'évaluer l'impact d'un trouble dépressif majeur sur la fonction rétinienne. Ainsi, on se base sur les données de la littérature qui suggèrent que la rétine est un bon site d'investigation de l'étude des anomalies de neurotransmission du système nerveux central dans les maladies neuropsychiatriques (Lavoie et al., 2014 "the brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders"; Schwitzer et al., 2015 "The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder"). Cette étude doit également permettre de suivre l'évolution de la fonction rétinienne au cours de la phase de traitement. Surtout, elle cherche à mettre en évidence des indicateurs objectifs du trouble dépressif. Parallèlement à l'étude de la rétine, les patients inclus dans l'étude bénéficient d'un traitement par luminothérapie en plus du traitement classique de la dépression. L'étude est réalisée selon un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, de supériorité en groupes parallèles, monocentrique. Elle se compose de 50 patients entre 18 et 60 ans présentant un trouble dépressif majeur, 25 patients bénéficient d'une luminothérapie active et 25 patients d'une luminothérapie placebo. L'étude se déroule sur 12 semaines. Les patients inclus dans l'étude bénéficient de rendez-vous réguliers toutes les deux semaines, d'examens électrophysiologiques standards, réalisés sur les normes ISCEV toutes les 4 semaines pendant 12 semaines, de tests cognitifs à l'inclusion et en fin d'étude.

---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Le trouble dépressif est actuellement un enjeu de santé publique majeur qui touche environ 300 millions de personnes dans le monde. Les répercussions de cette maladie sont multiples, impactant la qualité de vie et augmentant notamment le risque de décès par suicide. L'une des problématiques rencontrée en psychiatrie de nos jours est le manque d'outils objectifs, reproductibles et fiables comme aide au diagnostic ou encore au suivi de la maladie. De nombreuses études portent actuellement sur la recherche de biomarqueurs correspondant à ces critères, dont celles s'intéressant à l'électrorétinogramme comme outil d'aide à la clinique dans l'épisode dépressif caractérisé. Notre sujet de thèse porte en particulier sur un modèle d'enregistrement, le pattern electroretinogram (PERG), déjà identifié lors de précédentes études comme susceptible de permettre une discrimination entre des patients souffrant de dépression et une population saine. Lors de notre étude, nous avons appliqué des algorithmes issus de l'intelligence artificielle sur les tracés de PERG recueillis chez des patients et des témoins, et mis en évidence un modèle intéressant permettant une aide au diagnostic, au suivi de la maladie ainsi qu'à la réponse aux traitements dans le trouble dépressif unipolaire. Ce modèle pourrait par la suite être testé à plus grande échelle, et extrapolé par exemple comme aide au diagnostic différentiel, ou dans le cadre de dépistage précoce.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Machine learning approach based on retinal electroretinogram time/frequency features to predict depression state and treatment response in adults

---

**THÈSE : MÉDECINE, PSYCHIATRIE, ANNEE 2020**

---

**MOTS CLES** : major depressive disorder, retina, electroretinogram, pattern electroretinogram, wavelet analysis, machine learning, diagnosis

---

**ADRESSE ET INTITULÉE**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye BP20199

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX

---