



# Etude en imagerie par résonance magnétique des substrats neuro-anatomiques de la dépression sub-syndromique chez l'adolescent

Helène Vulser

► **To cite this version:**

Helène Vulser. Etude en imagerie par résonance magnétique des substrats neuro-anatomiques de la dépression sub-syndromique chez l'adolescent. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. <NNT : 2015PA066613>. <tel-01382195>

**HAL Id: tel-01382195**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01382195>**

Submitted on 16 Oct 2016

**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.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale Cerveau Cognition Comportement n°158

*Unité de Recherche INSERM 1000 « Imagerie et Psychiatrie »*

**Etude en Imagerie par Résonance Magnétique  
des substrats neuro-anatomiques de la dépression  
sub-syndromique chez l'adolescent**

Par Hélène VULSER

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Marie-Laure PAILLERE-MARTINOT et Hervé LEMAITRE

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2015

Devant un jury composé de :

Dr PAILLERE-MARTINOT Marie-Laure

Co-directrice

Dr LEMAITRE Hervé

Co-directeur

Pr BOUVARD Manuel

Rapporteur

Dr CRIVELLO Fabrice

Rapporteur

Pr COHEN David

Examineur

Dr LEMOGNE Cédric

Examineur

## Remerciements

Aux Professeurs David Cohen, Manuel Bouvard, aux Docteurs Marie-Laure Paillère-Martinot, Hervé Lemaître, Cédric Lemogne et Fabrice Crivello qui me font l'honneur de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Au Docteur Marie-Laure Paillère-Martinot qui a guidé mes travaux de recherche depuis le début de mon Master 2 et qui m'a transmis beaucoup de son savoir-faire en matière de rédaction scientifique et de ses connaissances sur l'adolescent. Je la remercie pour cet encadrement tout à la fois exigeant et sympathique.

Au Docteur Hervé Lemaître qui m'a également guidée depuis le début de mon Master 2 et qui m'a tant appris en matière d'IRM avec énormément de patience et de gentillesse. Je le remercie pour son important soutien depuis ces 5 ans et pour son encadrement rigoureux.

Au Docteur Cédric Lemogne pour la confiance qu'il m'a accordée, pour sa bienveillance, son aide et son soutien tant sur le plan de la recherche que clinique. Je le remercie d'être pour moi un exemple à suivre.

Au Professeur David Cohen pour l'influence positive qu'il a pu avoir sur ce travail de thèse par ses remarques éclairantes lors de la présentation à mi-parcours.

Au Professeur Manuel Bouvard et au Docteur Fabrice Crivello qui me font l'honneur d'être rapporteurs de ce travail.

Au Docteur Jean-Luc Martinot pour m'avoir accueillie dans son équipe et avoir soutenu la réalisation de ce travail de thèse. Je le remercie pour sa confiance.

A toute l'équipe de l'U1000, anciens et actuels collègues. Merci au Docteur Eric Artiges pour ses conseils avisés, son intérêt pour mes travaux et sa bonne humeur. Merci à Fanny Gollier-Briant pour sa gentillesse constante et son amitié. Merci à Ruben Miranda pour tous ces bons moments passés, autour d'un café ou d'un script R, et pour m'avoir transmis beaucoup de «trucs et astuces» toujours avec le sourire. Merci au Docteur André Galinowski

pour sa gentillesse, sa bienveillance, ses conseils et ses discussions toujours passionnantes. Merci à Arnaud Coez pour sa bonne humeur permanente. Merci à Chantal Gourlan pour sa disponibilité et sa gentillesse. Merci à Pauline Bezivin pour sa bonne humeur et sa sympathie. Merci à Irina Filippi pour sa gentillesse. Merci également à Winok Lapidaire, Claire Leroy, Zuleima Bricaud, Anca Sandu, Manon Dubol, Nadège Bordas, Christian Massot et Christian Trichard et à toute l'équipe de Necker avec qui il a été très agréable de travailler pendant ces 5 années.

Aux collaborateurs de ce travail. A Eleni Tzavara de l'UMR 8246 pour les échanges très intéressants que nous avons eu concernant les modèles animaux et pour sa constante bonne humeur. A Vincent Frouin et Edouard Duchesnay de l'Unité d'analyse et de traitement de l'information (CEA, Neurospin) pour leur collaboration et leurs conseils techniques. A Charly Abi-Ghanem, Abdel Ghomari et Michael Schumacher de l'UMR 1195 pour leur collaboration.

A l'IDEX Paris Saclay pour son soutien financier.

Aux adolescents du projet IMAGEN et à leurs parents.

Aux Professeurs Silla Consoli et Frédéric Limosin pour la confiance qu'ils m'ont accordée.

A tous mes collègues passés, actuels et à venir. A toute l'équipe du service universitaire de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé.

Au Docteur Julien Smadja et à toute l'équipe de la Clinique Gérontopsychiatrique de Rochebrune qui m'ont permis de garder une activité clinique très enrichissante au cours de cette dernière année de Thèse.

A mes amis, ma famille et ma belle-famille. A mes parents et mes frères et sœur pour leur formidable soutien.

A Vincent pour son soutien quotidien et permanent, pour avoir toujours tout fait pour faciliter mon travail, pour ses encouragements enthousiastes; et à notre fils...!

# Sommaire

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>12</b>
<b>I) Dépression sub-syndromique à l'adolescence</b> .....	<b>15</b>
I-A) Définition de la dépression sub-syndromique .....	15
I-B) Prévalence de la dépression sub-syndromique .....	16
I-C) Facteurs de risque de dépression sub-syndromique .....	16
I-C-1) Le genre .....	16
I-C-2) L'origine ethnique .....	17
I-C-3) Les facteurs environnementaux .....	17
I-D) Comorbidités de la dépression sub-syndromique .....	18
I-E) Devenir des adolescents présentant une dépression sub-syndromique .....	18
I-E-1) Risque de récurrence d'épisodes dépressifs sub-syndromiques .....	19
I-E-2) Risque d'évolution vers un trouble dépressif majeur .....	19
I-E-3) Risque d'évolution vers d'autres troubles de l'humeur .....	21
I-E-4) Risque d'évolution vers d'autres troubles psychiatriques .....	21
I-E-5) Risque d'évolution vers un trouble de la personnalité .....	21
I-E-6) Risque suicidaire ultérieur .....	21
I-E-7) Retentissement fonctionnel ultérieur .....	22
<b>II) IRM structurale</b> .....	<b>23</b>
II-A) Séquences permettant l'évaluation de la macro-structure: pondération T1 .....	25
II-A-1) Principes généraux .....	25
II-A-2) Limites de l'IRM pondérée en T1 .....	27
II-B) Séquences permettant l'évaluation de la micro-structure: pondération en diffusion	28
II-B-1) Principes généraux .....	28

II-B-2) Tenseurs de diffusion.....	31
II-B-3) Tractographie.....	32
II-B-4) Limites de l'IRM pondérée en diffusion et des techniques de tractographie.....	33
<b>III) IRM structurale et maturation cérébrale à l'adolescence .....</b>	<b>34</b>
III-A) Substance grise .....	35
III-B) Substance blanche .....	35
<b>IV) IRM structurale et dépression.....</b>	<b>37</b>
IV-A) Changements structuraux chez l'adulte déprimé .....	37
IV-A-1) Changements macro-structuraux chez l'adulte déprimé .....	37
IV-A-2) Changements micro-structuraux chez l'adulte déprimé.....	40
IV-B) Changements structuraux chez l'enfant/l'adolescent déprimé.....	42
IV-B-1) Changements macro-structuraux chez l'enfant/ l'adolescent déprimé.....	42
IV-B-2) Changements micro-structuraux chez l'enfant/l'adolescent déprimé.....	44
IV-C) Changements structuraux chez le sujet à risque de dépression .....	45
IV-C-1) Changements structuraux chez le sujet présentant des antécédents familiaux de dépression.....	45
IV-C-2) Changements structuraux secondaires aux événements de vie négatifs .	47
IV-C-3) Changements structuraux chez le sujet présentant une dépression sub- syndromique.....	49
<b>Hypothèses et objectifs .....</b>	<b>53</b>
<b>Matériel et méthode.....</b>	<b>55</b>
<b>I) Présentation de l'étude IMAGEN.....</b>	<b>55</b>
<b>II) Etude des données socio-démographiques et cliniques .....</b>	<b>57</b>
II-A) Recueil de données .....	57
II-A-1) Evaluation à T1 .....	57
II-A-2) Evaluation à T2.....	59
II-B) Définition des groupes d'adolescents.....	60
II-C) Analyses statistiques .....	60

<b>III) Etude des données de neuro-imagerie macro-structurale .....</b>	<b>61</b>
III-A) Recueil de données .....	61
III-A-1) Contrôle qualité des images natives.....	61
III-A-2) Pré-traitement des images .....	62
III-A-3) Contrôle qualité post pré-traitement .....	64
III-B) Définition des groupes d'adolescents.....	64
III-C) Analyses statistiques .....	66
III-C-1) Analyses principales.....	66
III-C-1.a) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques.....	66
III-C-1.b) Volumétrie cérébrale globale.....	67
III-C-1.c) Analyses voxel-à-voxel.....	67
III-C-2) Analyses post-hoc .....	68
III-C-2.a) Corrélation avec les scores d'événements de vie.....	68
III-C-2.b) Analyses de médiation causale.....	68
<b>IV) Etude des données de neuro-imagerie micro-structurale .....</b>	<b>69</b>
IV-A) Recueil de données.....	69
IV-A-1) Acquisition des images.....	69
IV-A-2) Pré-traitement des images.....	70
IV-A-2.a) Calculs de tenseurs .....	70
IV-A-2.b) Tract-Based Spatial Statistic (TBSS) .....	70
IV-A-2.c) Tractographie probabiliste.....	73
IV-B) Définition des groupes d'adolescents .....	74
IV-C) Analyses statistiques.....	74
IV-C-1) Analyses TBSS .....	74
IV-C-1.a) Mesures globales des paramètres de diffusion .....	74
IV-C-1.b) Comparaisons de groupes voxel à voxel .....	75
IV-C-2) Tractographie probabiliste .....	76
IV-C-3) Analyses post-hoc.....	76

IV-C-3.a) Corrélation avec les scores d'événements de vie .....	76
IV-C-3.b) Analyses de médiation causale .....	77
<b>Résultats .....</b>	<b>78</b>
<b>I) Etude des données socio-démographiques et cliniques .....</b>	<b>78</b>
I-A) Données socio-démographiques générales de la cohorte.....	78
I-B) Répartition des groupes d'adolescents .....	78
I-C) Comparaisons de groupes.....	79
I-C-1) Données socio-démographiques et cliniques à T1.....	79
I-C-2) Données socio-démographiques et cliniques à T2.....	84
<b>II) Etude des données de neuro-imagerie macro-structurale .....</b>	<b>88</b>
II-A) Analyses statistiques principales.....	88
II-A-1) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques.....	88
II-A-2) Volumétrie cérébrale globale.....	92
II-A-3) Morphométrie voxel-à-voxel .....	92
II-B) Analyses post-hoc.....	94
II-B-1) Corrélation avec les scores d'événements de vie.....	94
II-B-2) Analyses de médiation causale.....	95
<b>III) Etude des données de neuro-imagerie micro-structurale .....</b>	<b>98</b>
III-A) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques.....	98
III-B) Analyses TBSS.....	101
III-B-1) Mesures globales des paramètres de diffusion .....	101
III-B-2) Comparaisons de groupes voxel-à-voxel .....	102
III-C) Tractographie probabiliste .....	106
III-C-1) Première analyse de tractographie .....	106
III-C-2) Seconde analyse de tractographie.....	108
III-D) Analyses post-hoc .....	108
III-D-1) Corrélation avec les scores d'événements de vie .....	108
III-D-2) Analyses de médiation causale.....	110

<b>Discussion</b> .....	<b>113</b>
<b>I) Aspects socio-démographiques et cliniques</b> .....	<b>113</b>
I-A) Aspects socio-démographiques .....	113
I-B) Aspects cliniques à T1 .....	115
I-C) Aspects cliniques à T2 .....	117
<b>II) Aspects de neuro-imagerie</b> .....	<b>118</b>
II-A) Changements macro-structuraux .....	118
II-A-1) Changements macro-structuraux de la substance grise .....	118
II-A-2) Changements macro-structuraux de la substance blanche .....	132
II-B) Changements micro-structuraux .....	133
<b>Synthèse des résultats</b> .....	<b>140</b>
<b>Limites</b> .....	<b>142</b>
<b>Perspectives</b> .....	<b>146</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>148</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>150</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>176</b>
<b>Annexe 1:</b> DSM-5 criteria for Major Depressive Episode .....	176
<b>Annexe 2:</b> DSM-5 criteria for Other Specified Depressive Disorder .....	177
<b>Annexe 3:</b> Définitions de la dépression sub-syndromique utilisées dans différentes études portant sur l'adolescent et /ou le préadolescent .....	178
<b>Annexe 4:</b> Prévalence de la dépression sub-syndromique (sDep) et de l'épisode dépressif majeur (EDM) chez l'adolescent/préadolescent .....	181
<b>Annexe 5:</b> Comorbidités psychiatriques chez des adolescents sub-déprimés (sDep) comparativement à des adolescents déprimés (EDM) et non déprimés .....	184
<b>Annexe 6:</b> DAWBA: version pour l'adolescent. Questions relatives à la dépression ....	186
<b>Annexe 7:</b> Localisation des régions d'intérêt permettant la reconstruction du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007) .....	190

<b>Annexe 8:</b> Localisation des régions d'intérêt permettant la reconstruction du faisceau unciné sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007).	191
<b>Annexe 9:</b> Symptômes principaux du DSM chez les 2131 adolescents IMAGEN.....	192
<b>Annexe 10:</b> Répartition des symptômes dépressifs chez les 2131 adolescents .....	192
<b>Annexe 11:</b> Distribution par centre des adolescents présentant une dépression sub-syndromique et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie macro-structurale.....	193
<b>Annexe 12:</b> Distribution par centre des adolescents présentant une dépression sub-syndromique et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie micro-structurale.....	193
<b>Annexe 13:</b> Article accepté pour publication ( <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> ) .....	194
<b>Liste des figures</b> .....	<b>225</b>
<b>Liste des tables</b> .....	<b>228</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>230</b>

## Liste des abréviations

**3D:** Tridimensionnel

**AB:** Aire de Brodmann

**AD:** Axial Diffusivity ou Diffusivité Axiale

**ADRS:** Adolescent Depression Rating Scale

**AIC:** Akaike Information Criterion

**AUDIT:** Alcohol Use Disorders Identification Test

**CES-D:** Center for Epidemiologic Studies-Depression

**CCA:** Cortex cingulaire antérieur

**CPF:** Cortex préfrontal (CPFm: médian, CPFvm : ventromédian)

**EDM:** Episode dépressif majeur

**DAWBA:** Development And Well-Being Assessment

**DSM:** Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

**ESPAD:** European School Survey Project on Alcohol and Drugs

**FA:** Fraction d'Anisotropie

**FSL:** FMRIB software library

**FWE:** Family-Wise Error

**GE:** General Electric

**IC:** Intervalle de confiance

**IRM:** Imagerie par résonance magnétique

**JHU:** Johns Hopkins University (atlas)

**LCR:** Liquide céphalo-rachidien

**LEQ:** Life-Events Questionnaire

**LH:** Hormone lutéinisante

**MD:** Mean Diffusivity ou Diffusivité Moyenne

**MID:** Monetary Incentive Delay Task

**MNI:** Montreal Neurologic Institute

**NEO-FFI:** Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory

**OR:** Odds ratio

**PDS:** Pubertal Development Scale

**RD:** Radial Diffusivity ou Diffusivité Radiale

**RMN:** Résonance magnétique nucléaire

**sDep:** Dépression sub-syndromique

**SB:** Substance blanche

**SDQ:** Strengths and Difficulties Questionnaire

**SG:** Substance grise

**SPM:** Statistical Parametric Mapping

**SURPS:** Substance Use Risk Profile Scale

**T:** Tesla (3T: 3Tesla)

**T1:** Evaluation initiale vers l'âge de 14 ans

**T2:** Seconde évaluation (suivi longitudinal) vers l'âge de 16 ans

**TBSS:** Tract-Based Spatial Statistic

**TCA:** Trouble des conduites alimentaires

**TDM:** Trouble dépressif majeur

**TDHA:** Trouble déficit de l'attention/hyperactivité

**TE:** Temps d'écho

**TFCE:** Threshold-free cluster enhancement

**TG:** Tissus Grassex

**TPM:** Tissue Probability Map ou cartes de probabilités tissulaires

**TR:** Temps de répétition

**VBM:** Voxel-based Morphometry

**VSF:** Volume Scaling Factor ou facteur d'échelle de volume

**VTI:** Volume total intracrânien

**WFU:** Wake Forest University

$\chi^2$ : valeur du Chi-deux

## Introduction

Au cours de ces dernières années, un intérêt croissant a été porté aux dépressions « sub-cliniques » ou « sub-syndromiques ». Celles-ci se définissent par la présence de symptômes dépressifs, sans que les critères d'un Trouble Dépressif Majeur (TDM) ne soient remplis (Cuijpers & Smit 2004). De nombreuses études ont effet mis en évidence, non seulement que ces dépressions sub-syndromiques constituaient un facteur de risque important de TDM ultérieur (Angst & Merikangas 1997; Cuijpers & Smit 2004) mais également qu'elles étaient associées à un impact majeur sur la qualité de vie (Horwath et al. 1992; Wells et al. 1992; Eaton et al. 1995; Lewinsohn et al. 2000), et à des altérations du fonctionnement psychosocial et du niveau global de santé, bien qu'à un niveau inférieur à celui des TDM (Judd et al. 2002; Rapaport et al. 2002; Cuijpers & Smit 2004; Ayuso-Mateos et al. 2010), entraînant une utilisation accrue de services (Wells et al. 1992; Angst et al. 1997; Rapaport & Judd 1998; Wagner et al. 2000; Cuijpers et al. 2004) et des coûts médicaux et non médicaux élevés, proches de ceux des TDM (Cuijpers et al. 2007).

Cet intérêt croissant pour les formes sub-syndromiques de dépression s'est traduit dans la dernière version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM 5; American Psychiatric Association 2013) par l'apparition de la rubrique « Autre trouble dépressif spécifié » comprenant l'épisode dépressif de courte durée qui s'associe désormais à l'épisode dépressif avec un nombre insuffisant de symptômes, correspondant à l'ancienne dépression mineure du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000), et au trouble dépressif récurrent, déjà présent dans le DSM-IV-TR.

Chez l'adolescent, bien que les études soient moins nombreuses que chez l'adulte, deux méta-analyses très récentes (Bertha & Balázs 2013; Wesselhoeft et al. 2013) confirment les données existantes chez l'adulte, et notamment que la présence de ces formes sub-syndromiques précoces augmente fortement le risque de survenue d'un TDM au cours de l'adolescence, ou plus tard à l'âge adulte.

C'est pendant cette période de l'adolescence, période de maturation cérébrale intense et de modifications psychosociales majeures, que la prévalence des symptômes dépressifs, syndromiques ou sub-syndromiques, augmente significativement comparativement à l'enfance (Hankin et al. 1998; Lewinsohn et al. 1998) pour devenir proche de celle estimée à l'âge adulte (Costello et al. 2005). La présence d'un épisode dépressif majeur (EDM) pendant cette période est associée à d'importantes conséquences psychiatriques et psychosociales (Harrington et al. 1990) avec un risque suicidaire accru (Souery et al. 2007), des altérations majeures du fonctionnement psychosocial (Lewinsohn et al. 1998), scolaire ou familial (Gledhill & Garralda 2011) ou encore une augmentation du risque d'abus de substance (Keenan-Miller et al. 2007). Par ailleurs, un début précoce des troubles dépressifs évolue fréquemment à l'âge adulte vers des formes chroniques et récurrentes (Thapar et al. 2010). Ces troubles sont souvent plus sévères que ceux survenant plus tardivement, avec des épisodes plus longs et nécessitant des hospitalisations plus fréquentes, ainsi qu'un risque de passage à l'acte suicidaire augmenté (Korczak & Goldstein 2009; van Noorden et al. 2011). L'évolution se fait plus fréquemment vers des rechutes plus nombreuses avec une plus grande résistance au traitement (Souery et al. 2007; Muñoz et al. 2010). Enfin, les adolescents présentant un EDM ont un risque élevé d'altérations majeures du fonctionnement psycho-social à l'âge adulte ainsi que d'évolution vers d'autres troubles psychiatriques (Lewinsohn et al. 1998).

Les TDM étant en constante progression ces dernières décennies, avec une prévalence vie-entière de 16% (Kessler et al. 2003), il a été estimé que cette affection deviendra, dans les années à venir, la première cause d'invalidité et de dépense de santé publique dans les pays développés (Mathers & Loncar 2006). Ainsi, l'étude de jeunes à risque devrait permettre de comprendre les mécanismes conduisant à la survenue des troubles. Des stratégies de prévention ciblée, même si elles restent très peu nombreuses, et notamment en France, existent et devraient permettre, à terme, de participer à la prévention de la survenue des TDM et d'améliorer ainsi le pronostic de ces adolescents.

Comme nous le verrons, si les connaissances neuro-anatomiques sur la dépression de l'adolescent s'enrichissent rapidement, celles-ci sont encore très limitées chez l'adolescent à risque de dépression, et particulièrement chez l'adolescent sub-déprimé. Ce travail de thèse a ainsi pour objectif d'identifier d'éventuelles particularités cérébrales associées à la dépression sub-syndromique de l'adolescent.

En outre, tous les adolescents présentant une dépression sub-syndromique n'évoluant pas vers une forme syndromique, l'identification de facteurs de risque neuro-anatomiques précis devrait permettre une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant la vulnérabilité à la dépression au cours de l'adolescence.

A terme, ces connaissances pourraient contribuer à l'identification de sous-populations d'adolescents les plus à risque et à favoriser le développement de stratégies de prévention efficaces.

Dans cette introduction, nous aborderons tout d'abord les aspects cliniques de la dépression sub-syndromique de l'adolescent. Nous décrivons brièvement les modalités d'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilisée dans ce travail pour étudier la structure cérébrale. Ensuite, nous décrivons leurs apports dans l'étude de la maturation cérébrale au cours de l'adolescence étant donné son implication dans la pathogénèse de la dépression. Nous poursuivrons par une présentation des données de la littérature portant sur les anomalies structurales associées à la dépression de l'adulte et de l'adolescent déprimé et sur les changements observés chez le sujet à risque de dépression. Enfin, nous détaillerons les hypothèses et objectifs de ce travail avant d'aborder la partie Méthodologie.

## **I) Dépression sub-syndromique à l'adolescence**

### **I-A) Définition de la dépression sub-syndromique**

Comme nous l'avons vu en introduction, la dépression sub-syndromique se définit par la présence de symptômes dépressifs, sans que les critères pour un épisode dépressif majeur (Annexe 1) ne soient remplis (Cuijpers & Smit 2004).

Cette définition, par son manque de critères, englobe un nombre important de définitions qui dépassent largement le cadre de la rubrique « Autre trouble dépressif spécifié » (F32.8; Annexe 2) du DSM-5 encore récent, ou même de celui du DSM-IV-R (dépression mineure ou trouble dépressif bref récurrent), probablement trop restreint.

Ainsi de très nombreuses définitions de la dépression sub-syndromique sont proposées chez l'adolescent (Annexe 3) –comme chez l'adulte-, selon que sont pris en compte ou non:

- Le nombre de symptômes dépressifs,
- Le type de symptômes dépressifs (présence nécessaire ou non de tristesse, de perte d'intérêt et/ou d'irritabilité chez l'adolescent),
- La durée des symptômes,
- La présence d'une altération du fonctionnement psychosocial,
- Le score à une échelle de dépression,
- Une évaluation par un parent ou un enseignant,
- Les antécédents vie-entière d'épisode dépressif majeur.

De façon indépendante à la définition utilisée, la terminologie varie également selon les études: dépression sub-clinique, sub-syndromique, sub-diagnostique ou sous-le-seuil, trouble dépressif sous-le-seuil, épisode dépressif sub-syndromique, dépression mineure, ou trouble dépressif mineur, trouble dépressif bref récurrent, trouble dépressif non spécifié, trouble dépressif bref récurrent sub-syndromique, syndrome partiel, symptômes dépressifs modérés, subdiagnostics ou sub-cliniques ou symptômes dysphoriques sous-le-seuil.

Les termes de dépression sub-syndromique, sub-dépression et adolescents sub-déprimés sont utilisés dans ce travail de thèse.

## **I-B) Prévalence de la dépression sub-syndromique**

Les chiffres de prévalence de la dépression sub-syndromique divergent très largement en fonction des études, selon la définition utilisée et la population étudiée (population générale ou clinique, âge moyen, proportion de filles... ; Annexe 4).

Il apparaît cependant que la prévalence instantanée de la dépression mineure (critères DSM-IV-R) en population générale s'établit aux alentours de 2 à 2.5% (Kashani et al. 1983; Kessler & Walters 1998; Cuijpers et al. 2008). En revanche, lorsque des critères plus larges sont utilisés, celle-ci est estimée entre 10 et 20% (Pickles et al. 2001; Ybarra et al. 2005; Gallerani et al. 2010; Balázs et al. 2013), voire à 30% pour une étude récente (Balázs et al. 2013).

La prévalence annuelle en population générale apparaît faible jusqu'à 12 ans, puis augmente jusqu'à l'âge de 14-15 ans avant de baisser légèrement en fin d'adolescence (Rohde et al. 2009). Ainsi, la prévalence vie-entière s'établit aux alentours de 20-30% en fin d'adolescence (Fergusson et al. 2005; Rohde et al. 2009; Yang et al. 2010).

La dépression sub-syndromique apparaît globalement plus fréquente que la dépression majeure, notamment en milieu d'adolescence (Annexe 4), excepté lorsque les critères stricts de dépression mineure du DSM IV-R sont utilisés.

## **I-C) Facteurs de risque de dépression sub-syndromique**

### **I-C-1) Le genre**

La proportion de filles parmi les adolescents présentant une dépression sub-syndromique s'établit de 53 à 75% selon les études. La majorité des études observent un effet significatif du genre, avec des odds ratio allant de 1.6 à 3.3 pour les filles (Oldehinkel et al. 1999; González-Tejera et al. 2005; Sihvola et al. 2007; Shankman et al. 2009; Balázs et al. 2013;). Cette différence de genre augmenterait avec l'âge (Oldehinkel et al. 1999). Elle augmente ainsi à partir de la puberté, suggérant que cette prépondérance féminine serait, en partie au moins, liée à des facteurs hormonaux qui seront décrits plus loin.

Cependant, certaines études montrent une proportion de filles moindre chez les adolescents sub-déprimés comparativement aux adolescents déprimés (Kessler & Walters 1998; Sihvola et al. 2007; Chalouhi et al. 2012; Balázs et al. 2013) tandis que d'autres ne retrouvent pas cette différence (Oldehinkel et al. 1999; Ford et al. 2003; Michaud-Tomson 2003).

### **I-C-2) L'origine ethnique**

Les adolescents issus de minorités ethniques seraient plus à risque de dépression sub-syndromique selon les résultats d'une étude américaine (Rohde et al. 2009). Les auteurs suggèrent que cette différence pourrait être liée à des facteurs génétiques (de nombreuses répartitions alléliques différant entre ethnies), biologiques (par exemple lié à une puberté plus précoce), socio-économiques et culturels (les phénomènes d'acculturation entraînant une augmentation du stress perçu).

### **I-C-3) Les facteurs environnementaux**

Les facteurs suivants ont été observés plus fréquemment chez les adolescents présentant une dépression sub-syndromique comparativement à des adolescents non déprimés : événements de vie négatifs, négligences, violences, abus physiques et sexuels, conflits entre les parents ou avec les parents, troubles psychopathologiques chez le père ou la mère, difficultés sociales, pratiques disciplinaires négatives (González-Tejera et al. 2005; Díaz et al. 2008; Krackow & Rudolph 2008; Jonsson et al. 2011). Ces événements de vie négatifs favoriseraient la survenue de symptômes dépressifs par le biais du stress perçu. Ce point sera discuté plus loin.

En revanche, le chômage ou les difficultés financières, la séparation des parents et la perte d'un proche n'ont pas été montrés comme étant plus fréquents chez les adolescents sub-déprimés (González-Tejera et al. 2005; Díaz et al. 2008).

## **I-D) Comorbidités de la dépression sub-syndromique**

Plusieurs études ont observé une association entre dépression sub-syndromique et autres troubles psychiatriques. Le détail de ces études est présenté en Annexe 5. Selon les études, la fréquence des comorbidités varie cependant de façon importante, allant de 12 à 70% (Kessler & Walters 1998; González-Tejera et al. 2005; Sihvola et al. 2007; Shankman et al. 2009). Les troubles associés sont principalement les troubles anxieux syndromiques ou sub-syndromiques et les troubles des conduites (Kessler & Walters 1998; González-Tejera et al. 2005; Sihvola et al. 2007; Jonsson et al. 2011). En revanche, aucune association n'a été retrouvée avec le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) ni avec les troubles des conduites alimentaires. Concernant les addictions, une étude suggère qu'elles sont plus fréquentes, de façon générale, chez les adolescents sub-déprimés (Kessler & Walters 1998), une autre décrit un tabagisme quotidien plus fréquent (Sihvola et al. 2007).

*Concernant le risque suicidaire*, l'ensemble des quelques auteurs (Goodyer & Cooper 1993; Kessler & Walters 1998; Sihvola et al. 2007; Jonsson et al. 2011; Balázs et al. 2013) ayant étudié la fréquence des idées suicidaires et des antécédents de passage à l'acte suicidaire ont montré un risque accru chez les adolescents présentant une dépression sub-syndromique comparativement aux adolescents non déprimés. La fréquence des idées suicidaires chez les adolescents sub-déprimés était estimée entre 20 et 30% (Sihvola et al. 2007; Balázs et al. 2013). Ce risque apparaît cependant inférieur à celui des adolescents déprimés qui étaient 50 à 60% à rapporter des idées suicidaires (Sihvola et al. 2007; Balázs et al. 2013).

*Une altération du fonctionnement social* d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique est notée par plusieurs auteurs (Pickles et al. 2001; Price et al. 2002; González-Tejera et al. 2005; Keenan et al. 2008; Balázs et al. 2013).

*Sur le plan scolaire*, l'absentéisme apparaît fréquent, avec 10% d'adolescents sub-déprimés rapportant au moins un jour dans le mois pour lequel ils n'ont pas pu aller à l'école du fait de leurs symptômes dépressifs (Kessler & Walters 1998). Les performances scolaires,

notamment subjectives (c'est-à-dire l'impression de bien travailler à l'école indépendamment des notes obtenues), semblent abaissées chez ces adolescents (Salmela-Aro et al. 2009; Humensky et al. 2010).

Enfin, *l'utilisation de services de santé* est accru comparativement à des adolescents non déprimés (Goodyer & Cooper 1993; Kessler & Walters 1998; Sihvola et al. 2007; Jonsson et al. 2011; Balázs et al. 2013), mais également comparativement à des adolescents déprimés (Kessler & Walters 1998; González-Tejera et al. 2005).

## **I-E) Devenir des adolescents présentant une dépression sub-syndromique**

### **I-E-1) Risque de récurrence d'épisodes dépressifs sub-syndromiques**

Plusieurs auteurs ont mis en évidence un risque de récurrence des épisodes de dépression sub-syndromique au cours de l'adolescence, de l'ordre de 25 à 30% (Sihvola et al. 2007; Keenan et al. 2008; Klein et al. 2009).

### **I-E-2) Risque d'évolution vers un trouble dépressif majeur**

La très grande majorité des études ayant réalisé un suivi longitudinal, allant de 20 mois à 17 ans, d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ont montré un risque accru de développer un épisode dépressif majeur avec des odds ratio allant de 1.6 à 5.2 (Oldehinkel et al. 1999; Pine et al. 1999; Fergusson et al. 2005; Klein et al. 2009; Johnson et al. 2009; Rohde et al. 2009). Ce risque était estimé entre 12% à 1 an et 67% à 17 ans (Rohde et al. 2009; Klein et al. 2009).

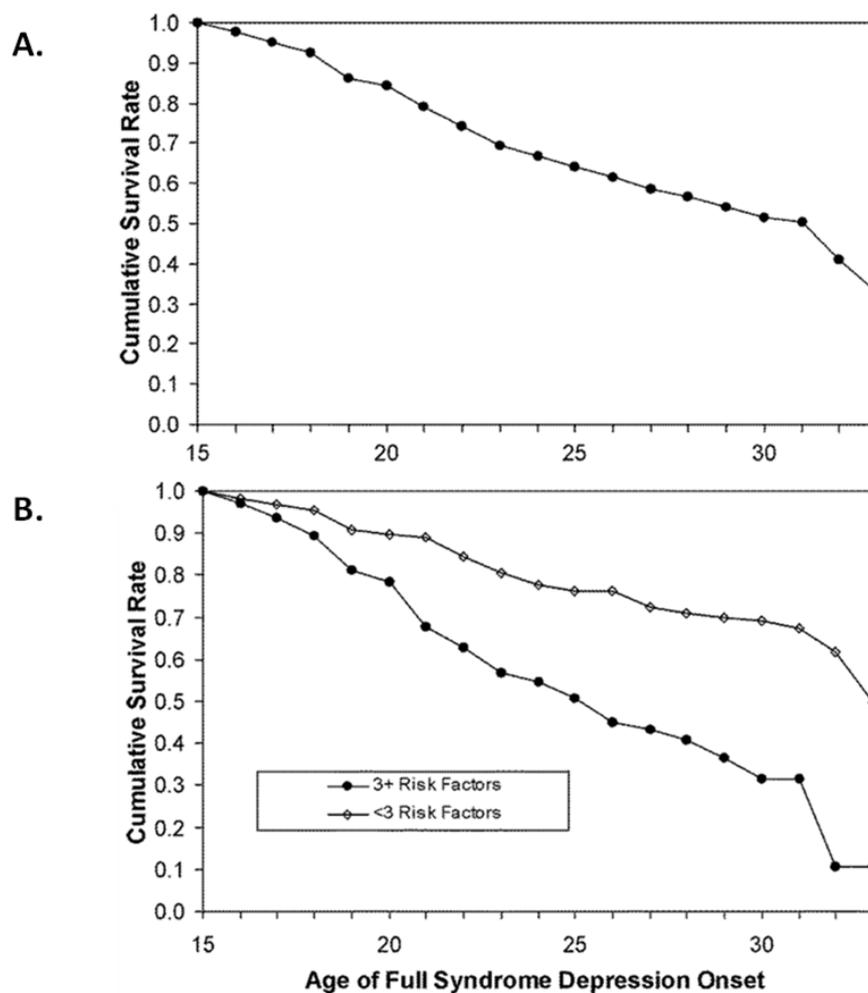
Oldehinkel et al. (1999) rapportent que 54% des adolescents sub-déprimés et 43% des adolescents déprimés ne présentaient aucun symptôme dépressif 2 ans plus tard, versus 82% chez les adolescents non déprimés (différences significatives entre les 3 groupes).

Dans l'étude de Klein et al. (2009) qui a suivi des adolescents sub-déprimés de 15/16 ans jusqu'à l'âge de 32/33 ans, la moyenne d'âge pour le premier épisode dépressif de ces sujets était de 22.4 ans  $\pm$  4.2. Dans cette cohorte, les adolescents qui présentaient toujours

une dépression sub-syndromique lors de la seconde évaluation à 2 ans avaient un risque encore deux fois plus important de développer un EDM avant leurs 33 ans.

Ces mêmes auteurs ont mis en évidence des facteurs de risque de progression vers un trouble dépressif majeur, à savoir: la sévérité des symptômes dépressifs sub-syndromiques, la présence d'une affection médicale, les antécédents d'idées suicidaires, les antécédents de troubles anxieux et les antécédents familiaux de dépression. Les adolescents sub-déprimés ayant au moins 3 de ces facteurs avaient ainsi un risque de progression vers la dépression de 90.1% versus 46.6% pour ceux qui en avaient moins de 3 (Figure 1). La présence d'un trouble des conduites ou la consommation d'alcool ou d'autre(s) substance(s) n'augmentaient pas le risque de progression vers un trouble dépressif majeur.

**Figure 1:** Progression vers un EDM en fonction de l'âge (A) et du nombre de facteurs de risque (B) chez des adolescents sub-déprimés sans antécédent d'EDM (Klein et al. 2009)



D'autres auteurs ont montré que le nombre de symptômes dépressifs, mais pas l'altération du fonctionnement, augmentait le risque de progression vers un TDM (Oldehinkel et al. 1999; Pickles et al. 2001; Keenan et al. 2008).

### **I-E-3) Risque d'évolution vers d'autres troubles de l'humeur**

Aucune étude n'a mis en évidence de risque significatif d'évolution vers un trouble bipolaire pour les adolescents présentant une dépression sub-syndromique (Oldehinkel et al. 1999; Johnson et al. 2009; Shankman et al. 2009; Jonsson et al. 2011). Le risque d'évolution vers une dysthymie a été montré par certaines études, tandis que d'autres ne le retrouvent pas (Oldehinkel et al. 1999; Johnson et al. 2009; Shankman et al. 2009; Jonsson et al. 2011).

### **I-E-4) Risque d'évolution vers d'autres troubles psychiatriques**

Les quelques études portant sur le risque de développer un trouble anxieux ou un trouble des conduites chez les adolescents sub-déprimés apportent des résultats discordants (Fergusson et al. 2005; Johnson et al. 2009; Shankman et al. 2009; Jonsson et al. 2011).

Aucune étude n'a mis en évidence d'augmentation du risque ultérieur de trouble des conduites alimentaires ainsi que d'abus et/ou de dépendance à l'alcool ni à d'autres substances (Fergusson et al. 2005; Johnson et al. 2009; Shankman et al. 2009; Jonsson et al. 2011).

### **I-E-5) Risque d'évolution vers un trouble de la personnalité**

Johnson et al. (2009) ont mis en évidence un risque augmenté pour les adolescents sub-déprimés de développer un trouble de la personnalité du cluster B (histrionique, narcissique, antisociale, borderline), après ajustement pour la présence de ce trouble à 16 ans.

### **I-E-6) Risque suicidaire ultérieur**

Deux études (sur trois réalisées) ont montré une augmentation des idées suicidaires au cours du suivi mais aucune n'a observé d'augmentation du risque de passage à l'acte (Oldehinkel et al. 1999; Fergusson et al. 2005; Jonsson et al. 2011).

### **I-E-7) Retentissement fonctionnel ultérieur**

Plusieurs études ont montré une augmentation du risque d'altération fonctionnelle ultérieure chez des adolescents sub-déprimés (Oldehinkel et al. 1999; Keenan et al. 2008; Johnson et al. 2009). Cette altération fonctionnelle ultérieure a été associée au nombre de symptômes dépressifs initiaux des adolescents sub-déprimés (Pickles et al. 2001; Keenan et al. 2008). En revanche, l'association avec l'altération fonctionnelle initiale est controversée (Oldehinkel et al. 1999; Pickles et al. 2001). Oldehinkel et al. (1999) rapportent un absentéisme scolaire plus élevé à 2 ans de suivi.

Ainsi, bien que la définition diffère largement selon les études, et que, par conséquent, sa prévalence soit difficilement définie, la dépression sub-syndromique de l'adolescent apparaît comme étant associée à de nombreux corrélats psychopathologiques. Pour résumer, les adolescents sub-déprimés sont plus à risque de présenter, ou de développer ultérieurement, des pathologies psychiatriques comorbides, des idées suicidaires, un dysfonctionnement psychosocial et un recours accru aux services de santé. Ces adolescents sont particulièrement à risque de développer des formes syndromiques de dépression.

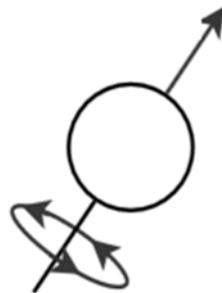
Au cours de ce travail de thèse, nous utilisons l'Imagerie par Résonance Magnétique pour étudier les corrélats neuro-anatomiques d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique. Nous poursuivrons donc cette introduction par une brève présentation de cette technique d'imagerie.

## II- IRM structurale

L'IRM est inventée en 1973 par Paul Lauterbur, chimiste américain et Prix Nobel de Médecine. Cette technique d'imagerie médicale, permettant la réalisation d'image in vivo du corps humain en 3 dimensions, est basée sur le phénomène de la résonance magnétique nucléaire (RMN). La RMN s'appuie sur le magnétisme intrinsèque des noyaux des atomes et leur comportement lorsque ces atomes sont placés dans un fort champ magnétique extérieur.

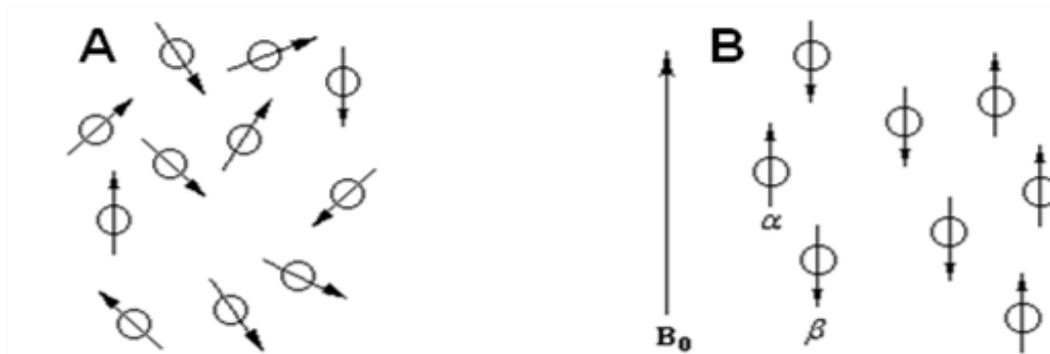
L'IRM est plus spécifiquement basée sur l'observation de la RMN des protons d'*hydrogène*. En effet, l'hydrogène est omniprésent dans les tissus humains, notamment dans les molécules d'eau et les molécules organiques. Le noyau d'un atome d'hydrogène est constitué d'un unique proton. Comme tout noyau, celui de l'hydrogène porte une charge en rotation autour de son axe, ce qui engendre un dipôle magnétique appelé moment magnétique de spin (Figure 2). En l'absence de champ magnétique extérieur, les moments magnétiques, ou spins, ont des directions aléatoires (Figure 3).

**Figure 2:** Moment magnétique, ou spin, d'un noyau d'hydrogène



En IRM, la *première étape* consiste en l'application d'un champ magnétique constant, appelé  $B_0$ , de forte intensité (3 Tesla dans notre étude). Sous l'influence de  $B_0$ , les protons vont s'aligner suivant la direction de ce champ (Figure 3), direction nommée z, soit dans le même sens que  $B_0$  (« parallèle »), soit dans le sens opposé (« antiparallèle »), et effectuer un mouvement rapide de précession autour de l'axe de  $B_0$  (appelé précession de Larmor), tout en poursuivant leur rotation sur eux-mêmes. La fréquence de précession est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique  $B_0$ .

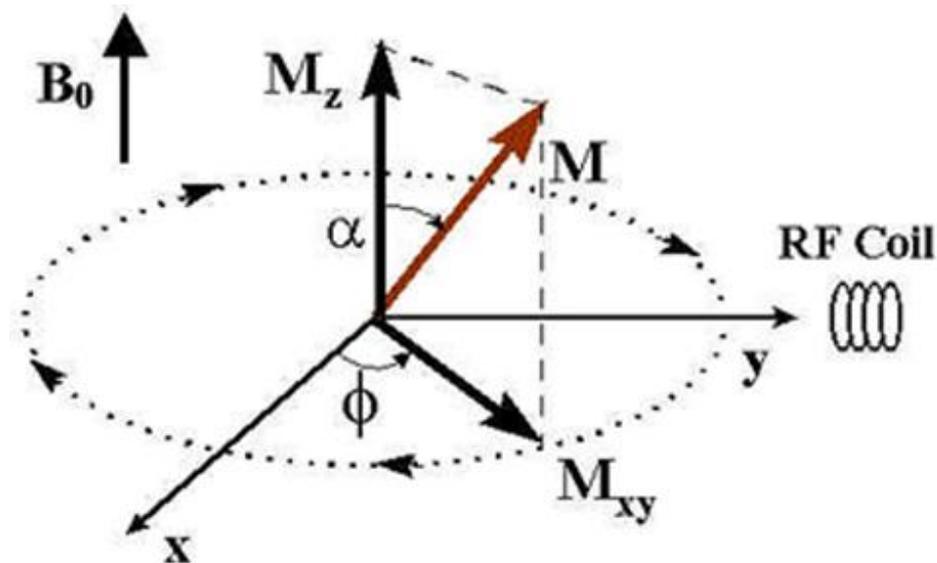
**Figure 3:** Spins des protons en l'absence de champ magnétique extérieur (A) puis en présence de  $B_0$  (B)



La *seconde étape* consiste en l'apport d'énergie aux protons, par l'application d'une onde électromagnétique oscillante, appelée  $B_1$ , à une fréquence dite de résonance, ou fréquence de Larmor.  $B_1$  est un second champ magnétique, d'intensité  $10^6$  fois plus faible que  $B_0$ , qui est envoyé sous forme d'impulsions très brèves (de l'ordre de la microseconde) perpendiculairement à  $B_0$ , autour duquel il tourne à une vitesse angulaire variable. La résonance s'obtient lorsque la fréquence de rotation de  $B_1$  devient égale à la fréquence de précession des spins autour de  $B_0$ . Cette fréquence de résonance dépend de l'intensité de  $B_0$ . Les spins des protons vont alors s'écarter progressivement de l'axe du champ  $B_0$  et basculer dans un plan perpendiculaire à  $z$ , le plan  $xy$ , tout en poursuivant leur précession autour de  $B_0$ . Le niveau d'énergie des spins est alors augmenté, ce qui leur permet de passer de l'état fondamental à l'état d'excitation. L'alignement des spins des protons est représenté par un vecteur  $\vec{M}$  ayant deux composantes, la magnétisation longitudinale  $M_z$  et la magnétisation transversale  $M_{xy}$  (Figure 4).

Lorsqu'on interrompt le champ oscillant  $B_1$ , les spins vont revenir à leur position initiale, dans la direction  $z$ , sans cesser de tourner sur eux-mêmes. Ce retour des spins de leur position excitée à leur position initiale est appelé relaxation. La relaxation peut être mesurée sur l'axe  $z$  (relaxation longitudinale), ou dans le plan  $xy$  (relaxation transversale).

Figure 4: Représentation du vecteur  $\vec{M}$  et de ses composantes  $M_z$  et  $M_{xy}$  (Sayette 2008).



## II-A) Séquences permettant l'évaluation de la macro-structure : pondération en T1

### II-A-1 Principes généraux

Lorsque la relaxation est mesurée sur l'axe z, on observe une repousse de la composante longitudinale du vecteur  $\vec{M}$ . Le *temps de relaxation longitudinale*, ou T1, correspond au temps nécessaire pour que la composante  $M_z$  atteigne les deux tiers de sa valeur initiale. La mesure de ce temps est utilisée lors des séquences IRM *pondérées en T1*.

Lorsque la relaxation est mesurée dans le plan xy, on observe a contrario une décroissance de la composante transversale du vecteur  $\vec{M}$  dont la durée est appelée *temps de relaxation transversale*, ou T2. La mesure de ce temps est utilisée lors des séquences IRM *pondérées en T2*.

T1 et T2 dépendent de la mobilité des atomes d'hydrogène et des molécules qu'ils constituent. Ces temps de relaxation T1 et T2 varient selon les tissus, du fait de leur composante biochimique différente (Table 1).

**Table 1:** Valeurs indicatives en millisecondes du T1 et du T2 de tissus cérébraux dans un champ de 1 Tesla

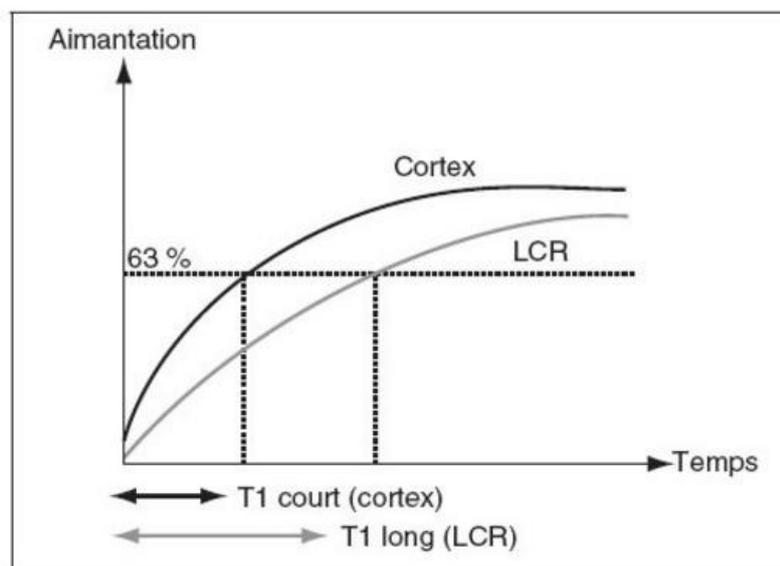
Tissus	T1	T2
Tissus gras sous-cutané	150	75
Substance blanche	750	90
Substance grise	850	100
Liquide céphalo-rachidien	2500	1000

Les paramètres d'acquisition IRM peuvent ainsi être modulés afin de mettre en évidence les différents tissus observés :

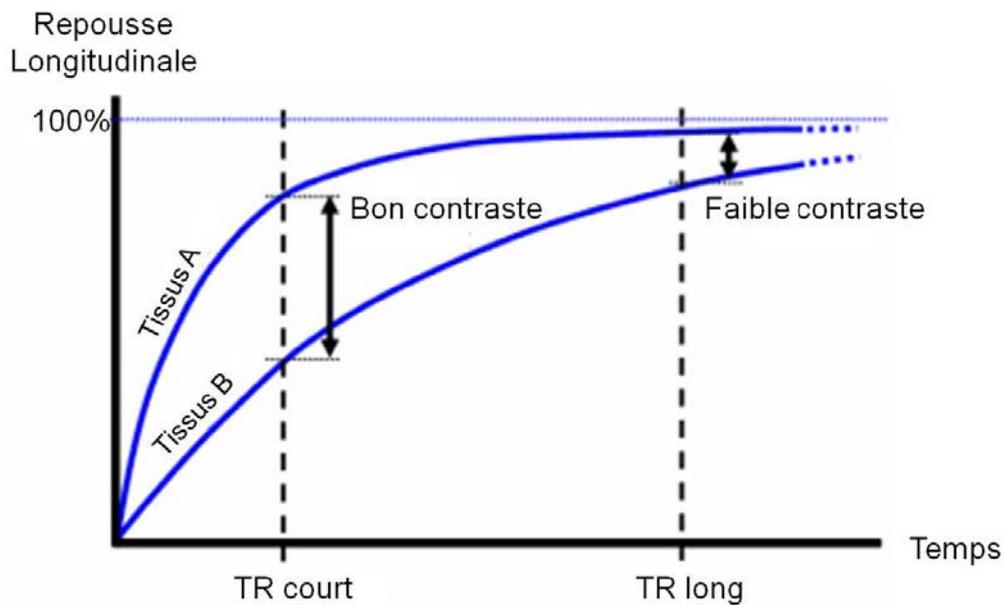
- le temps de répétition (TR) correspond à la durée entre deux excitations,
- le temps d'écho (TE) correspond à la durée entre l'excitation et la réception du signal.

Dans les séquences pondérées en T1, on utilise des TR et des TE relativement courts ce qui permet de mettre en évidence de façon plus discriminante des différences de T1 entre différents tissus, notamment, en IRM cérébrale, entre substance grise et substance blanche (Figures 5 et 6). Dans notre étude, ces paramètres sont : TR=2300 ms, TE= 2.8 ms

**Figure 5:** Courbe exponentielle de repousse de l'aimantation longitudinale (Sayette 2008)



**Figure 6:** Contrastes obtenus en T1 entre un tissu à T1 court (A) et un tissu à T1 long (B) en fonction du TR

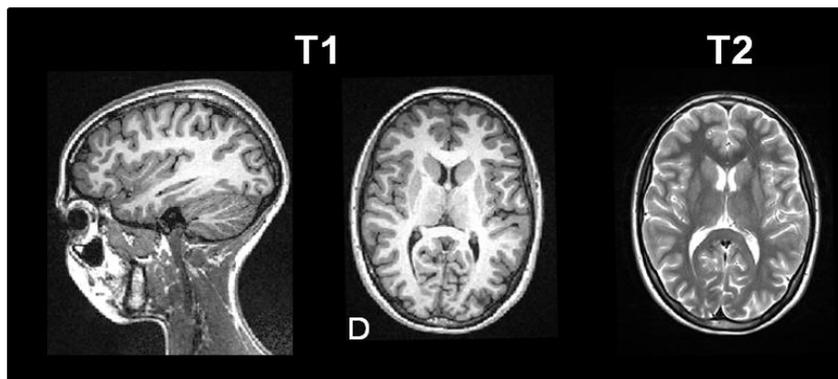


Les images obtenues en pondération T1, également appelée *pondération anatomique*, utilisée dans ce travail de thèse, font apparaître la substance blanche plus claire que la substance grise. Le liquide céphalo-rachidien apparaît plus foncé. L'imagerie pondérée en T2 n'a pas été exploitée dans ce travail de thèse.

### II-A-2) Limites de l'IRM pondérée en T1

La résolution quasi millimétrique des images pondérées en T1, utilisées en standard pour l'étude de la morphométrie cérébrale, permet la distinction des différents tissus cérébraux à un niveau macroscopique mais ne permet pas d'aller au niveau microscopique pour l'étude de la cyto- et myélo-architecture. Par ailleurs, le contraste entre substance grise (SG) et substance blanche (SB), et donc la définition de l'interface entre ces deux tissus, est fortement dépendante des paramètres de séquence et du type d'imageur utilisés, ce qui peut jouer un rôle important sur la précision et la reproductibilité des mesures effectuées sur ce type d'acquisition.

**Figure 7:** Images pondérées en T1 et T2 du cerveau d'un adolescent de notre étude



Coupes sagittale et axiales ; D, Droite.

## **II-B) Séquences permettant l'évaluation de la micro-structure: pondération en diffusion**

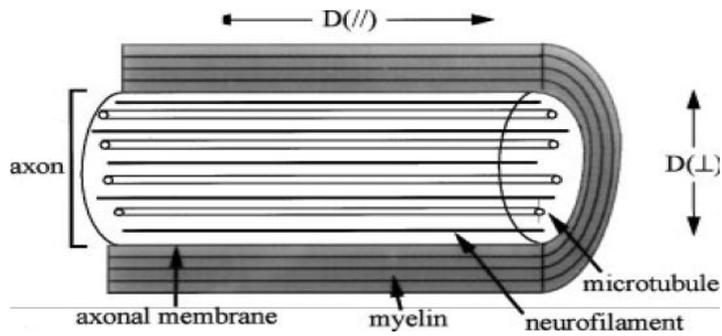
### **II-B-1) Principes généraux**

L'IRM pondérée en diffusion a vu le jour en France plus récemment: en 1984, Denis Le Bihan développe cette technique, initialement avec l'objectif de différencier les tumeurs hépatiques des angiomes. Les premiers essais dans cette indication étant peu satisfaisants, il se tourne vers des applications neurologiques. En collaboration avec Robert Turner, l'IRM pondérée en diffusion cérébrale est ainsi développée. Son application première est alors la détection précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique.

L'IRM pondérée en diffusion est une modalité d'imagerie basée sur les propriétés de diffusion des molécules d'eau au sein des tissus biologiques. Elle est basée sur la perte de signal engendrée par le déplacement des molécules d'eau. Les molécules d'eau effectuent en effet des micromouvements aléatoires plus ou moins contraints en fonction des tissus environnants.

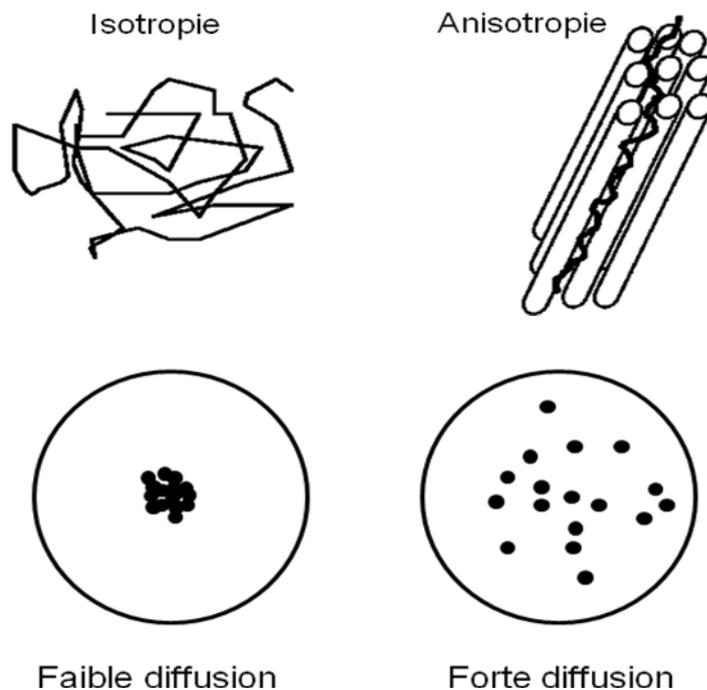
Dans le cerveau la structure des fibres nerveuses (membranes cellulaires, gaines de myéline) et plus spécifiquement les faisceaux de fibres qu'ils constituent, influencent la diffusion des molécules d'eau (Figure 8). Ainsi, la diffusion de l'eau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est importante tandis qu'elle est plus faible dans la substance grise et dans la substance blanche.

**Figure 8:** Coupe longitudinale d'un axone



La diffusion est dite *isotrope* si elle se fait de façon égale dans toutes les directions de l'espace, comme dans le LCR, et dite *anisotrope*, lorsqu'elle se fait de façon préférentielle dans une direction donnée (Figure 9). La diffusion peut en effet être restreinte par les tissus environnants comme c'est le cas dans la substance blanche constituée de faisceaux de fibres nerveuses. L'IRM pondérée en diffusion permet ainsi d'obtenir des renseignements sur l'architecture tissulaire, et notamment, dans le système nerveux central sur l'orientation et l'intégrité des fibres nerveuses.

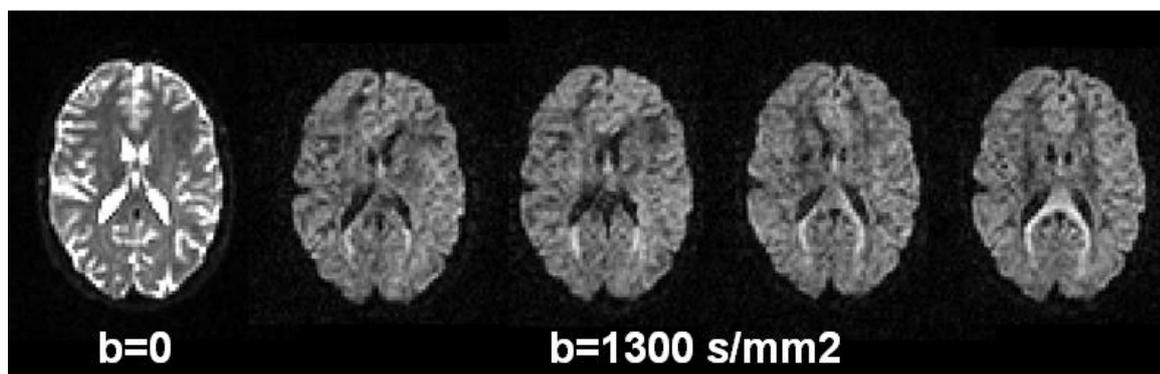
**Figure 9:** Représentation de l'isotropie/anisotropie et de l'intensité de diffusion



La séquence IRM pondérée en diffusion permet de mesurer la différence de temps de relaxation T2 associée au déplacement des protons des molécules d'eau après l'application d'un gradient de champs magnétiques (gradients de diffusion). Elle utilise un schéma de type Echo Planar Imaging (EPI) permettant sa mise en œuvre dans un temps relativement court pour une utilisation clinique. Les gradients de diffusion sont appliqués de façon séquentielle dans différentes directions (32 dans notre étude) afin de sonder efficacement l'espace.

Dans chaque direction, deux gradients courts et intenses sont ainsi appliqués. L'intensité de gradient est notée  $b$  ( $b=1300 \text{ s/mm}^2$  dans notre étude). Ces gradients vont imprimer aux protons un déphasage de précession. Le premier gradient imprime un déphasage, tandis que le second gradient imprime un rephasage de même angle. Ainsi, les protons des molécules d'eau immobiles entre l'application des deux gradients sont déphasés par le premier gradient et rephasés par le second. En revanche, les protons des molécules d'eau qui se sont déplacées ne vont pas pouvoir être rephasés par le deuxième gradient. Il en résulte une atténuation du signal, d'autant plus grande que la diffusion des molécules d'eau a été importante. Cette mesure du signal est ensuite moyennée par voxel. Une acquisition d'IRM pondérée en diffusion est ainsi composée d'une image sans gradient de diffusion ( $b=0$ ) et des images pondérées en diffusion dans chacune des directions d'acquisition. Chaque image pondérée en diffusion possède donc, par rapport à l'image sans diffusion, des zones (voxels) d'atténuation du signal (Figure 10) correspondant au déplacement des protons dans la direction mesurée.

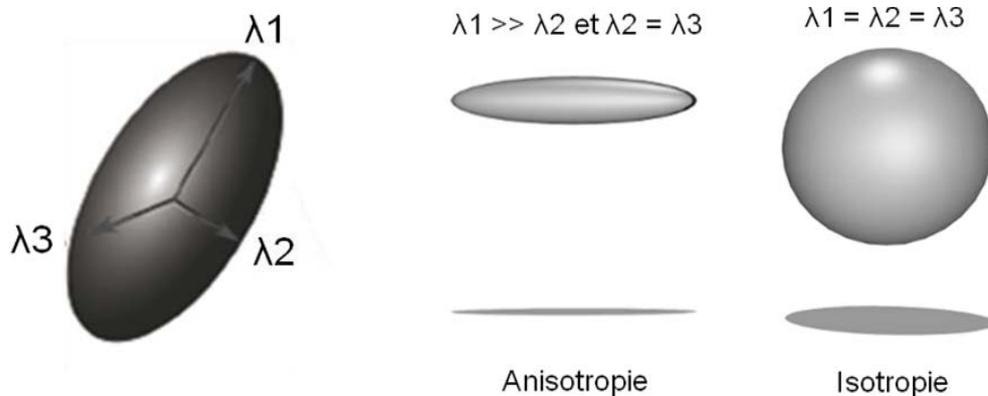
**Figure 10:** Images sans ( $b=0$ ) et avec pondération en diffusion (ayant des directions de gradients de diffusion différentes).d'un adolescent de notre étude



## II-B-2) Tenseurs de diffusion

Il est possible de représenter la diffusion de l'eau dans chaque voxel sous forme de *tenseur de diffusion*. Ce tenseur est formé par trois vecteurs pouvant être représenté sous la forme d'un ellipsoïde (Figure 11). Trois *valeurs propres* ou *eigenvalues* ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ ) sont issues de la longueur de ces vecteurs. Par convention  $\lambda_1$  est supérieur ou égal à  $\lambda_2$  lui-même supérieur ou égal à  $\lambda_3$ . Plus l'ellipsoïde est allongé, et donc plus  $\lambda_1$  est grand, plus la diffusion est anisotrope.

**Figure 11:** Représentation ellipsoïdique du tenseur de diffusion



A partir de ces valeurs propres, il est possible d'extraire les indices scalaires de chaque tenseur pour en résumer certaines propriétés :

- La Fraction d'Anisotropie (FA) indique si la diffusion se fait dans une direction préférentiellement (FA proche de 1) ou bien de façon similaire dans les 3 directions (FA proche de 0). Elle se calcule de la façon suivante :

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

La FA est notamment influencée par la myélinisation, la densité de fibres, la perméabilité membranaire et le nombre d'axones (Jones, Knösche & Turner. 2013). Ainsi, des changements de FA sont sensibles aux changements de micro-structure mais ne sont absolument pas spécifiques et doivent donc autant que possible être précisés par d'autres mesures :

- La Diffusivité Moyenne (ou Mean Diffusivity, MD) indique si la diffusion est globalement élevée ou restreinte. La MD est ainsi élevée en cas d'œdème et varie avec la densité cellulaire. Elle se calcule de la façon suivante :

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

- La Diffusivité Axiale (ou Axial Diffusivity, AD) représente la diffusion suivant l'axe principal. L'AD est diminuée en cas de moindre densité axonale notamment.

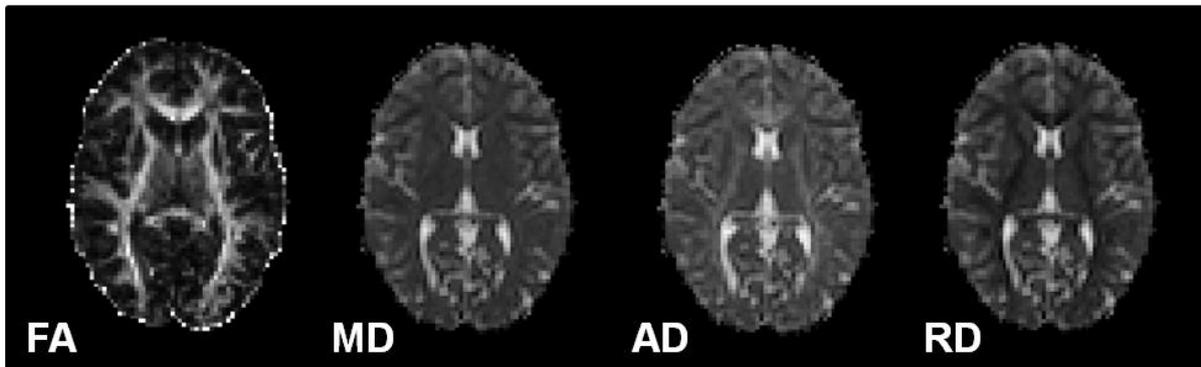
$$AD = \lambda_1$$

- La Diffusivité Radiale (ou Radial Diffusivity, RD) représente la diffusion perpendiculaire à la direction principale. La RD est notamment augmentée lorsque la myélinisation est moindre mais également en cas de faible densité axonale ou d'important calibre axonal (Song et al. 2002).

$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2$$

Pour chaque sujet, on obtient ainsi une image par indice (MD, FA, RD, AD), avec pour chaque voxel de l'image, la valeur de l'indice (Figure 12).

**Figure 12:** Images de FA, MD, AD et RD d'un adolescent de notre étude



FA, Fraction d'anisotropie ; MD, diffusivité moyenne ; AD, diffusivité axiale ; RD, diffusivité radiale

### II-B-3) Tractographie

De développement encore plus récent, la tractographie est une méthode de reconstruction des trajectoires des principaux faisceaux de fibres blanches basée sur l'imagerie pondérée en diffusion. Cette méthode permet de créer des reconstructions tridimensionnelles (3D) de faisceaux de fibres blanches à l'aide d'algorithmes permettant d'estimer les trajectoires des

fibres et ainsi d'étudier de façon non invasive la connectivité cérébrale. La tractographie exploite le phénomène d'anisotropie de la substance blanche dans chaque voxel pour détecter et ainsi reconstruire le trajet d'un faisceau de fibres entre un point de départ (graine) et un point d'arrivée (cible). Deux approches existent: la tractographie déterministe et la tractographie probabiliste.

- La tractographie dite *déterministe* a pour objectif de reconstruire les trajectoires de fibres de substance blanche. Une unique direction est déterminée pour chaque voxel permettant de reconstruire la trajectoire de la fibre.

- A contrario, la tractographie *probabiliste* que nous utilisons dans ce travail de thèse, permet d'estimer plusieurs directions par voxel. L'objectif n'est ici pas de tracer une trajectoire unique, mais de sonder les voies neuronales en mesurant la connectivité probabiliste entre différentes régions cérébrales (Behrens et al. 2003; Behrens et al. 2007). Des lois de probabilité sont utilisées afin d'établir la probabilité d'existence d'un faisceau reliant deux régions données : partant d'une région, le nombre de fibres atteignant la seconde est ainsi estimé.

#### **II-B-4) Limites de l'IRM pondérée en diffusion et des techniques de tractographie**

Pour une acquisition cerveau entier, dans un temps raisonnable (ex: 15 minutes) pour un champ magnétique standard (ex: 3 Tesla), la résolution spatiale de l'imagerie en tenseur de diffusion est une limitation. La taille importante des voxels (ex: 2 mm<sup>3</sup>) peut conduire à recouper plusieurs types de tissus et donc à biaiser l'estimation des tenseur de diffusion. Du fait d'un rapport signal/bruit assez faible, il est nécessaire d'effectuer des répétitions des acquisitions, allongeant ainsi la durée de la séquence. Par ailleurs, les séquences pondérées en diffusion sont très sensibles aux mouvements macroscopiques (mouvements du patient, pulsations cardiaques, mouvements respiratoires...). L'utilisation de séquences rapides permet en général de réduire ces effets, mais ne les supprime pas totalement. Enfin, les croisements de fibres nerveuses entraînent des problèmes d'estimation dans les mesures

des paramètres de diffusion et la réalisation de tractographie (Alexander et al. 2001). Des séquences de type Qball peuvent actuellement être utilisées afin de mieux appréhender ces croisements de fibres. Ces séquences étant longues et développées depuis peu au moment de l'initiation du projet, elles n'ont pas été utilisées.

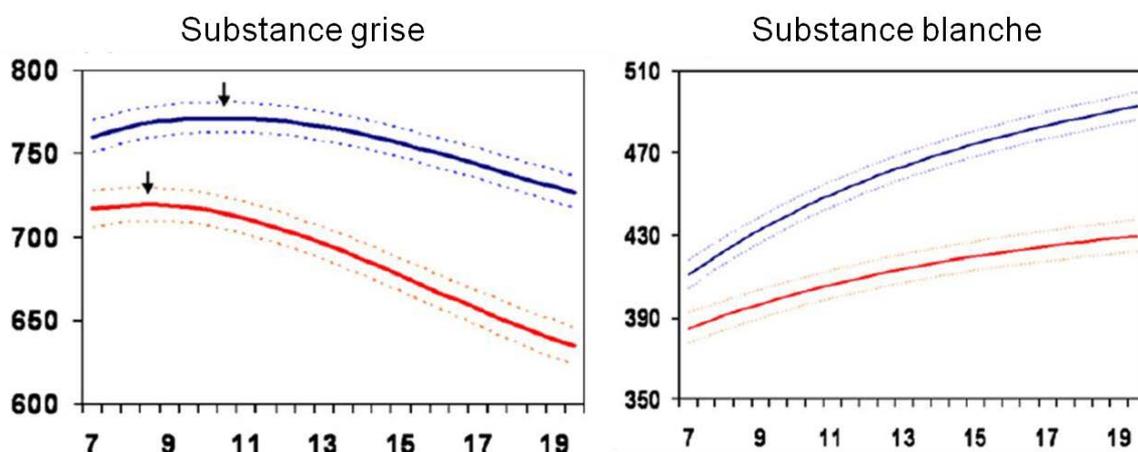
Dans ce travail de thèse, les modalités d'imagerie abordées dans ce chapitre sont utilisées pour étudier la macro et la micro-structure d'adolescents sub-déprimés. Au cours de l'adolescence, il nous faut tenir compte de l'intense maturation cérébrale en cours. Nous verrons au cours du prochain chapitre quels changements cérébraux physiologiques, observés grâce à ces modalités d'imagerie, s'opèrent au cours de cette période.

### III) IRM structurale et maturation cérébrale à l'adolescence

L'adolescence est une étape de développement cruciale, marquée par d'importants changements biologiques, y compris au niveau cérébral (Sowell et al. 2002; Paus 2005).

La maturation cérébrale physiologique consiste notamment en une augmentation de volume de substance blanche progressive au cours de l'enfance et de l'adolescence tandis que le volume de substance grise suit une courbe en U inversé, atteignant un pic peu avant l'adolescence (Figure 13) (Lenroot et al. 2007; Giedd 2008).

**Figure 13:** Moyenne et intervalle de confiance à 95% du volume de substance grise et de substance blanche (en cm<sup>3</sup>) en fonction de l'âge (en années) chez les garçons (bleu) et les filles (rouge) (Lenroot et al. 2007)



### **III-A) Substance grise**

Pendant l'adolescence, la décroissance de volume de substance grise est principalement liée à une sélection synaptique permettant l'élagage des synapses les moins actives (Huttenlocher & Dabholkar 1997).

Cette maturation est différente en fonction du sexe, le pic de densité de substance grise étant atteint en moyenne chez les filles 1 à 2 ans plus tôt que chez les garçons du fait d'un début de puberté plus précoce chez les filles (Lenroot et al. 2007). Une corrélation négative entre le volume cérébral de substance grise et les taux d'hormones sexuelles (œstrogène chez la fille, testostérone chez le garçon, hormone lutéinisante (LH) pour les deux sexes) a été observée dans plusieurs régions corticales et sous corticales (Peper et al. 2011).

Par ailleurs, ces changements cérébraux ne se font pas de manière homogène (Gogtay et al. 2004): les régions les plus anciennes phylogénétiquement, en particulier les aires striatales et limbiques, mûrissent plus précocement que les aires cérébrales associatives de plus haut niveau, comme le cortex préfrontal.

### **III-B) Substance blanche**

Au cours de l'adolescence l'augmentation du volume de substance blanche est associée à des changements micro-structuraux dans les deux sexes.

L'augmentation de volume se fait de façon plus marquée chez le garçon que chez la fille (De Bellis 2001; Lenroot et al. 2007; Perrin et al. 2009). Cette augmentation de volume est associée positivement aux taux d'hormones sexuelles (œstrogène chez la fille, testostérone chez le garçon, LH pour les deux sexes) (Peper et al. 2011; Herting et al. 2014). Une augmentation de la densité de substance blanche avec le taux de LH a été observée plus spécifiquement dans le corps calleux, le cingulum et la substance blanche temporale (Peper et al. 2008).

Par ailleurs, si l'augmentation de volume de substance blanche se fait globalement de façon similaire dans les différentes régions cérébrales (Giedd et al. 1999; Lenroot et al. 2007), les changements micro-structuraux diffèrent selon les faisceaux. Ainsi, au cours de

l'adolescence, on observe une augmentation globale de FA avec l'âge mais celle-ci est plus marquée dans certains faisceaux notamment le corps calleux, les radiations thalamiques, le faisceau longitudinal supérieur, la capsule interne, le faisceau fronto-occipital inférieur (Barnea-Goraly et al. 2005; Giorgio et al. 2008; Bava et al. 2010; Peters et al. 2012). Une association positive entre l'augmentation de FA et le stade pubertaire a été mise en évidence dans les deux sexes (Asato et al. 2010). Cette augmentation de FA a par ailleurs été mise en lien avec une baisse de RD, sans modification de l'AD (Giorgio et al. 2008; Lebel et al. 2008; Bava et al. 2010; Asato et al. 2010), suggérant une augmentation de la myélinisation, du diamètre axonal, du compactage et du nombre de fibres nerveuses au cours de cette période (Barnea-Goraly et al. 2005; Giorgio et al. 2008; Bava et al. 2010). Cette augmentation de FA pourrait être plus importante chez les garçons (Schmithorst et al. 2008; Bava et al. 2010) mais ces résultats sont très controversés (Bonekamp et al. 2007; Giorgio et al. 2010; Bava et al. 2010; Giorgio et al. 2010). En ce qui concerne la MD, une seule étude s'y est intéressée et a rapporté une diminution chez le garçon au cours de l'adolescence dans les faisceaux concernés par l'augmentation de FA (Menzies et al. 2015). Cette diminution était corrélée au taux circulant de testostérone. Enfin, une étude a montré une association entre stade pubertaire et baisse de RD dans les faisceaux dont la FA diminue que ce soit chez les filles ou chez les garçons (Asato et al. 2010).

Ces changements micro-structuraux reflètent la réorganisation des faisceaux de fibres blanches permettant d'optimiser la transmission du signal nerveux (Barnea-Goraly et al. 2005).

Ainsi, comme nous venons de le voir, un déséquilibre cortico-sous-cortical temporaire se crée au cours de la maturation cérébrale entre les régions striatales et limbiques, plus précocement matures, et les aires associatives comme le cortex préfrontal. Par ailleurs, la micro-structure des fibres localisées dans la substance blanche frontale et temporale et dans les faisceaux connectant ces lobes entre eux et avec les aires sous-corticales striatales et limbiques évolue de façon rapide pendant cette période. Nous verrons dans le prochain

chapitre que ces régions cérébrales de substance grise et de substance blanche, qui subissent une importante maturation au cours de l'adolescence, sont impliquées dans la régulation émotionnelle et de ce fait, dans la physiopathologie des troubles dépressifs.

Ainsi, le déséquilibre cortical/sous-cortical observé à l'adolescence entre régions préfrontales et striatales/limbiques favorise les difficultés de régulation émotionnelle fréquemment observées au cours de cette période (Killgore & Yurgelun-Todd 2006). Dans de nombreux cas, ces difficultés émotionnelles sont peu intenses et régressent à la fin de l'adolescence; mais cette étape transitionnelle représente de ce fait une période de vulnérabilité accrue aux troubles émotionnels, tels que les troubles dépressifs (Andersen et al. 2008).

#### **IV) IRM structurale et dépression**

Les études en IRM structurale ont déjà largement contribué à l'amélioration des connaissances concernant les substrats neuro-anatomiques de la dépression.

##### **IV-A) Changements structuraux chez l'adulte déprimé**

###### **IV-A-1) Changements macro-structuraux chez l'adulte déprimé**

De très nombreuses études chez des patients présentant des troubles dépressifs majeurs ont en effet rapporté des modifications macro-structurales cérébrales. Bien que des réductions de volumes globaux n'aient pas été mises en évidence chez des sujets adultes déprimés (volume total intracrânien, volume total de substance grise, substance blanche et liquide céphalo-rachidien) (Konarski et al. 2008; Koolschijn et al. 2009; Arnone et al. 2012), des différences régionales de substance grise corticale et sous corticale ont été largement rapportées, d'abord par des études en régions d'intérêt, puis secondairement par des études voxel-à-voxel (Voxel-Based Morphometry ou VBM, détaillée dans la partie Méthode) s'intéressant au cerveau entier.

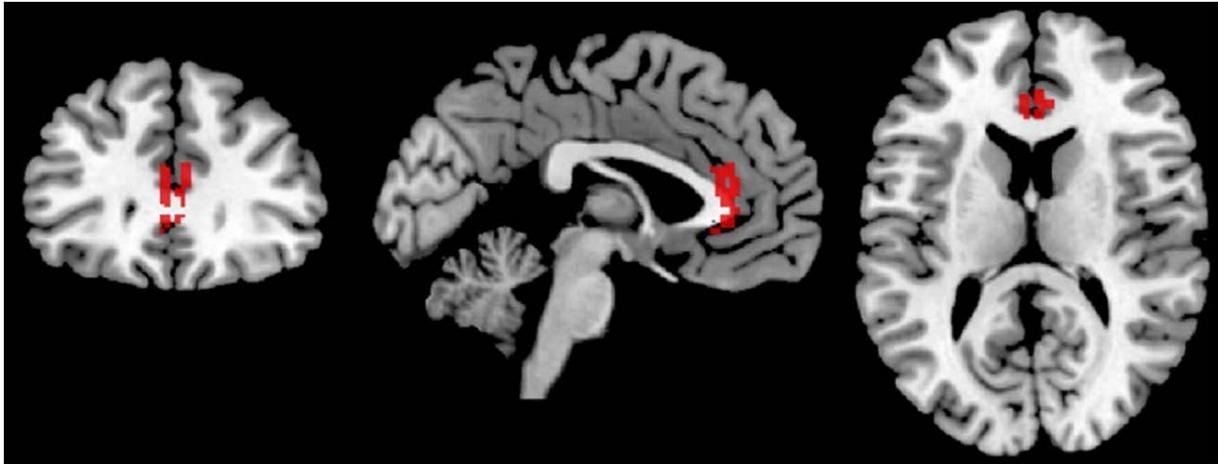
Des réductions volumétriques ont ainsi été décrites dans les régions préfrontales (Bremner et al. 2002; Lacerda et al. 2004; Amico et al. 2011; Kong et al. 2013), notamment dans le

cortex préfrontal (CPF) dorsomédial et dorsolatéral (Amico et al. 2011), le cortex orbitofrontal (Lacerda et al. 2004; Vasic et al. 2008), le cortex cingulaire antérieur (Bremner et al. 2002; Bergouignan et al. 2009; Abe et al. 2010; Amico et al. 2011) ainsi que dans des structures sous-corticales telles que l'hippocampe (Bremner et al. 2002; Bergouignan et al. 2009; Abe et al. 2010; Zou et al. 2010), l'amygdale (Hastings et al. 2004; Kronenberg et al. 2009), les noyaux caudés (Kim et al. 2008; Amico et al. 2011) et les putamen (Kim et al. 2008). Ces résultats ont été confirmés par plusieurs méta-analyses (Campbell et al. 2004; Videbech & Ravnkilde 2004; Konarski et al. 2008; Koolschijn et al. 2009; Arnone et al. 2012; Bora et al. 2012; Lai 2013), exception faite du volume amygdalien, pour lequel les données de la littérature sont contradictoires, plusieurs études ne retrouvant pas de réduction (Mervaala et al. 2000), voire une augmentation de volume associée aux troubles dépressifs (Frodl et al. 2003; Lange & Irlle 2004). Le volume amygdalien pourrait être lié à la sévérité de la dépression ou à la durée d'évolution. Ainsi, une étude récente (Li et al. 2014) rapporte une diminution du volume amygdalien chez des sujets présentant une dépression sévère, aucune différence avec les sujets contrôles pour ceux présentant une dépression modérée et une augmentation de volume chez ceux présentant une dépression légère. Dans la méta-analyse de Bora et al. (2012), les réductions de volumes amygdaliens sont globalement présentes en cas de premier épisode dépressif mais pas en cas de récurrence. Une autre explication pourrait provenir de la proportion de sujets sous traitement antidépresseur. Ainsi la méta-analyse de Hamilton et al. (2008) rapporte des volumes amygdaliens réduits chez les adultes déprimés sans traitement, comparativement à des sujets sains, alors que ces volumes sont augmentés dans les études incluant uniquement des sujets traités. En ce qui concerne l'hippocampe, une méta-analyse récente suggère que la réduction de volume observée l'est en fait uniquement chez les patients présentant des épisodes récurrents, et ne serait pas présente en cas de premier épisode (Schmaal et al. 2015).

Ainsi, des réductions de volume de substance grise chez l'adulte déprimé ont été localisées dans les régions préfrontales, limbiques et striatales, dont l'implication dans la régulation



**Figure 15:** Réduction de volume de substance grise dans le cortex cingulaire antérieur rostral chez le sujet adulte présentant un trouble dépressif majeur comparativement au sujet sain (méta-analyse de Bora et al. 2012)



En ce qui concerne l'étude macro-structurale de la substance blanche de patients déprimés, plusieurs études, anciennes pour la plupart, se sont intéressées au nombre d'hypersignaux de la substance blanche et ont montré une association entre lésions de la substance blanche et dépression, principalement chez le sujet âgé (Krishnan et al. 1997; de Groot et al. 2000). Ceci a conduit à décrire un sous-type particulier de dépression, la dépression vasculaire. Enfin, en VBM, aucune différence régionale de volume de substance blanche n'a été observée entre adultes déprimés et témoins (Kim et al. 2008).

#### **IV-A-2) Changements micro-structuraux chez l'adulte déprimé**

Avec l'avènement de l'IRM pondérée en diffusion, une étude plus fine de la substance blanche des sujets déprimés a pu être réalisée. Si les premières études utilisaient une technique simple de comparaisons voxel-à-voxel des mesures de tenseurs de diffusion, une majorité des études utilise désormais la technique de «Tract-Based Spatial Statistics» (TBSS, détaillée dans la partie Méthode) qui réduit le risque d'erreur en ne s'intéressant qu'aux faisceaux principaux.

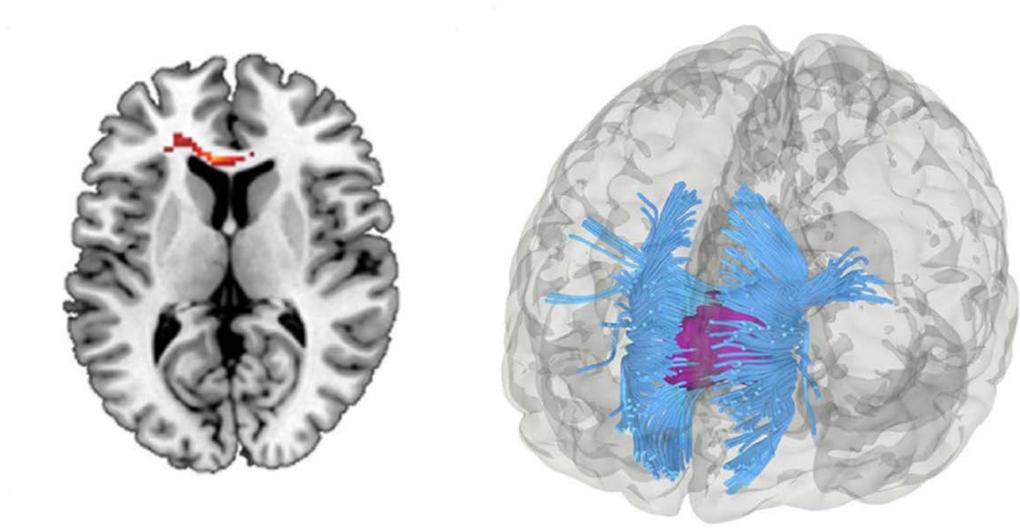
Ces études en VBM et TBSS ont principalement rapporté des réductions de FA, éventuellement associées à des augmentations de MD, localisées notamment au niveau de

la substance blanche frontale et temporale et dans les faisceaux connectant ces lobes entre eux et avec les aires sous-corticales striatales et limbiques (méta-analyses de Sexton et al. 2009 et de Liao et al. 2013). Ainsi, les faisceaux les plus fréquemment rapportés par ces études sont: le corps calleux (Kieseppä et al. 2010; Guo et al. 2012a; 2012b; Murphy et al. 2012), les radiations thalamiques (Korgaonkar et al. 2011; Seok et al. 2013), le forceps mineur (Murphy et al. 2012; Seok et al. 2013), le tractus cortico-spinal (capsule interne et corona radiata) (Zou et al. 2010; Korgaonkar et al. 2011; Zhu et al. 2011; Guo et al. 2012a; 2012b), le faisceau unciné (Steele et al. 2005; Murphy et al. 2012), le cingulum (Kieseppä et al. 2010; Murphy et al. 2012; Seok et al. 2013), le faisceau longitudinal supérieur (Zou et al. 2008; Wu et al. 2011; Seok et al. 2013; Murphy et al. 2012) et le faisceau fronto-occipital inférieur (Cheng et al. 2014; Ota et al. 2015). Selon une méta-analyse récente (Wise et al. 2015) (Figure 16), les anomalies de micro-structure les plus robustes chez les adultes déprimés sont localisées au niveau du genou du corps calleux, dont les fibres assurent la connexion inter-hémisphérique de régions corticales préfrontales impliquées dans la régulation émotionnelle (cortex préfrontal médian (CPFm), cortex cingulaire antérieur (CCA)). Ceci suggère que des anomalies de connectivité inter-hémisphérique préfrontales jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la dépression. L'analyse statistique des réseaux structuraux, basée sur la tractographie de fibres, a par ailleurs permis de mettre en évidence des anomalies de connectivité cérébrale localisées dans les réseaux fronto-striato-thalamiques ainsi que dans le réseau du mode par défaut (Default Mode Network) (Korgaonkar et al. 2014) également impliqué dans la régulation émotionnelle, les processus de référence à soi et le contrôle des fonctions exécutives (Drevets et al. 2008).

Cependant, si la baisse de FA est l'anomalie micro-structurale la plus fréquente, une augmentation de FA localisée, y compris au niveau du genou du corps calleux, a également été rapportée (Cheng et al. 2014; Wang et al. 2014). Ainsi, les différences observées pourraient être liées à des différences de population, celles-ci différant très largement selon

les études (âge, début précoce ou tardif de la maladie, nombre d'épisode(s), prise ou non d'un traitement médicamenteux, etc.).

**Figure 16:** Baisse de FA dans le genou du corps calleux chez le sujet adulte déprimé comparativement au sujet sain. Représentation bidimensionnelle (A) et tridimensionnelle (B) (méta-analyse de Wise et al. 2015)



Ainsi, les aspects neuro-anatomiques, macro ou micro-structuraux, des troubles dépressifs sont très difficiles à interpréter chez les patients adultes, du fait des comorbidités médicales fréquentes, des modifications secondaires dues aux traitements psychotropes ou aux addictions, et de l'évolutivité des troubles. Les études réalisées chez l'enfant et l'adolescent présentant un trouble dépressif majeur permettent de s'affranchir de certains de ces aspects confondants.

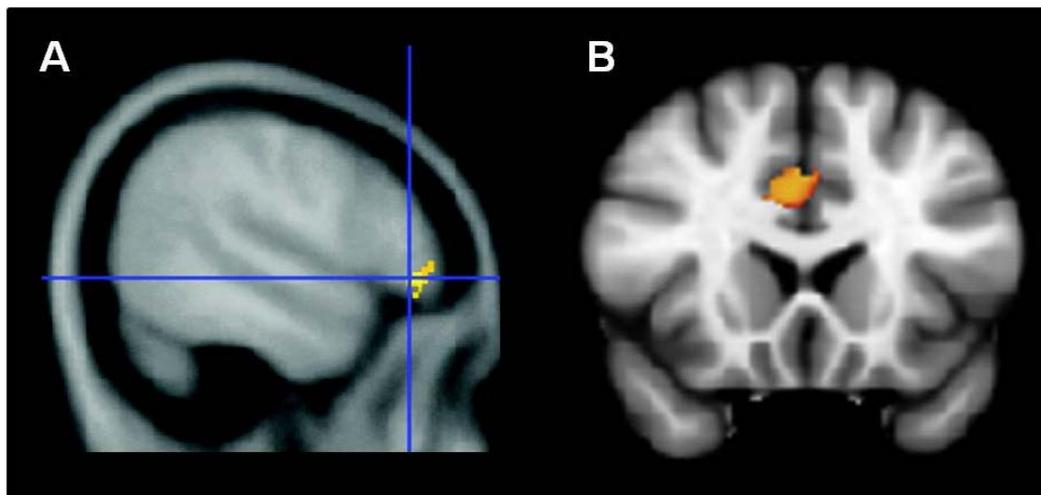
#### **IV-B) Changements structuraux chez l'enfant/l'adolescent déprimé**

##### **IV-B-1) Changements macro-structuraux chez l'enfant/l'adolescent déprimé**

Il existe en fait très peu d'études portant sur la structure cérébrale d'enfants et d'adolescents présentant un épisode dépressif majeur (Serafini et al. 2014). De façon générale, les changements macro-structuraux corticaux et sous-corticaux observés sont proches de ceux

décrits chez l'adulte (Mana et al. 2010). Les réductions de volume les plus fréquentes sont ainsi situées dans le cortex préfrontal (Nolan et al. 2002; Shad et al. 2012), le cortex cingulaire antérieur (Botteron et al. 2002; Goodman et al. 2011; Pannekoek et al. 2014) (Figure 17), les noyaux caudés (Matsuo et al. 2008; Shad et al. 2012) et l'hippocampe (MacMaster & Kusumakar 2004b; Caetano et al. 2007). De même que chez l'adulte, il n'existe pas de consensus quant à d'éventuelles modifications volumétriques amygdaliennes chez l'adolescent déprimé, certains auteurs ayant mis en évidence des réductions de volume (Rosso et al. 2005) tandis que d'autres non (Caetano et al. 2007). Quant au volume du cortex orbitofrontal, une étude en région d'intérêt s'est intéressée spécifiquement à cette région et n'a pas observé de différence entre adolescents déprimés et non déprimés (Chen et al. 2008), suggérant que les anomalies structurales de cette région apparaissent plus tardivement dans l'évolution de la dépression. Cependant, dans l'étude de Shad et al. (2012), utilisant une analyse voxel-à-voxel sans a priori, des réductions de volume de cette région ont été mises en évidence.

**Figure 17:** Réduction de volume de substance grise chez des adolescents déprimés comparativement à des adolescents témoins sains dans le cortex préfrontal (A) ( $p < 0.05$  corrigé) (Shad et al. 2012) et le cortex cingulaire antérieur (B) ( $p < 0.05$  corrigé) (Pannekoek et al. 2014)

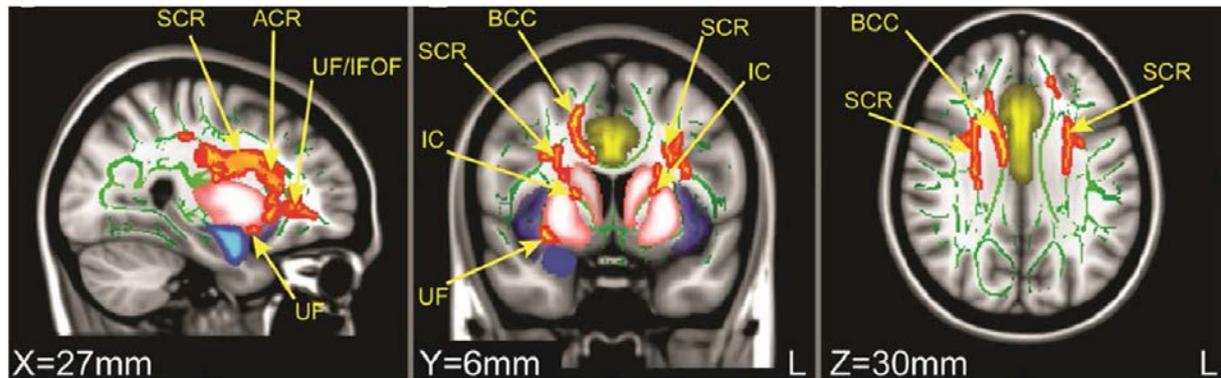


En ce qui concerne la macro-structure de la substance blanche, une étude, datant de 2002, a rapporté une diminution du volume de substance blanche au niveau frontal (Steingard et al. 2002). Une autre étude a rapporté un volume réduit au niveau du genou du corps calleux chez des adolescents déprimés comparativement à des témoins du même âge (Macmaster et al. 2012). En revanche, la seule étude en VBM s'étant intéressée à la substance blanche n'a pas montré de différence entre adolescents déprimés et témoins (Shad et al. 2012).

#### **IV-B-2) Changements micro-structuraux chez l'enfant/l'adolescent déprimé**

Jusqu'à présent, très peu d'études se sont intéressées à la micro-structure cérébrale de substance blanche chez l'adolescent déprimé (Cullen et al. 2010; Aghajani et al. 2013; Henderson et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014). Les quelques études d'IRM pondérée en diffusion disponibles vont cependant dans le même sens que les études chez l'adulte, montrant des diminutions de FA dans des régions similaires (Figure 18). Ces changements cérébraux ont été décrits dans le corps calleux (Aghajani et al. 2013; Henderson et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014), le cingulum (Cullen et al. 2010; Henderson et al. 2013; Bessette et al. 2014), le faisceau fronto-occipital inférieur (Cullen et al. 2010; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014), le faisceau longitudinal supérieur (Cullen et al. 2010; Aghajani et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014), les radiations thalamiques (Henderson et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014) et le tractus cortico-spinal (capsule interne et corona radiata) (Cullen et al. 2010; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014). Ces études ont également montré une diminution de FA dans le faisceau unciné (Cullen et al. 2010; Aghajani et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014), excepté l'une d'entre elles qui a rapporté une élévation de FA chez les adolescents déprimés (Aghajani et al. 2013).

**Figure 18:** Faisceaux présentant une diminution de FA chez des adolescents déprimés comparativement à des adolescents témoins sains ( $p < 0.05$  corrigé) (LeWinn et al. 2014)



ACR, anterior corona radiata; BCC, body of corpus callosum; IC, internal capsule; IFOF, inferior fronto-occipital fasciculus; SCR, superior corona radiata; UF, uncinate fasciculus.

Des modifications macro et micro-structurales ont donc été observées chez des enfants et adolescents présentant des états dépressifs majeurs, mais on ignore si ces changements structuraux sont décelables avant le début des troubles, ou s'ils se développent au fur et à mesure de la progression de la maladie.

#### **IV-C) Changements structuraux chez le sujet à risque de dépression**

L'étude en neuroimagerie de sujets à risque de dépression permet ainsi d'apporter certains éléments de réponse. Une étude récente (Whittle et al. 2014) a ainsi comparé l'évolution volumétrique de structures préfrontales, limbiques et striatales entre 12 et 16 ans chez 86 adolescents présentant un «tempérament à risque psychopathologique» sans antécédent d'EDM. Ils ont mis en évidence une maturation structurale plus lente au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe et du putamen entre 12 et 16 ans chez les adolescents qui développaient un EDM à 16 ans comparativement à ceux qui n'en développaient pas.

##### **IV-C-1) Changements structuraux chez le sujet présentant des antécédents familiaux de dépression**

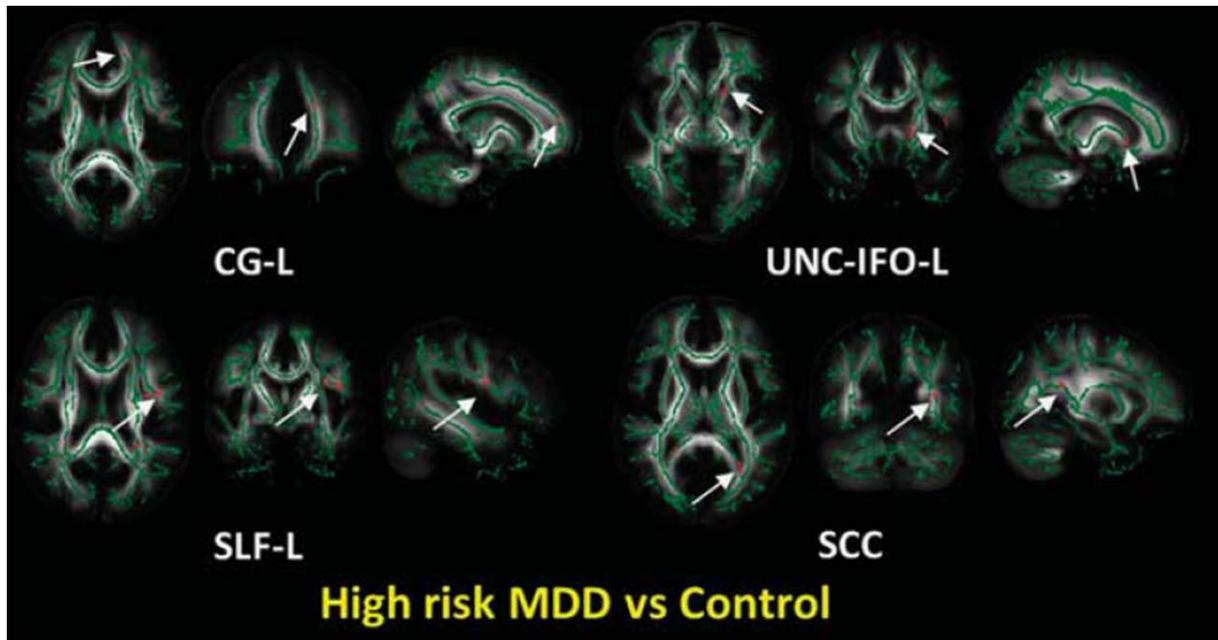
Plusieurs études se sont quant à elles intéressées à de jeunes sujets sains mais à risque de troubles dépressifs ultérieurs du fait d'antécédents familiaux. Il a ainsi été observé que des

adolescents sains à risque familial de dépression avaient un volume hippocampique significativement réduit par rapport à des sujets contrôles sans risque familial du même âge (Chen et al. 2010; Rao et al. 2010). Cet effet a été également observé chez l'adulte (Amico et al. 2011; Carballedo et al. 2012). Toujours chez l'adulte, d'autres particularités anatomiques ont été observées chez des sujets sains ayant des antécédents familiaux de dépression. Une étude a rapporté que ces sujets présentaient de plus petits volumes au niveau du CPF dorsolatéral et du putamen gauche et de plus larges volumes de substance blanche frontale comparativement à des sujets sains sans antécédents familiaux (Amico et al. 2011) et deux études ont rapporté de plus larges volumes amygdaliens (Boccardi et al. 2010; Romanczuk-Seiferth et al. 2014). De plus larges volumes régionaux de substance grise ou blanche chez l'adulte à risque pourraient être sous-tendus par les capacités de résilience du sujet (Amico et al. 2011), qui, malgré son risque élevé de dépression, n'a pas développé la pathologie à l'âge adulte.

Concernant la micro-structure cérébrale, une étude chez l'adolescent ayant un antécédent parental de dépression a montré, à des seuils statistiques relativement permissifs, des baisses de FA dans des faisceaux décrits précédemment: corps calleux, cingulum, faisceau unciné, faisceau longitudinal supérieur et faisceau fronto-occipital inférieur (Huang et al. 2011) (Figure 19). Par ailleurs, une étude chez le jeune adulte (18-30 ans) a observé, après reconstruction en tractographie, des valeurs moindres de FA dans le cingulum de façon bilatérale, mais pas dans le faisceau unciné ni dans le tractus cortico-spinal, chez de jeunes femmes non déprimées ayant des antécédents familiaux de dépression (Keedwell et al. 2012).

Ainsi, certaines particularités macro et micro-structurales dans des régions impliquées dans la physiopathologie de la dépression pourraient donc être présentes chez des sujets à risque mais n'ayant jusqu'à présent pas développé la maladie.

**Figure 19:** Faisceaux présentant une diminution de FA chez des adolescents ayant un antécédent parental de dépression comparativement à des adolescents témoins sans antécédents familiaux de dépression ( $p < 0.001$  non corrigé) (Huang et al. 2011)



CG-L, left cingulate, SLF-L, left superior longitudinal fasciculus; SCC, splenium of the corpus callosum; UNC-IFO-L, left uncinate-inferior fronto-occipital fasciculus

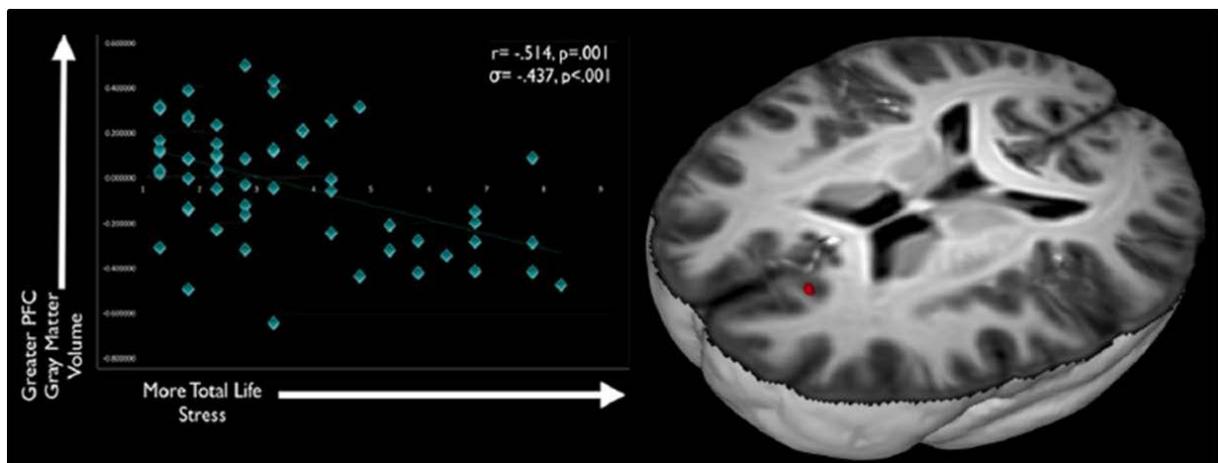
#### **IV-C-2) Changements structuraux secondaires aux événements de vie négatifs**

Les événements de vie stressants précoces ont été largement décrits comme étant un facteur de risque de dépression chez l'adulte (Kendler et al. 1999; Heim & Nemeroff 2001; Pine et al. 2002; Infrasca 2003) et chez l'adolescent (Goodyer et al. 1990; Bouma et al. 2008; Thapar et al. 2012).

Concernant la macro-structure, des réductions de volumes de substance grise ont été rapportées chez des adolescents sains ayant vécu des événements de vie stressants au niveau des régions préfrontales, striatales et limbiques (Hanson et al. 2010; Edmiston et al. 2011; Hanson et al. 2012)(Figure 20). Ces changements structuraux pourraient être en partie impliqués dans le risque de dépression ultérieure d'adolescents ayant vécu des événements traumatiques, notamment par le biais d'une moindre capacité de mémoire de travail (Hanson

et al. 2012) ou encore de difficultés sociales (Hanson et al. 2010) constatées dans ces études. Ces changements structuraux semblent persister plus tard, à l'âge adulte, des antécédents d'événements traumatiques ayant été associés à des réductions de volumes similaires chez l'adulte sain (Cohen et al. 2006; Tomoda et al. 2009; Baker et al. 2012; Dannlowski et al. 2012) ainsi que chez l'adulte déprimé (Vythilingam et al. 2002; Treadway et al. 2009). Cependant, une étude récente a observé des réductions de volume de l'amygdale et d'épaisseur corticale du CCA rostral chez des adolescents sains ayant vécu des événements de vie négatifs mais ces changements structuraux n'étaient pas présents chez l'adulte (Korgaonkar et al. 2013). Enfin, ces changements cérébraux pourraient dépendre de l'intensité du traumatisme vécu. Ainsi, une corrélation négative entre le score au « Childhood Trauma Questionnaire » et le volume du CCA rostral a été rapportée chez des adultes déprimés (Treadway et al. 2009).

**Figure 20:** Corrélation négative entre volume cortical préfrontal et événements de vie négatifs ( $p < 0.005$  non corrigé) (Hanson et al. 2012)



A notre connaissance aucune étude n'a observé d'association entre volume de substance blanche et événements de vie.

En revanche, des changements micro-structuraux de la substance blanche ont été mis en évidence chez des adolescents sains ayant été maltraités dans l'enfance comparativement à des adolescents non maltraités. Ces changements étaient localisés dans le faisceau

longitudinal supérieur de façon bilatérale, dans le cingulum droit, dans le faisceau fronto-occipital inférieur gauche et dans le corps calleux (Huang et al. 2012). Une autre étude a rapporté que des pré-adolescents ayant vécu au moins 3 événements de vie négatifs avaient des valeurs de FA diminuées dans le genou du corps calleux comparativement à des sujets du même âge ayant vécu moins de 3 événements de vie négatifs (Seckfort et al. 2008).

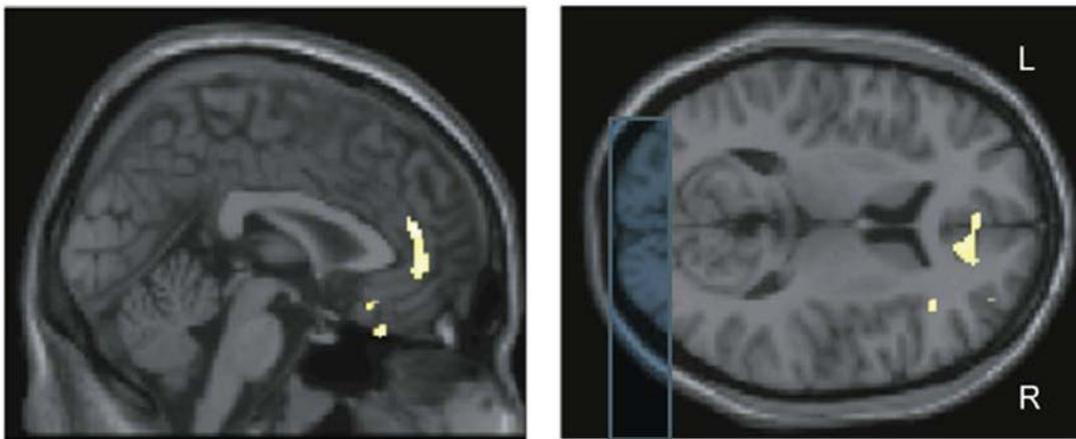
#### **IV-C-3) Changements structuraux chez le sujet présentant une dépression sub-syndromique**

Comme nous l'avons vu au début de cette thèse, les sujets présentant une dépression sub-syndromique sont également à haut risque de développer ultérieurement une dépression clinique. Ainsi, quelques auteurs se sont intéressés aux corrélats neuro-anatomiques associés à cet état sub-syndromique.

Concernant la macro-structure cérébrale, plusieurs études chez le sujet âgé sub-déprimé ont rapporté des réductions de volume ou d'épaisseur corticale au niveau du cortex préfrontal (Kumar et al. 1997; Kumar et al. 1998; Taki et al. 2005) et du cortex cingulaire antérieur (Kumar et al. 2014). Chez l'adulte en population générale, une équipe a mis en évidence, dans une étude en VBM, une réduction de volume du cortex cingulaire antérieur chez des femmes sub-déprimées (Hayakawa et al. 2013) (Figure 21). Aucune différence n'a en revanche été observée chez les hommes dans cette étude. Dans une seconde étude en VBM, les mêmes auteurs ont décrit une corrélation négative entre score à l'échelle Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) et volume du cortex cingulaire antérieur, chez les femmes mais pas chez les hommes (Hayakawa et al. 2014). Aucune différence de volume de substance blanche n'a été mise en évidence dans les deux études. Une autre étude chez l'adulte a mis en évidence une association entre sévérité des symptômes dépressifs sub-cliniques et volume de substance grise dans le cortex préfrontal (orbitofrontal et gyrus frontal supérieur), le cortex cingulaire antérieur, le thalamus et le gyrus temporal supérieur (Webb et al. 2014). Dans une étude en VBM récente, de jeunes femmes de 20 ans

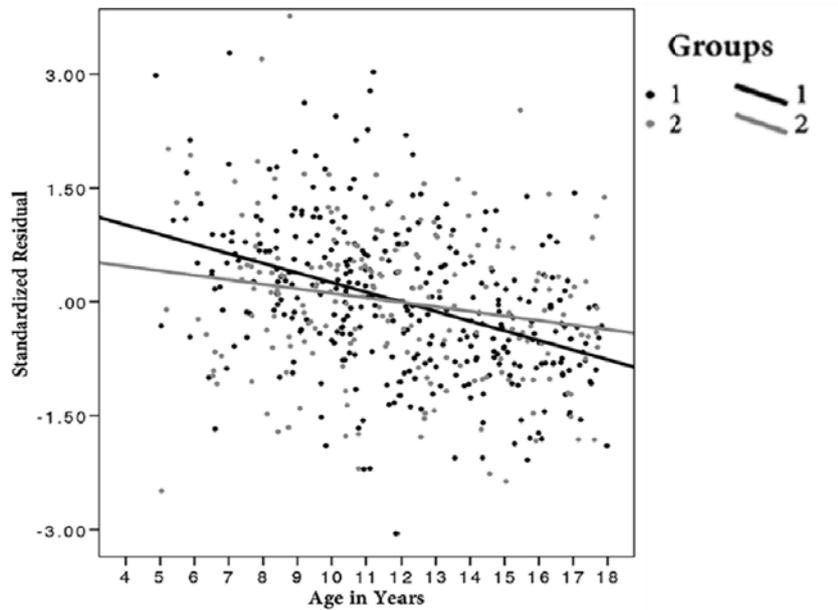
présentant une dépression sub-syndromique avaient de plus petits volumes dans le lobule pariétal inférieur, et de plus grands volumes dans l'amygdale, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus comparativement à des femmes témoins du même âge (Li et al. 2015).

**Figure 21:** Réduction de volume de substance grise chez des femmes sub-déprimées comparativement à des témoins sains dans le cortex cingulaire antérieur ( $p < 0.001$  non corrigé) (Hayakawa et al. 2013)



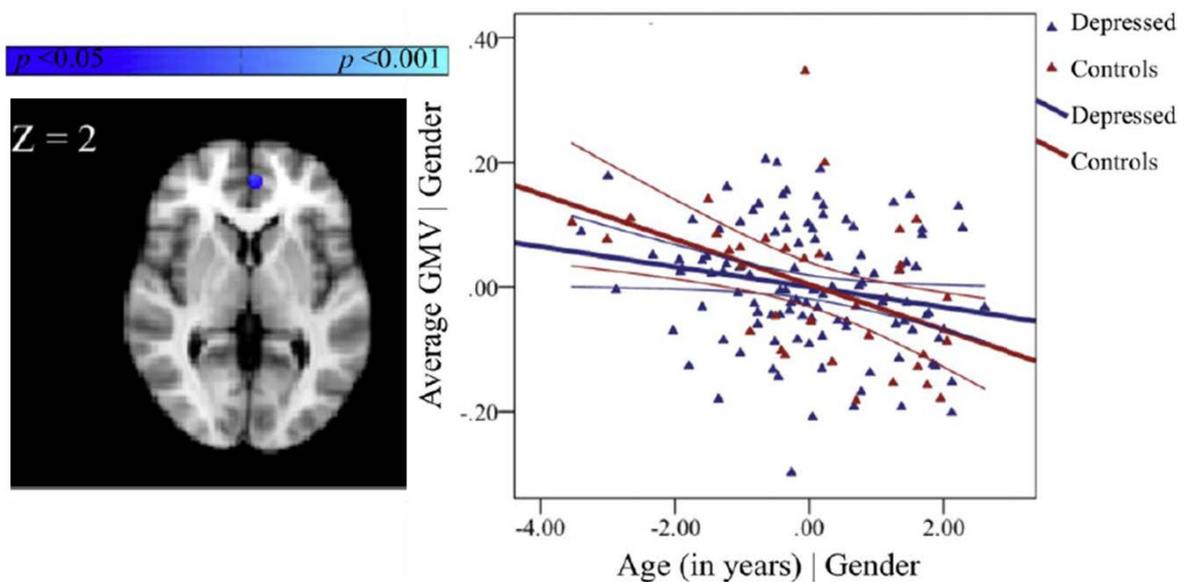
Chez l'adolescent deux études se sont intéressées aux relations entre des symptômes dépressifs sub-syndromiques et la structure cérébrale (Boes et al. 2008; Ducharme et al. 2014). Partant d'une hypothèse a priori, la première étude a recherché des changements volumétriques du cortex cingulaire antérieur rostral chez des adolescents sub-déprimés, recrutés en population générale, et a mis en évidence une réduction de volume de cette région chez les garçons, mais pas chez les filles (Boes et al. 2008). L'autre étude, plus récente, (Ducharme et al. 2014) a observé une réduction de l'épaisseur corticale du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) associée à un score d'anxiété et de dépression (Child Behavior Checklist) chez des enfants n'ayant pas de diagnostic d'EDM. Cette relation négative s'inversait à l'adolescence pour devenir positive à partir de 18 ans (Figure 22). Les auteurs ont alors constitué deux groupes (avec symptômes anxio-dépressifs versus sans) et ont montré une interaction significative entre l'âge des sujets et le volume du CPFvm entre ces deux groupes de sujets. Les auteurs suggèrent que cette interaction âge x symptômes anxio-dépressifs serait en lien avec une maturation plus lente du CPFvm chez ces sujets.

**Figure 22:** Corrélation entre l'épaisseur corticale du vmPFC et l'âge chez des enfants et adolescents ayant des scores d'anxiété/dépression faibles (Groupe 1) et élevés (Groupe 2) (Ducharme et al. 2014)



Un effet similaire a également été rapporté récemment chez des adolescents *déprimés* au niveau du cortex cingulaire antérieur, suggérant également une maturation cérébrale de cette région plus lente (Hagan et al. 2015) (Figure 23).

**Figure 23:** Corrélation entre le volume du cortex cingulaire antérieur et l'âge chez des adolescents de 12 à 17 ans déprimés et non déprimés (Hagan et al. 2015)



Enfin, en ce qui concerne la micro-structure cérébrale, aucune étude n'a été réalisée à notre connaissance chez l'adolescent sub-déprimé. Chez l'adulte, utilisant la technique de TBSS, une corrélation négative entre score CES-D et FA, et positive entre score CES-D et MD et RD, a été observée chez des femmes sub-déprimées dans des régions précédemment associées à la dépression: corps calleux, faisceau unciné, cingulum, capsule interne, faisceau longitudinal supérieur (Hayakawa et al. 2014). Aucune corrélation n'a été mise en évidence chez les hommes.

Ainsi, des changements macro- et micro-structuraux ont été observés dans les quelques études qui se sont intéressées à l'anatomie cérébrale de sujets présentant une dépression sub-syndromique. Ces changements structuraux sont localisés dans des régions précédemment décrites comme étant associées aux troubles dépressifs majeurs: le réseau préfrontal-striatal- limbique, et notamment dans le cortex préfrontal médian (CPFm) (incluant le cortex cingulaire antérieur rostral et le cortex préfrontal ventromédian), ainsi que le réseau du mode par défaut. Les données concernant l'adolescent sont cependant très peu nombreuses concernant la macro-structure et inexistantes, à notre connaissance, concernant la micro-structure.

# Hypothèses et objectifs

## Hypothèses

Notre hypothèse principale est que des changements macro- et micro-structuraux sont présents chez des adolescents présentant une dépression sub-syndromique, recrutés en population générale, et que ces changements sont situés dans des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle et précédemment décrites comme anormales chez des sujets présentant une dépression majeure.

Nos hypothèses secondaires sont que :

- certains de ces changements sont associés à l'apparition d'une dépression clinique au cours de l'adolescence,
- certains de ces changements diffèrent selon le sexe de l'adolescent,
- les changements structuraux de substance grise et micro-structuraux de la substance blanche sont associés à des événements de vie négatifs.

## Objectifs

Dans ce travail de thèse, nous testerons ces hypothèses en utilisant la base de données cliniques et d'imagerie IMAGEN, étude longitudinale multicentrique portant sur plus de 2000 adolescents recrutés au collège à l'âge de 14 ans puis réévalués sur le plan clinique à 16 ans.

Nous déterminerons tout d'abord la prévalence instantanée, dans notre population, de la dépression sub-syndromique, telle que nous l'aurons définie à partir de la littérature, et comparerons les caractéristiques socio-démographiques et cliniques à 14 et à 16 ans de ces adolescents « sub-déprimés » à celles d'adolescents présentant une dépression clinique et d'adolescents sains.

Puis nous déterminerons un groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique sans comorbidités associées afin d'en étudier les caractéristiques neuro-

anatomiques. L'exclusion d'adolescents présentant des comorbidités permet d'éviter les biais liés à l'association de ces comorbidités à des particularités neuro-anatomiques spécifiques.

Ainsi, pour vérifier notre hypothèse principale, nous comparerons la macro-et la micro-structure cérébrale de ces adolescents sub-déprimés, à celle d'adolescents sains issus de la population IMAGEN.

Nous utiliserons pour cela :

- les données d'IRM pondérées en T1 et la technique de morphométrie voxel-à-voxel (Voxel-Based-Morphometry, VBM) sur le cerveau entier, c'est-à-dire sans définir de région d'intérêt a priori.
- Les données d'IRM pondérées en diffusion et la technique de tract-based-spatial statistics (TBSS) sur le cerveau entier, puis sur certaines régions cérébrales spécifiques issues de la littérature, que nous étudierons à l'aide de la technique de tractographie probabiliste.

Pour vérifier nos hypothèses secondaires :

- Nous utiliserons des modèles de médiation causale dans lesquels les résultats d'imagerie sont utilisés comme médiateurs de la relation entre dépression sub-syndromique à 14 ans et dépression clinique à 16 ans.
- Nous testerons systématiquement l'interaction groupe (sub-déprimé ou témoin) x sexe afin d'identifier de potentiels effets liés au sexe.
- Nous rechercherons une association entre des scores à une échelle d'événements de vie et les résultats obtenus avec l'analyse voxel-à-voxel pour la substance grise et avec les analyses TBSS et de tractographie pour la substance blanche.

# Matériel et méthode

## I) Présentation de l'étude IMAGEN

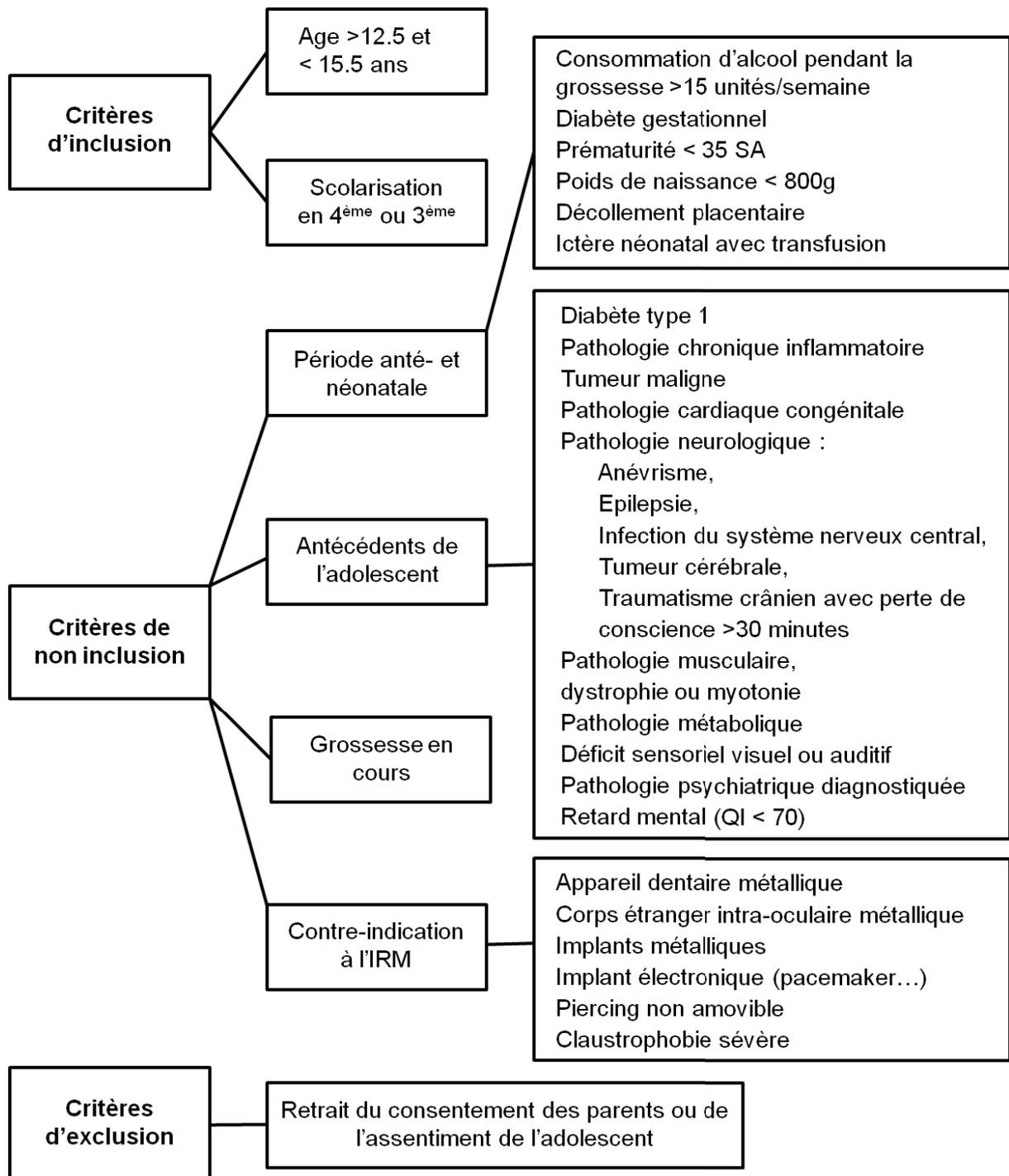
Initié en 2007, le projet Européen IMAGEN (<http://www.imagen-europe.com/>) est la première étude longitudinale multicentrique européenne incluant des adolescents en population générale et conjuguant données de neuro-imagerie, génétiques et psycho-comportementales.

Dans les 8 centres de recherche en Allemagne, Irlande, Royaume-Unis et France impliqués, plus de 2000 adolescents ont été recrutés en classe de 4<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> dans des collèges situés à proximité des centres de recherche. Cette étude vise à comprendre les facteurs biologiques et environnementaux pouvant influencer la santé mentale des adolescents.

Les procédures de recherche ont été faites en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki. L'étude a été approuvée par tous les comités d'éthique participants. L'accord écrit de chaque adolescent ainsi que le consentement de ses parents ont été recueillis. Les critères de non inclusion et d'exclusion du projet IMAGEN sont détaillés dans l'article initial décrivant le projet (Schumann et al. 2010) et résumés dans la Figure 24.

2141 adolescents ont complété l'évaluation initiale à 14 ans (T1). La donnée du sexe étant manquante pour 10 adolescents, 2131 participants sont retenus pour cette étude. 1607 d'entre eux étaient disponibles à 16 ans pour compléter la seconde évaluation (T2). Une troisième évaluation est en cours pour évaluer les adolescents à 18 ans. Les données de ce travail de thèse sont issues de T1 et T2.

**Figure 24:** Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion des participants du projet IMAGEN



SA: Semaines d'aménorrhée; g: grammes; QI: Quotient Intellectuel.

## **II) Etude des données socio-démographiques et cliniques**

### **II-A) Recueil de données**

#### **II-A-1) Evaluation à T1**

Lors de cette première étude, l'ensemble de la population IMAGEN est considérée.

Des données socio-démographiques, cliniques, cognitives et comportementales ont été recueillies lors d'une première évaluation (T1) vers l'âge de 14 ans, auprès de l'adolescent lui-même et de son parent accompagnant, soit au domicile de l'adolescent, soit lors de la visite au centre de recherche.

A l'aide d'auto-questionnaires et du logiciel Psytools (John Rogers, Delosis®), ont notamment été évalués auprès de l'adolescent:

- Le statut pubertaire par le PDS (Pubertal Development Scale, (Petersen et al. 1988))
- La consommation de substance par l'ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Drugs [www.espad.org](http://www.espad.org)) et l'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test, (Saunders et al. 1993). L'AUDIT est une échelle à 10 items (score 0-40). Dans l'étude de Fairlie et al. (2006) utilisant un cut-off de 4, 4% des adolescents de 13 à 15 ans et 19% des adolescents de 16-17 ans étaient considérés comme étant à risque d'abus ou de dépendance à l'alcool. Ce cut-off de 4 a été retenu pour cette étude.
- Des évaluations de la personnalité par le Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory (NEO-FFI) (McCrae & Costa Jr. 2004) et la SURPS (Substance Use Risk Profile Scale; Woicik et al. 2009).
- Le fonctionnement global par le Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ, <http://www.sdqinfo.org>, (Goodman 1997; Goodman et al. 1998), auto-questionnaire validé chez l'adolescent de 11 à 16 ans qui comprend notamment un score d'impact. Ce score d'impact, noté de 0 à 10, comprend 5 questions explorant 4 domaines de la vie de l'adolescent (famille, loisirs, amis, scolaire) et une question plus globale sur la gêne occasionnée par les difficultés.

- Les événements de vie par le LEQ (Life-Events Questionnaire, Newcomb et al. 1981). Le LEQ est une échelle spécialement conçue pour l'adolescent, il comprend 39 items couvrant 7 domaines différents: la famille, la sexualité, l'autonomie, les comportements déviants, les déménagements, le désarroi (distress) et les accidents (événements graves). Pour chaque item, l'adolescent précise si la situation lui est déjà arrivée et quel a été son ressenti (de très malheureux (-2) à très heureux (+2)). Un score est ainsi obtenu pour chaque domaine et un score subjectif global allant de -78 à +78 est ensuite calculé par addition des 7 sous-scores. Par ailleurs, afin d'évaluer uniquement les événements de vie pouvant objectivement être considérés comme négatifs, 16 items d'événements de vie négatifs ont été sélectionnés (Galinowski et al. 2015).
- Les antécédents psychiatriques familiaux ont été évalués auprès du parent accompagnant par la GEN (Genetic Screening and Family History of Psychiatric Disorders Interview), qui est une version modifiée de la FIGS (Family Interview for Genetics Studies; NIMH Genetics Initiative ; Rockville: National Institute of Mental Health, 1992).

L'évaluation de la symptomatologie psychiatrique et de son impact sur le fonctionnement a été faite par le questionnaire DAWBA (Development And Well-Being Assessment, [www.dawba.info](http://www.dawba.info); (Goodman et al. 2000). Ce questionnaire, basé sur le DSM-IV-R (American Psychiatric Association 2000) et la CIM10 (Classification Internationale des Maladies; [apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en](http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en)), validé en recherche pour la tranche d'âge 5-17 ans est réalisé en ligne par l'adolescent. Les items proposés explorent l'ensemble de la pathologie psychiatrique de l'adolescent (troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles des conduites, troubles du spectre autistique, troubles alimentaires, troubles psychotiques). De nombreuses questions ouvertes permettent à l'adolescent de décrire son ressenti par rapport aux situations décrites (Annexe 6). Des probabilités de diagnostics sont générées automatiquement puis validées ou non par les pédopsychiatres du consortium à partir des réponses aux questions fermées et ouvertes.

Les symptômes dépressifs sont explorés sur la période des 4 dernières semaines. Chaque adolescent indique s'il a ou non présenté un des 3 symptômes principaux du DSM pour l'épisode dépressif majeur de l'adolescent, à savoir la tristesse, l'anhédonie et l'irritabilité. Si l'adolescent présente l'un de ces symptômes, il est amené: d'abord à donner des précisions sur ce(s) symptôme(s) (caractère quotidien ou non, fréquence, présence sur toute la journée ou non), puis à indiquer s'il présente d'autres symptômes dépressifs du DSM (fatigue, perte/prise de poids, modification de l'appétit, agitation, troubles du sommeil ou de la concentration, fatigue, idées suicidaires) et à en décrire l'impact. Ainsi, seuls les adolescents ayant un des trois symptômes principaux sont interrogés sur les autres symptômes dépressifs, exception faite du risque suicidaire qui est systématiquement évalué.

Lors de la visite de l'adolescent au centre de recherche, le poids et la taille de l'adolescent sont mesurés. Un prélèvement sanguin en vue d'analyses génétiques est réalisé. Enfin, des tests neuropsychologiques complémentaires sont réalisés, comprenant un entretien d'évaluation du quotient intellectuel (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC).

### **II-A-2) Evaluation à T2**

Une nouvelle session d'évaluation a eu lieu vers l'âge de 16 ans (T2). Les mêmes tests qu'à T1 ont été réalisés dans les 8 centres.

Par ailleurs, une auto-évaluation de la symptomatologie dépressive par The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS ; Revah-Levy et al. 2007) a été réalisée à T2. Cette échelle de 10 items, validée chez l'adolescent, permet d'obtenir un score global allant de 0 à 10. Le score limite de 6 est habituellement choisi pour identifier les adolescents présentant une dépression clinique car il fournit la meilleure sensibilité et spécificité pour dépister les états dépressifs majeurs du DSM-IV avec une intensité cliniquement significative (Consoli et al. 2013; Revah-Levy et al. 2011).

## **II-B) Définition des groupes d'adolescents**

La partie clinique de cette étude porte sur les 2131 adolescents ayant complété le DAWBA. Trois groupes ont été définis : adolescents présentant une dépression sub-syndromique (sDep), adolescents présentant un épisode dépressif majeur (EDM) et adolescents non déprimés.

Les critères choisis pour la sélection du groupe sDep sont basés sur une définition de la littérature (Klein et al. 2009; Shankman et al. 2009). Les adolescents ont été inclus dans le groupe sDep s'ils présentaient une période distincte d'anhédonie, de tristesse ou d'irritabilité, associée à au moins 2 autres symptômes dépressifs du DSM-IV (parmi humeur triste, perte d'intérêt, irritabilité, modification du poids ou de l'appétit, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, culpabilité, fatigue ou perte d'énergie, troubles de la concentration, idées récurrentes de mort ou idées de suicide), sans que les critères d'EDM ne soient remplis, soit du fait d'un nombre insuffisant de symptômes (inférieur à 5), soit du fait que les symptômes n'induisaient pas une souffrance cliniquement significative ni d'altération du fonctionnement social, soit en raison d'une durée inférieure à 15 jours.

Les adolescents ont été inclus dans le groupe EDM s'ils répondaient aux critères DSM-IV et si le diagnostic était validé par un pédopsychiatre du consortium après prise en compte des items du DAWBA et lecture des commentaires libres.

Les adolescents ont été inclus dans le groupe non déprimés s'ils présentaient moins de 3 symptômes dépressifs.

## **II-C) Analyses statistiques**

Les données sont présentées en moyenne  $\pm$  déviation standard, ou en fréquence et pourcentage. Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour toutes les statistiques.

Des comparaisons de groupe (entre adolescents sDep, EDM, et non déprimés) des données socio-démographiques et cliniques à T1 et T2 ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique R (<http://cran.r-project.org>). Nous avons utilisé des tests du Chi-deux pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, la normalité de distribution était

préalablement testée à l'aide de tests de Shapiro-Wilk. Des modèles linéaires généraux étaient utilisés pour comparer les variables distribuées normalement, avec l'âge, le centre et le sexe comme variables de non-intérêt. Des tests de Kruskal-Wallis, suivis éventuellement de test de Mann-Whitney-Wilcoxon, étaient utilisés pour comparer les variables distribuées non normalement.

### **III) Etude des données de neuro-imagerie macro-structurale**

#### **III-A) Recueil de données**

Les examens IRM anatomiques ont été réalisés sur des imageurs 3 Tesla (General Electric, Siemens et Philips) dans les 8 centres d'inclusion du consortium IMAGEN à l'âge de 14 ans. Des images anatomiques du cerveau ont été obtenues à l'aide de séquences pondérées en T1 acquises en suivant le premier protocole du Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, [www.adni-info.org/Scientists/ADNIStudyProcedures.aspx](http://www.adni-info.org/Scientists/ADNIStudyProcedures.aspx)) avec des paramètres d'acquisition similaires pour les 8 centres : Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE, 3D sagittale, TR = 2300 ms, TE = 2.8 ms, TI = 900ms, flip angle 8°, matrice 256x256x170, taille des voxels: 1.1x1.1x1.1 mm).

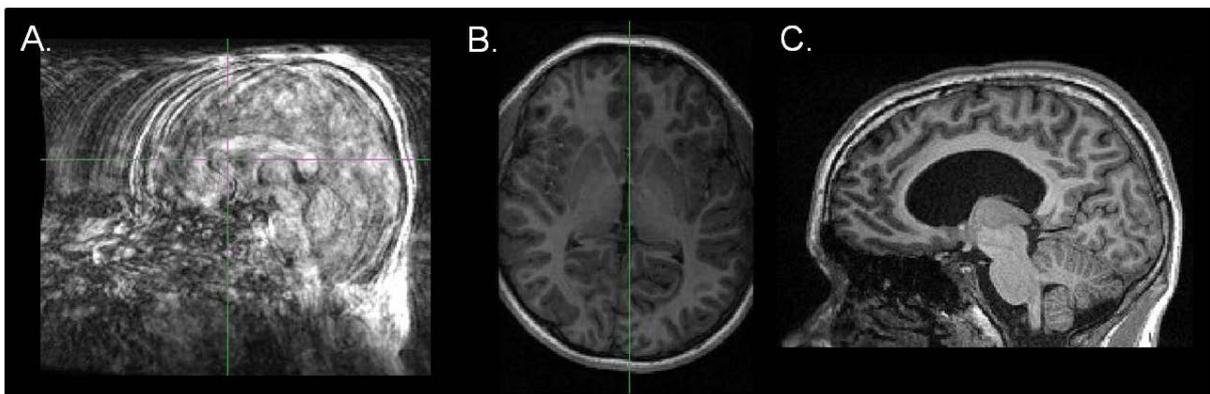
##### **III-A-1) Contrôle qualité des images natives**

Les images IRM pondérées en T1 de 1948 sujets étaient initialement disponibles. Pour 4 sujets, les images n'étaient pas exploitables car incomplètes. Un examen visuel des images restantes a été réalisé dans les 3 plans de l'espace afin d'éliminer les images de mauvaise qualité (Figure 25). Ce contrôle qualité a été réalisé en préambule de ce travail de thèse au cours de mon Master 2. Un double contrôle a été réalisé par une autre étudiante de Master. Un protocole de contrôle qualité a été mis en place pour évaluer de façon homogène chaque image selon les critères suivants : niveau de bruit (côté de B0 à B2), mouvements du sujet (côtés de M0 à M3), mouvements des yeux (artefacts de Gibbs, côtés de Y0 à Y2), présence d'une anomalie morphologique, présence d'un artefact image.

Les anomalies morphologiques repérées sont les suivantes : large ventricules cérébraux (n=2), agénésie partielle d'un lobe (n=3 en temporal, n=1 en frontal), présence d'un kyste (n=1). Les artéfacts images sont liés à la présence d'objets métalliques (barrettes, lunettes, n=13) ou à un mauvais cadrage du cerveau lors de l'acquisition (n =1).

A l'issue de ce contrôle qualité, les images des participants présentant une anomalie morphologique, un artéfact image, ou un niveau de bruit et/ou de mouvements trop important (soit côtés M3 ou B2+Y2, M2+B2 ou Y2+B2) ont été exclues de l'analyse (n =176).

**Figure 25:** Exemples d'images exclues de l'analyse



A. Excès de mouvement ; B. Cadrage trop étroit ; C. Anomalie des ventricules

### III-A-2) Pré-traitement des images

Le traitement et l'analyse statistique des images anatomiques ont été effectués à l'aide du logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM8 software, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) par la méthode de « Voxel-based Morphometry » (VBM) (Ashburner & Friston 2000) qui permet de comparer voxel à voxel l'anatomie cérébrale.

Pour ne pas biaiser le traitement de nos images, nous avons remplacé les cartes de probabilités tissulaires (Tissue Probability Map, TPM) issues de sujets adultes et fournies par SPM8, par des TPM spécifiques d'adolescents créés à partir des images de bonne qualité de 240 adolescents (15 filles et 15 garçons par centre) participants à l'étude IMAGEN

(Figure 26). Ces 240 images ont été prétraitées suivant la procédure unifiée de segmentation (Ashburner & Friston 2005) utilisant l'outil «nouvelle segmentation» et les cartes de probabilités tissulaires de substance grise (SG), substance blanche (SB), liquide céphalo-rachidien (LCR), graisse et os fournies par défaut dans SPM8. Cette procédure consiste en l'itération et la combinaison des opérations de normalisation spatiale, de segmentation tissulaire et de correction des inhomogénéités de champ. Pour chacun des tissus (SG, SB, LCR, graisse et os), une moyenne des 240 images est réalisée et constitue ainsi une nouvelle carte de probabilités tissulaires spécifique à l'adolescent.

**Figure 26:** Cartes de probabilités tissulaires adolescent (IMAGEN) et adulte (SPM), vue axiale

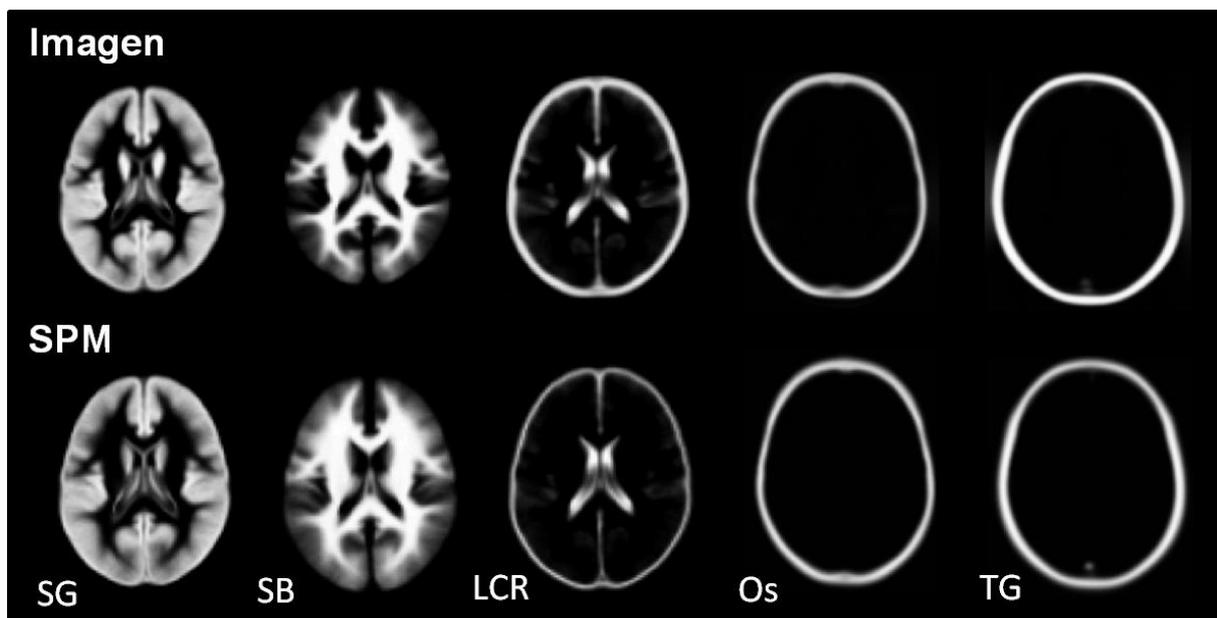


IMAGEN : Cartes de probabilités tissulaires spécifiques de l'adolescent créées à partir des images de 240 participants IMAGEN ; SPM Cartes de probabilités tissulaires adulte, fournies par SPM

SG, Substance grise ; SB, Substance blanche ; LCR, Liquide céphalo-rachidien ; TG, Tissus graisseux

Les images T1 des adolescents du groupe sDep et des témoins ont ensuite été prétraitées sur le même modèle de segmentation mais en utilisant les cartes de probabilités tissulaires de SB, SG, LCR, graisse et os ainsi créées à la place des TPM fournis dans SPM8. Les images segmentées et normalisées ont été modulées afin de préserver le volume des

structures cérébrales après normalisation spatiale, puis interpolées dans une résolution de 1.5x1.5x1.5 mm par voxel. Pour finir, les images normalisées, segmentées et modulées ont été lissées à l'aide d'un filtre Gaussien isotrope de 10 mm.

### **III-A-3) Contrôle qualité post pré-traitement**

Un contrôle qualité a ensuite été réalisé sur l'ensemble des images prétraitées à l'aide de l'outil « check-sample-homogeneity » (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/check-sample-homogeneity/>) qui fournit un index de similarité des images segmentées. Les sujets ayant un index trop distant de l'index moyen ont été écartés de l'étude (n = 7).

Les volumes globaux de SG, SB et LCR ont été estimés pour chaque sujet et le volume total intracrânien (VTI) défini comme la somme de ces trois compartiments cérébraux. Le facteur d'échelle de volume (Volume Scaling Factor, VSF; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/eTIV>) est également estimé pour chaque sujet, il correspond au déterminant de transformation affine réalisé pendant la normalisation spatiale et est donc un bon indicateur de la taille de tête du sujet, indépendant de l'estimation des volumes.

### **III-B) Définition des groupes d'adolescents**

Pour la partie neuro-imagerie macro-structurale de cette étude, des critères d'exclusion supplémentaires ont été considérés pour les groupes sDep et témoins. En effet, la prise en compte d'adolescents présentant des comorbidités pourrait biaiser les résultats d'imagerie, du fait que ces comorbidités peuvent présenter des substrats neuro-anatomiques propres.

Les participants ayant les critères suivants ont ainsi été exclus :

- présence d'au moins un diagnostic psychiatrique au DAWBA, validé par un pédopsychiatre du consortium,
- symptômes d'abus ou de dépendance d'alcool définis par un score AUDIT supérieur à 4. Ce cut-off permet d'identifier les adolescents à risque de problématique alcoolique (Chung et al. 2000; Fairlie et al. 2006),

- antécédent de consommation vie-entière d'autres toxiques,

Par ailleurs, les adolescents ayant des images T1 non exploitables (cf paragraphe «données de neuro-imagerie macro-structurale») ou un examen IRM non réalisé en raison d'une contre-indication ou d'un refus du sujet ont également été exclus de l'étude.

Le groupe d'adolescents sDep a ensuite été constitué par les adolescents répondant aux critères de sub-dépression définis précédemment (cf paragraphe II.B.) et n'ayant pas été exclus par les critères précédents.

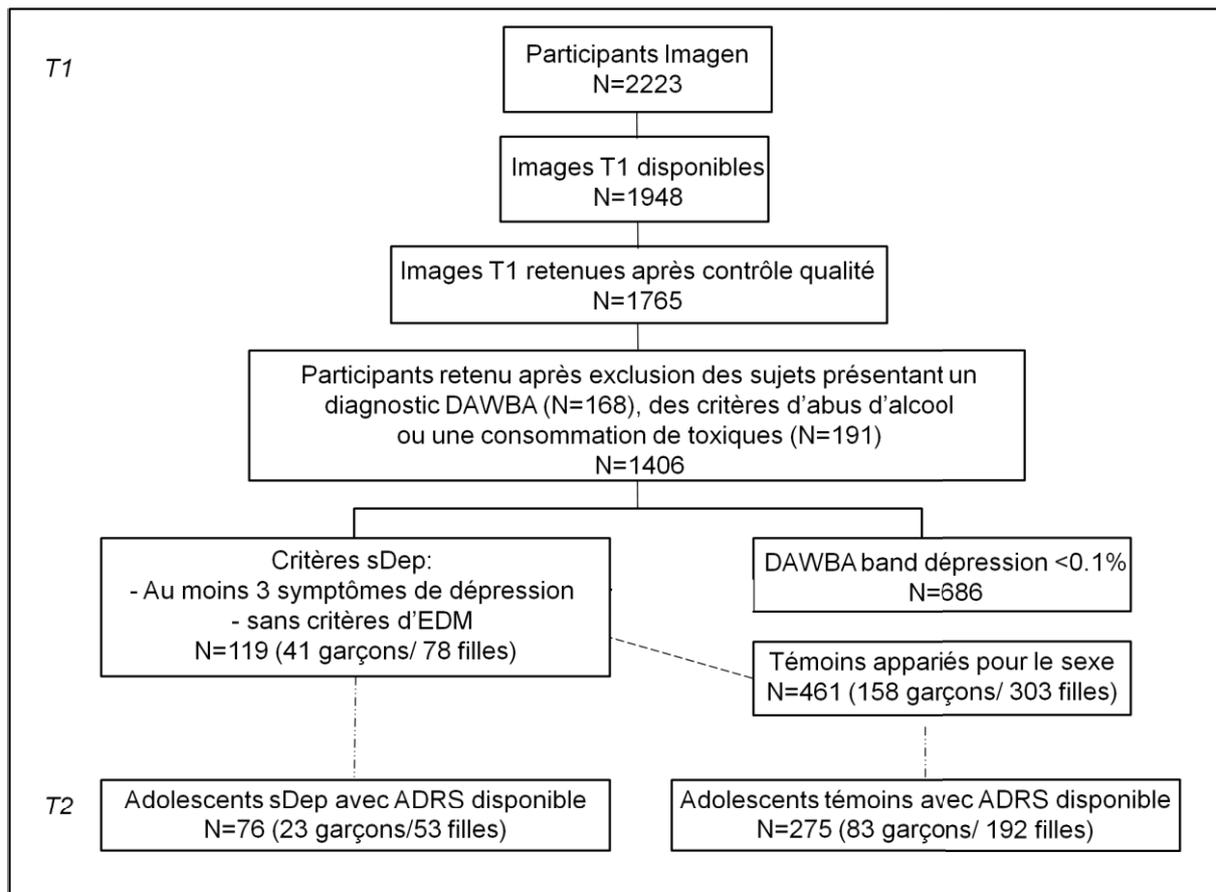
Le groupe témoin a été formé d'adolescents ayant moins de 3 symptômes dépressifs ainsi qu'une faible probabilité de diagnostic d'EDM généré par le DAWBA (DAWBA band à 0 correspondant à une probabilité d'EDM inférieure à 0.1%). Un appariement pour le sexe a ensuite été réalisé afin d'obtenir une proportion similaire de garçons et filles de chaque centre dans les deux groupes.

119 sujets ont ainsi été inclus dans le groupe sDep et 461 dans le groupe témoin.

Lors de la réalisation de cette étude en neuro-imagerie macro-structurale, les diagnostics DAWBA du suivi longitudinal n'étaient pas encore disponibles. Afin d'évaluer la dépression à 16 ans, nous avons donc utilisé les données de l'échelle de dépression ADRS qui étaient disponibles pour 76 adolescents sDep et 275 adolescents témoins. Les adolescents ayant un score ADRS de 6/10 ou plus étaient considérés comme ayant une dépression (Revah-Levy et al. 2011).

La figure 27 présente la sélection des sujets pour l'étude en imagerie macro-structurale.

**Figure 27:** Sélection des participants pour l'étude en imagerie macro-structurale



T1 : Evaluation initiale vers l'âge de 14 ans; T2: Seconde évaluation vers l'âge de 16 ans; sDep : adolescents présentant une dépression sub-syndromique; DAWBA : Development And Well-Being Assessment; EDM : Episode Dépressif Majeur; ADRS : Adolescent Depression Rating Scale ADRS.

### III-C) Analyses statistiques

#### III-C-1) Analyses principales

##### III-C-1.a) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

Des comparaisons de groupe (sDep versus témoins) des données socio-démographiques et cliniques à T1 et T2 de cette sous-population ont été effectuées de façon similaire à ce qui a été réalisé dans la partie II à l'aide du logiciel R. L'interaction groupe (sDep ou témoin) x sexe était cependant testée en premier lieu au sein des modèles linéaires généraux afin de rechercher un potentiel effet du sexe. L'âge et le centre étaient pris en compte comme variables de non-intérêt. Si l'interaction ne se révélait pas significative, seul l'effet du groupe

était considéré comme effet principal, l'effet simple du sexe étant ajouté aux variables de non intérêt.

### **III-C-1.b) Volumétrie cérébrale globale**

Les analyses statistiques des données de volumétrie globale ont été réalisées à l'aide du logiciel R. Comme précédemment, l'interaction groupe (sDep ou témoin) x sexe a été testée en premier lieu afin de rechercher un potentiel effet du sexe. L'âge, le VTI et le type d'imageur (GE, Siemens ou Philips) étaient pris en compte comme variables de non-intérêt.

### **III-C-1.c) Analyses voxel-à-voxel**

L'analyse voxel-à-voxel (méthode VBM) des images de SG et SB prétraitées a été effectuée au sein de modèles linéaires généraux dans SPM8. Comme pour les analyses de volumétrie globale, l'interaction groupe (sDep ou témoin) x sexe a été testée en premier lieu afin de rechercher un potentiel effet du sexe. L'âge, le VSF (i.e. taille de tête) et le type d'imageur étaient pris en compte comme variables de non-intérêt. Si l'interaction ne se révélait pas significative, seul l'effet du groupe était considéré comme effet principal, l'effet simple du sexe étant ajouté aux variables de non intérêt. Aucune région cérébrale n'a été sélectionnée *a priori* et les comparaisons de groupes ont donc été faites sur le cerveau entier. Seul les voxels ayant une probabilité moyenne supérieure à 20% d'être de la SG ou SB ont été retenus pour analyse. Au niveau du voxel, le seuil statistique utilisé était de  $p < 0.05$  avec une correction FWE (Family-Wise Error) pour les comparaisons multiples. Seuls les clusters de plus de 50 voxels ont été retenus. Les coordonnées x, y et z des pics identifiés ont été reportées dans l'espace Montreal Neurologic Institute (MNI) et le Wake Forest University (WFU) PickAtlas (Maldjian et al. 2003) a été utilisé afin d'identifier les régions cérébrales et aires de Brodmann.

### **III-C-2) Analyses post-hoc**

#### **III-C-2.a) Corrélation avec les scores d'événements de vie**

*A posteriori*, nous nous sommes intéressés à la relation qui pouvait exister entre les régions cérébrales de substance grise précédemment identifiées dans les comparaisons de groupes et les événements de vie des sujets. Nous avons tout d'abord recherché un effet de l'ensemble des événements de vie sur les volumes des clusters mis en évidence dans l'analyse voxel-à-voxel. Le volume de chaque cluster rapporté au volume total intracrânien a été entré dans le modèle de régression en tant que variable dépendante. L'interaction groupe x score total du LEQ a été entrée comme variable indépendante. L'âge et le type d'imageur ont été considérés dans le modèle comme variables de non intérêt. Par la suite, nous avons recherché un effet spécifique de chaque domaine d'événements de vie du LEQ (famille, détresse, accidents de vie, déviance, sexualité, autonomie et déménagements). Pour cela, nous avons effectué une régression pas à pas comprenant le volume de chaque cluster (rapporté au VTI) comme variable dépendante et l'âge, le type d'imageur et chaque interaction groupe x domaine du LEQ comme variables indépendantes. La sélection de variable a été réalisée à l'aide du modèle AIC (Akaike Information Criterion) utilisant une approche d'élimination bidirectionnelle. Des analyses post hoc ont été réalisées avec des régressions linéaires entre les volumes estimés des clusters et les scores LEQ des différents domaines sélectionnés dans l'analyse pas à pas. Comme précédemment, l'interaction avec le sexe a été recherchée au préalable pour l'ensemble de ces analyses avant de considérer son effet simple comme variable confondante.

#### **III-C-2.b) Analyses de médiation causale**

Par ailleurs, des analyses de médiation causale ont été réalisées dans R (paquet « causal mediation model ») afin de déterminer s'il existait un effet de médiation de la relation entre la dépression sub-syndromique à T1 et la dépression à T2 par les clusters de SG et de SB, identifiés lors des analyses SPM précédentes. Les analyses de médiation causale ont été

effectuées à l'aide d'algorithmes validés (Imai et al. 2010) utilisant une combinaison de modèles linéaires permettant de séparer un effet direct et de médiation de l'effet total. Pour ce faire, le statut dépressif à T2 mesuré par l'ADRS (score  $\geq 6/10$ ) a été entré comme variable dépendante, et le groupe (sDep ou témoin à T1) comme variable indépendante au sein d'un modèle de régression logistique. Pour chaque cluster identifié dans SPM, le volume brut était extrait à partir des images de SG normalisées et modulées, et entré comme variable médiatrice. Si l'interaction groupe x sexe sur la survenue d'une dépression (score  $\geq 6/10$ ) à T2 était significative, filles et garçons étaient pris en compte séparément dans le modèle, réalisant ainsi une analyse de médiation modérée par le sexe. Les variables de non intérêt comprenaient l'âge, le VTI et le type d'imageur. L'analyse de médiation a été effectuée avec 5000 tirages aléatoires par la méthode de Monte Carlo et un bootstrap non paramétrique. Dans les analyses de médiation causale, un effet de médiation significatif est défini par la non-inclusion du zéro dans l'intervalle de confiance à 95%.

## **IV- Etude des données de neuro-imagerie micro-structurale**

### **IV-A) Recueil de données**

#### **IV-A-1) Acquisition des images**

Les images pondérées en diffusion ont été acquises sur des imageurs 3 Tesla (General Electric, Siemens et Philips) chez 1894 adolescents dans les huit centres IMAGEN. La séquence utilisée est de type Echo Planar Imaging (EPI) et les paramètres de diffusion, identiques pour les huit centres, sont les suivants : temps de répétition (TR): 15.000 ms; temps d'écho (TE): 104 ms; matrice d'acquisition: 128×128 mm; épaisseur de coupe: 2.4 mm; 60 coupes axiales contiguës. Les gradients de diffusion ont été appliqués dans 32 directions non colinéaires ( $b=1300 \text{ s/mm}^2$ ). Quatre acquisitions ont été réalisées sans pondération en diffusion ( $b=0 \text{ s/mm}^2$ ). Les images de 2 adolescents présentant une anomalie anatomique, et celles de 4 adolescents présentant des erreurs d'acquisition (les images de 3 sujets avaient un champ de vue trop étroit, celles d'un sujet n'avaient été acquises que dans

15 directions) ont été exclues. Le pré-traitement a donc été poursuivi sur les images de 1888 adolescents.

## **IV-A-2) Pré-traitement des images**

### **IV-A-2.a- Calculs de tenseurs**

Les images pondérées en diffusion de ces 1888 adolescents ont été traitées à l'aide du logiciel FMRIB software library (FSL, version 4.1; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

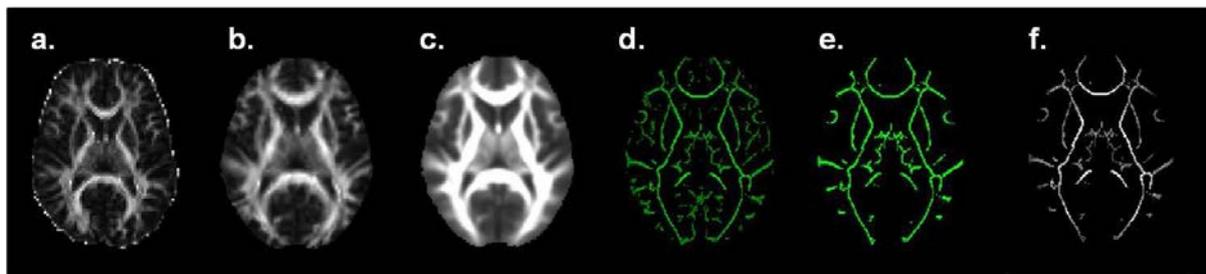
- Une transformation affine des images pondérées en diffusion a été appliquée en utilisant comme référence la moyenne des images non pondérées en diffusion ( $b=0$ ) avec l'outil `eddy_correct` du logiciel FSL. Cela a permis de corriger en partie les mouvements de tête des participants au cours de l'acquisition ainsi que les distorsions géométriques liées aux courants de Foucault. Les images de 72 adolescents ont été exclues du fait d'un angle total de rotation supérieur à  $5^\circ$  dans les trois directions de l'espace. Par ailleurs, les images de 172 adolescents ont dû être exclues du fait d'un nombre trop important de coupes présentant une perte de signal liée à un excès de mouvement.
- Les tissus extra-cérébraux ont ensuite été retirés par un outil spécifique du logiciel FSL (brain extraction tool, BET). Les images de 5 participants ont été exclues du fait de l'exclusion de régions cérébrales.
- Les tenseurs de diffusion ont été calculés pour chaque voxel intra-cérébral à l'aide de l'outil `dtifit` du logiciel FSL afin d'obtenir les images de fraction d'anisotropie (FA), diffusivité moyenne (MD), axiale (AD) et radiale (RD). Les images de 15 participants présentant des valeurs aberrantes obtenues lors des calculs de paramètres de diffusion, ont été éliminées.

### **IV-A-2.b-Tract-Based Spatial Statistic (TBSS)**

La méthode de statistiques spatiales basées sur les faisceaux (Tract-Based Spatial Statistics, TBSS) (Smith et al. 2006) de FSL (FMRIB Software Library - [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) a été utilisée pour analyser les faisceaux de substance blanche des 1624 adolescents qui n'ont pas été éliminés au cours du prétraitement de leurs images.

TBSS permet d'analyser voxel à voxel les paramètres de diffusion (FA, MD, AD et RD) au sein de la substance blanche, et ainsi d'évaluer la connectivité cérébrale. Cette méthode a l'avantage de s'affranchir -1- du problème de volume partiel entre substance blanche et substance grise par la construction d'un squelette ne passant que par les principaux faisceaux, -2- du lissage spatial classiquement utilisé dans ce genre de méthode car les images de squelette ne présentent pas de variabilité spatiale.

**Figure 28:** TBSS, les différentes étapes

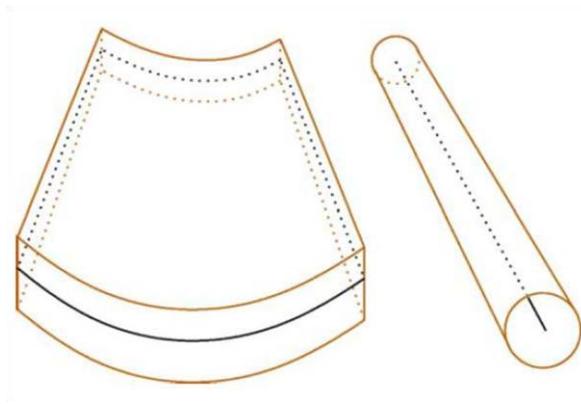


Etapes : a. Images de FA ; b. Images de FA alignées après normalisation ; c. Image moyenne ; d. Squelette de l'image moyenne ; e. Seuilage à 0.20 du squelette ; f. Projections des valeurs de FA (ou MD, RD, L1) sur le squelette.

Les images de FA de chaque participant ont été alignées, par le biais de transformations non linéaires, dans l'espace standard MNI-152 sur le template FMRIB58\_FA fourni par FSL (Figure 28). Une image normalisée de FA a ainsi été obtenue pour chacun des participants (b). Une image moyenne de FA a ensuite été générée (c) puis un algorithme de squelettisation a été appliqué (d) afin de transformer cette image brute de FA en un ensemble de feuillets et de tubules (Figure 29).

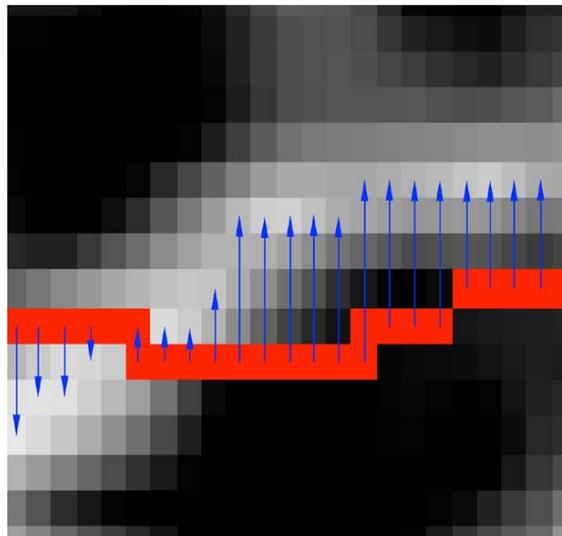
Un seuillage à 0.20 a ensuite été appliqué à cette image squelettisée moyenne afin de sélectionner les faisceaux principaux de substance blanche et obtenir un masque de FA représentatif de la population étudiée (e).

**Figure 29:** Exemple de feuillet et de tube (Smith et al. 2006)



Les images non squelettisées des paramètres de diffusion (FA, MD, AD, RD) sont ensuite individuellement projetées sur ce squelette de FA (f). En chaque voxel du squelette, la valeur attribuée (de FA, FA, AD ou RD en fonction du paramètre considéré) est la valeur maximum trouvée perpendiculairement au squelette (Figure 30).

**Figure 30:** Représentation de la projection des valeurs des paramètres de diffusion



Un contrôle qualité post-traitement visuel a été réalisé. Les images de 5 participants dont la normalisation spatiale n'a pas été concluante lors du traitement TBSS (compression et/ou rotation anormales) ont été exclues

Ainsi, le traitement TBSS a été correctement réalisé pour 1619 adolescents IMAGEN.

#### **IV-A-2.c- Tractographie probabiliste**

Les clusters identifiés précédemment dans l'analyse TBSS ont été utilisés comme point de départ pour la première analyse de tractographie probabiliste. Chaque voxel de cluster identifié a été utilisé comme « graine » (seed) de départ pour la tractographie. Cinq mille échantillons par voxel appartenant à chaque graine ont été projetés avec pour cibles 45 régions corticales et 15 régions sous corticales issues de l'atlas Harvard-Oxford (Desikan et al. 2006). La connectivité entre le point de départ et chaque région cible a été approximée par le nombre de projections. Seuls les faisceaux associés à des régions ayant une connectivité moyenne supérieure à 1000 projections ont été retenus pour les analyses ultérieures.

Dans une deuxième analyse de tractographie probabiliste utilisant le même algorithme, nous avons reconstruit, pour chaque participant, le faisceau unciné et le cingulum de façon bilatérale. Nous avons réalisé cette reconstruction selon la procédure décrite par Wakana et al. (2007) en traçant manuellement des régions d'intérêt sur l'image T1 MNI-152. Brièvement, pour reconstruire le cingulum, une première région d'intérêt est dessinée sur une coupe coronale au niveau du milieu du splenium du corps calleux (repéré sur une coupe sagittale). La seconde région d'intérêt est dessinée sur une coupe coronale dessinée au niveau du milieu du genou du corps calleux et incluant le cingulum (Annexe 7). En ce qui concerne le faisceau unciné, on sélectionne la coupe coronale la plus postérieure dans laquelle le lobe temporal est séparé du lobe frontal (Annexe 8). La première région d'intérêt correspond à l'intégralité du lobe temporal et la seconde région à l'intégralité du lobe frontal.

La tractographie en elle-même ayant lieu dans l'espace du sujet, les champs de déformation et leurs inverses issus du traitement TBSS sont utilisés pour le passage entre l'espace original du sujet et l'espace commun des clusters et des régions d'intérêt tracées manuellement.

Une carte de connectivité a ainsi été créée pour chaque faisceau identifié dans ces deux analyses de tractographie et seuillée à 1000 projections. Dans ces masques ainsi obtenus, la moyenne de projections, la FA, la MD, l'AD et la RD ont été calculées pour chaque participant.

## **IV-B) Définition des groupes d'adolescents**

La constitution des groupes de sujets s'est faite de façon similaire à celle décrite dans l'analyse précédente, excepté pour les données d'imagerie pondérées en diffusion retenues après contrôle qualité.

96 sujets ont ainsi été inclus dans le groupe sDep et 336 dans le groupe témoin.

Les diagnostics DAWBA du suivi longitudinal à T2 étant disponibles au moment de l'étude en neuro-imagerie micro-structurale, nous avons donc pu utiliser ces données qui étaient disponibles pour 81 adolescents sDep et 284 adolescents témoins.

La Figure 31 présente la sélection des sujets pour l'étude en imagerie micro-structurale.

## **IV-C) Analyses statistiques**

### **IV-C-1) Analyses TBSS**

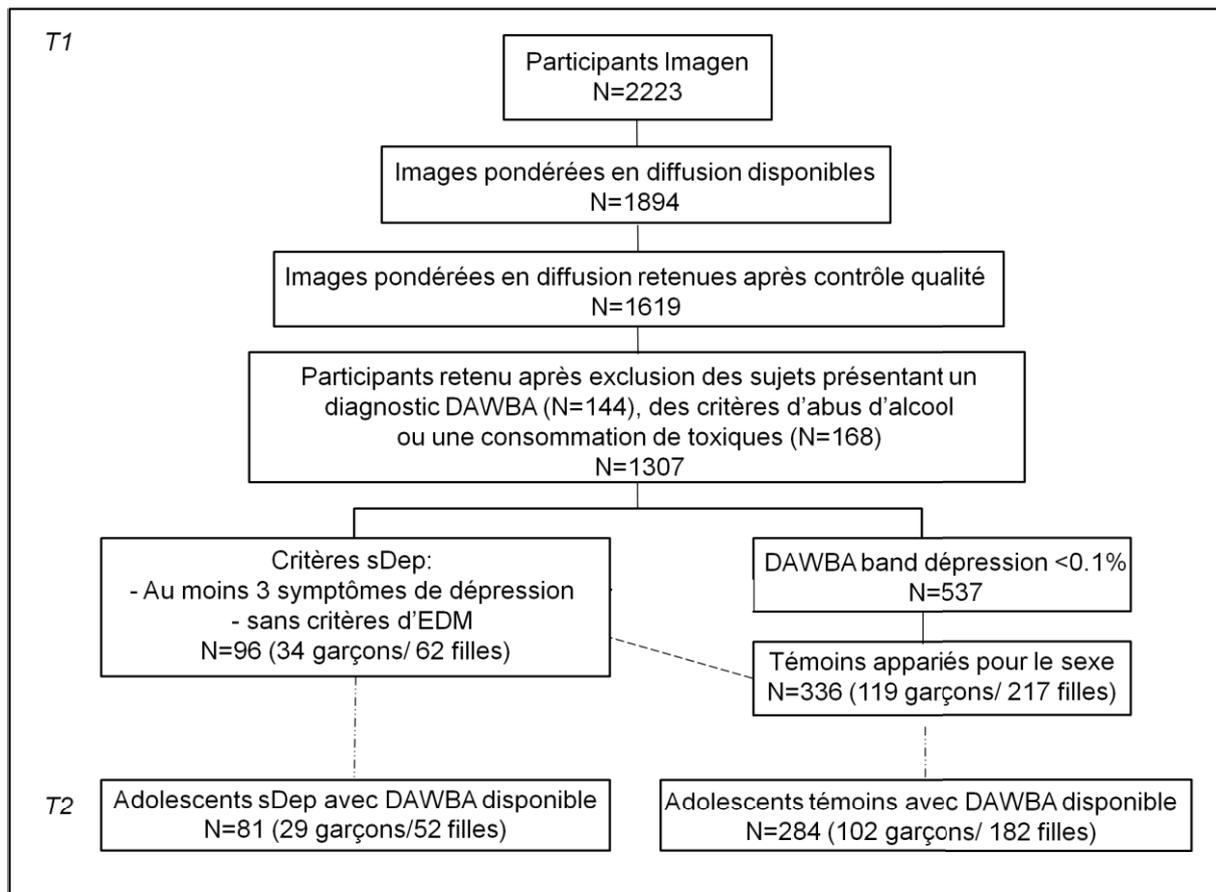
#### **IV-C-1.a) Mesures globales des paramètres de diffusion**

Des comparaisons inter-groupes des mesures de paramètres de diffusion (FA, MD, AD, RD) extraites du squelette en son entier ont été réalisées dans le logiciel R. L'interaction groupe (sDep ou témoin) x sexe a été testée en premier lieu afin de rechercher un potentiel effet du sexe. L'âge et le type d'acquisition (Philips, Siemens, GE<sup>1</sup>) étaient pris en compte comme variables de non-intérêt. Si l'interaction ne se révélait pas significative, seul l'effet du groupe était considéré comme effet principal, l'effet simple du sexe étant ajouté aux variables de non intérêt.

---

<sup>1</sup> Les séquences de diffusion ayant été implémentées de façon différente sur les machines GE de Londres et Berlin, elles sont considérées comme deux types d'acquisition différents.

**Figure 31:** Sélection des participants pour l'étude en imagerie micro-structurale



T1 : Evaluation initiale vers l'âge de 14 ans; T2: Seconde évaluation vers l'âge de 16 ans; sDep : adolescents présentant une dépression sub-syndromique; DAWBA : Development And Well-Being Assessment; EDM : Episode Dépressif Majeur.

#### **IV-C-1.b) Comparaisons de groupes voxel à voxel**

Des comparaisons inter-groupes voxel à voxel des squelettes contenant les valeurs projetées de FA, MD, RD et AD ont été effectuée au sein de modèles linéaires généraux avec une méthode de permutation (5000 permutations) à l'aide de l'outil « randomise » du logiciel FSL. L'interaction groupe (sDep ou témoin) x sexe a à nouveau été testée en premier lieu afin de rechercher un potentiel effet du sexe. L'âge et le type d'acquisition (Philips, Siemens, GE) étaient pris en compte comme variables de non-intérêt. Si l'interaction ne se révélait pas significative, seul l'effet du groupe était considéré comme effet principal, l'effet simple du sexe étant ajouté aux variables de non intérêt. Le seuil statistique utilisé était de

$p < 0.05$  avec une correction pour les comparaisons multiples (family-wise error, FWE) sur les clusters identifiés grâce à la méthode « threshold-free cluster enhancement » (TFCE). L'atlas de tractographie Johns Hopkins University (JHU, Wakana et al. 2007) et l'atlas labels de substance blanche International Consortium for Brain Mapping ICBM-DTI-81 (Mori et al., 2008) ont été utilisés pour localiser les faisceaux de substance blanche présentant des différences inter-groupes significatives.

#### **IV-C-2) Tractographie probabiliste**

Comme précédemment, l'interaction groupe (sDep ou témoin) x sexe a été testée en premier lieu. L'âge et le type d'acquisition (Philips, Siemens, GE) étaient pris en compte comme variables de non-intérêt. Si l'interaction ne se révélait pas significative, seul l'effet du groupe était considéré comme effet principal, l'effet simple du sexe étant ajouté aux variables de non intérêt.

#### **IV-C-3) Analyses post-hoc**

##### **IV-C-3.a) Corrélation avec les scores d'événements de vie**

Comme pour l'étude en neuro-imagerie macro-structurale, nous nous sommes intéressés *a posteriori* à la relation qui pouvait exister entre les faisceaux précédemment identifiées dans les comparaisons de groupes et les événements de vie des sujets. Nous avons tout d'abord recherché un effet de l'ensemble des événements de vie sur les différences de mesures de FA et MD observées lors des analyses TBSS et de tractographie. Les valeurs de FA ou MD ont été entrés dans le modèle de régression en tant que variables dépendantes. L'interaction groupe x score total du LEQ a été entrée comme variable indépendante. L'âge et le type d'acquisition ont été considérés dans le modèle comme variables de non intérêt. Par la suite, nous avons recherché un effet spécifique de chaque domaine d'événements de vie du LEQ (famille, détresse, accidents de vie, déviance, sexualité, autonomie et déménagements). Pour cela, nous avons effectué une régression pas à pas comprenant les valeurs de FA ou MD comme variable dépendante et l'âge, le type d'acquisition et chaque interaction groupe x

domaine du LEQ comme variables indépendantes. La sélection de variable a été réalisée à l'aide du modèle AIC (Akaike Information Criterion) utilisant une approche d'élimination bidirectionnelle. Des analyses post hoc ont été réalisées avec des régressions linéaires entre les valeurs de FA ou MD et les scores LEQ des différents domaines sélectionnés dans l'analyse pas à pas. Comme précédemment, l'interaction avec le sexe a été recherchée au préalable pour l'ensemble de ces analyses avant de considérer son effet simple comme variable confondante.

#### **IV-C-3.b) Analyses de médiation causale**

Comme pour l'étude en neuro-imagerie macro-structurale, des analyses de médiation causale ont été réalisées afin de déterminer s'il existait un effet de médiation de la relation entre la dépression sub-syndromique à T1 et la présence d'une dépression clinique à T2 par les différences de mesures de FA et MD observées lors des analyses TBSS et de tractographie. La méthode utilisée est la même que celle décrite précédemment (Imai et al. 2010). Les diagnostics DAWBA à T2 étant disponibles au moment de l'étude en neuro-imagerie micro-structurale, nous avons pu utiliser ces données pour définir le statut dépressif à T2 (i.e. critères de dépression au DAWBA, validé par un pédopsychiatre du consortium). La présence d'une dépression à T2 a été entrée comme variable dépendante, et le groupe (sDep ou témoin à T1) comme variable indépendante au sein d'un modèle de régression logistique. Les valeurs de FA et MD étaient entrées comme variables médiatrices. Si l'interaction groupe x sexe sur la survenue d'une dépression (selon le DAWBA) à T2 était significative, filles et garçons étaient pris en compte séparément dans le modèle, réalisant ainsi une analyse de médiation modérée par le sexe. Les variables de non intérêt comprenaient l'âge et le type d'acquisition, ainsi que le sexe.

# Résultats

## I- Etude des données socio-démographiques et cliniques

### I-A) Données socio-démographiques générales de la cohorte

Sur les 2131 adolescents inclus dans cette étude, 1089 (51.10%) sont des filles et 1042 (48.90%) des garçons. L'âge moyen des 2131 adolescents est 14 ans, 5 mois et 4 jours (déviatiion standard: 8 mois et 11 jours). La répartition par centre des adolescents IMAGEN est présentée dans la table 2.

**Table 2:** Répartition par centre des adolescents recrutés pour l'étude IMAGEN

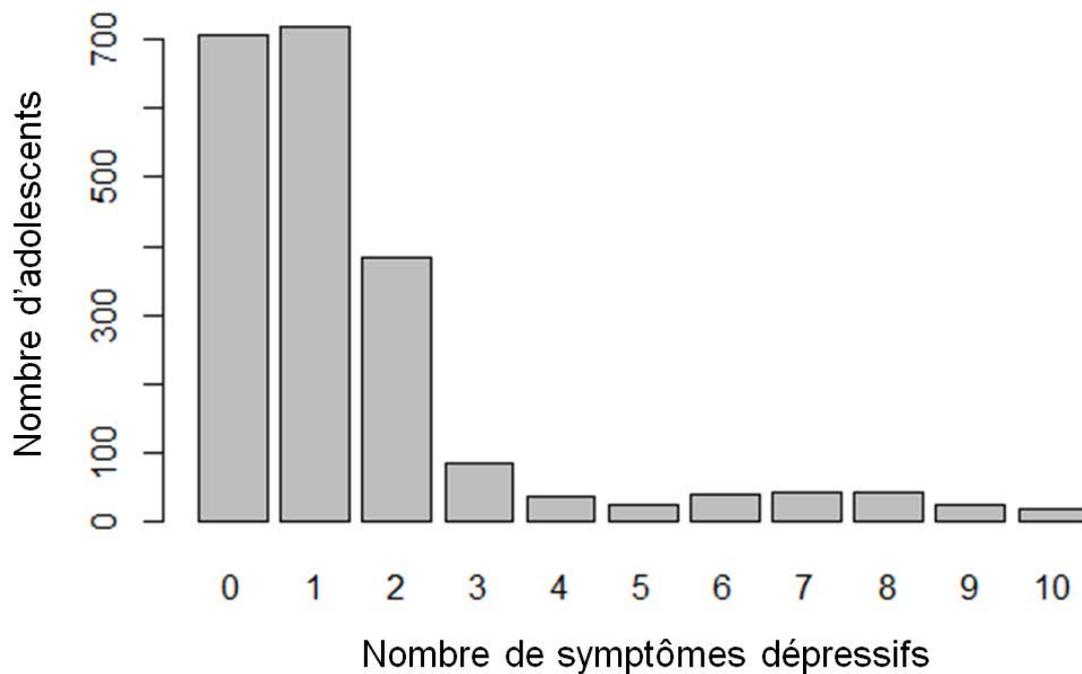
	Berlin	Dresde	Dublin	Hambourg	Londres	Mannheim	Nottingham	Paris
<b>N</b>	263	257	226	260	257	262	346	260
<b>Age</b>	14.5±0.3	14.6±0.4	14.4±0.3	14.3±0.4	14.3± 0.4	14.6±0.5	14.4±0.3	14.5±0.5
<b>Sexe</b>	51.71	47.08	46.90	53.85	53.70	55.73	49.42	50.38

Age (moyenne ± déviatiion standard), Sexe (pourcentage de filles)

### I-B) Répartition des groupes d'adolescents

Une grande majorité d'adolescents (85.1%) rapporte moins de 3 symptômes dépressifs et constitue le groupe des adolescents non déprimés (N=1813; Figure 32). Parmi les adolescents présentant 3 symptômes dépressifs ou plus, 35 participants (1.64%) remplissent les critères de l'EDM selon le DAWBA après validation par les pédopsychiatres du consortium. Le groupe des adolescents présentant 3 symptômes dépressifs ou plus sans remplir les critères de l'EDM constitue le groupe dépression sub-syndromique (sDep, N=283; 13.28%). Le détail des symptômes dépressifs présenté par les adolescents est présenté en annexe (Annexes 9 et 10).

**Figure 32.** Fréquence des symptômes dépressifs des adolescents de la base de données IMAGEN (N =2131)



### **I-C) Données socio-démographiques et cliniques : comparaisons de groupes**

#### **I-C-1) Données socio-démographiques et cliniques à T1**

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 des adolescents sDep, EDM et non déprimés sont résumées dans les Tables 3 et 4 respectivement.

Les adolescents sDep étaient plus souvent des filles et avaient un score pubertaire plus élevé (Table 3). La prévalence de la dépression sub-syndromique différait en fonction des centres, allant de 6% (Mannheim) à 21% (Londres). L'âge des 3 groupes ne différait pas. Le chômage des parents n'était pas plus fréquent dans l'un des groupes.

**Table 3:** Caractéristiques socio-démographiques des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1 (N=2131)

Caractéristiques	Non déprimés		sDep		EDM		Test	p
	N	%	N	%	N	%		
<b>Nombre de sujets</b>	1813	85.08	283	13.28	35	1.64	–	–
	<b>m</b>	<b>Ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>F(2,2121)</b>	
<b>Age (années)</b>	14.42	0.74	14.47	0.40	14.45	0.33	0.81	0.45
<b>Statut pubertaire (score 0-4)</b>	2.88	0.57	3.09	0.49	2.97	0.56	6.07	<b>0.002<sup>a</sup></b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2(2, N=2131)</math></b>	
<b>Sexe (filles)</b>	877	48.37	188	66.43	24	68.57	36.29	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>
<b>Chômage d'un des 2 parents</b>	230	12.69	40	14.13	4	11.43	0.52	0.77
<b>Centre d'inclusion</b>							<b><math>\chi^2(7, N=2131)</math></b>	
Berlin	228	86.69	29	11.03	6	2.28	40.74	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
Dresde	221	85.99	33	12.84	3	1.17		
Dublin	205	90.71	18	7.96	3	1.33		
Hambourg	216	83.08	40	15.38	4	1.54		
Londres	200	77.82	55	21.40	2	0.78		
Mannheim	242	92.37	16	6.11	4	1.53		
Nottingham	284	82.08	56	16.18	6	1.73		
Paris	217	83.46	36	13.85	7	2.69		

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; EDM : sous-groupe d'adolescents avec épisode dépressif majeur ; m : moyenne ; ds : déviation standard ; F : valeur de F de l'anova ; p : valeur de p du modèle ; <sup>a</sup> : le groupe sDep diffère du groupe non déprimé ; <sup>b</sup> : le groupe sDep diffère du groupe EDM ; <sup>c</sup> : le groupe EDM diffère du groupe non déprimé.

Sur le plan clinique, comparativement aux adolescents non déprimés, les adolescents sDep avaient des scores d'impact SDQ plus élevés (Table 4). Ils étaient plus souvent victimes de harcèlement par leurs pairs, leur absentéisme scolaire était plus important. Ils rapportaient plus d'idées suicidaires et d'antécédent de gestes auto-agressifs vie-entière. Ils avaient vécu plus d'événements de vie objectivement négatifs au cours de leur vie et rapportaient un vécu subjectif de l'ensemble de leurs événements de vie plus négatif. Leurs scores NEO-FFI de neuroticisme et d'ouverture et SURPS de recherche de sensations, pensées négatives et impulsivité étaient plus élevés tandis que leurs scores NEO-FFI d'agréabilité et extraversion étaient plus bas. Les adolescents sDep étaient plus souvent fumeurs, avaient des scores AUDIT plus élevés. Au DAWBA, ils présentaient plus de comorbidités psychiatriques, notamment de troubles anxieux et de troubles des conduites alimentaires. Aucun des adolescents sDep ni non déprimés n'avait d'antécédent d'épisode maniaque. Comparativement aux adolescents non déprimés, les adolescents sDep n'avaient pas plus d'antécédents parentaux d'EDM, ils ne consommaient pas plus de cannabis.

Comparativement aux adolescents déprimés, les adolescents sDep présentaient moins d'idées suicidaires et rapportaient moins d'antécédents de gestes auto-agressifs. Ils avaient des scores d'impact SDQ moins élevés. Ils étaient moins souvent victimes de harcèlement par leurs pairs, leur absentéisme scolaire était moins important. Leurs scores d'événements de vie étaient comparables. Leurs scores NEO-FFI de neuroticisme et SURPS d'impulsivité étaient moins élevés tandis que leur score NEO-FFI d'agréabilité était plus élevé. Leur consommation d'alcool, de tabac et de cannabis ne différait pas. Les adolescents sDep présentaient moins de comorbidités psychiatriques du DAWBA sans qu'aucune différence significative ne soit notée pour aucun des diagnostics pris séparément. Les deux groupes ne différaient pas en ce qui concerne les antécédents parentaux d'EDM.

**Table 4:** Caractéristiques cliniques des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1  
(N=2131)

Caractéristiques	Non déprimés		sDep		EDM		Test	p
	N=1813		N=283		N=35			
	N	%	N	%	N	%	$\chi^2$	
Antécédents parentaux de dépression	132	7.28	28	9.89	3	8.57	2.41	0.30
Présence d'idées suicidaires actuelles	30	1.65	123	43.46	26	74.29	756.86	<0.001 <sup>abc</sup>
Antécédent d'acte auto-agressif VE	123	6.78	90	31.80	22	62.86	253.58	<0.001 <sup>abc</sup>
	m	ds	M	ds	m	ds	F	
Score d'impact du SDQ (0-10)	0.24	0.77	1.10	1.68	2.46	2.69	119.59	<0.001 <sup>abc</sup>
Situations de harcèlement (0-20)	5.49	2.39	6.66	3.24	8.40	4.92	44.54	<0.001 <sup>abc</sup>
Absentéisme scolaire (nb de jours/ mois)	1.24	2.17	1.74	2.51	2.56	3.21	8.66	<0.001 <sup>abc</sup>
<b>Événements de vie</b>	m	ds	m	ds	m	ds	K	
Événements de vie négatifs VE (0-16)	5.23	2.46	6.48	2.57	7.14	2.82	94.92	<0.001 <sup>ac</sup>
Score total LEQ (-81 à +81)	-0.49	4.42	-1.56	5.28	-1.60	6.52	55.99	0.011 <sup>a</sup>
<b>Scores NEO-FFI</b>	m	ds	m	ds	m	ds	K	
Neuroticisme (0-48)	22.09	6.98	28.58	7.31	32.34	9.24	324.17	<0.001 <sup>abc</sup>
Agréabilité (0-48)	29.26	5.20	26.79	5.48	23.89	5.68	113.54	<0.001 <sup>abc</sup>
Caractère consciencieux (0-48)	27.73	6.74	26.35	6.98	26.34	6.20	8.07	0.11
Ouverture (0-48)	25.89	5.70	26.92	6.23	27.40	6.08	52.61	0.006 <sup>a</sup>
Extraversion (0-48)	30.31	5.47	28.42	6.11	27.26	5.95	88.14	<0.001 <sup>ac</sup>
<b>Scores SURPS</b>	m	ds	m	ds	m	ds	K	
Sensibilité à l'anxiété (0-20)	11.21	2.28	11.69	2.64	11.94	2.32	33.91	0.004 <sup>ac</sup>
Recherche de sensations (0-20)	16.11	2.90	16.53	3.15	17.00	2.90	27.13	0.008 <sup>a</sup>
Pensées négatives (0-28)	12.81	2.59	14.64	3.53	15.59	3.92	191.24	<0.001 <sup>ac</sup>
Impulsivité (0-20)	12.08	2.17	12.86	2.33	13.76	2.03	55.78	<0.001 <sup>abc</sup>
<b>Consommation produits</b>	N	%	N	%	N	%	$\chi^2$	
Tabagisme (fumeurs quotidiens)	107	5.90	39	13.78	8	22.86	35.63	<0.001 <sup>ac</sup>
Cannabis (consommation ≥1 fois)	111	6.12	26	9.19	4	11.43	5.05	0.08

Abus d'alcool (AUDIT $\geq 4$ )	236	13.02	58	20.49	7	20.00	12.30	<b>0.002<sup>a</sup></b>
	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>K</b>	
Score AUDIT (0-40)	1.41	2.64	2.08	2.75	2.57	3.77	52.72	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>
<b>Diagnostics DAWBA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	
Tous troubles anxieux du DAWBA	38	2.10	37	13.07	9	25.71	122.47	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>
Antécédent d'épisode maniaque	0	0.00	0	0.00	1	2.86	–	–
Trouble du spectre autistique	6	0.33	2	0.72	0	0.00	–	–
Troubles des conduites alimentaires	10	0.55	12	4.24	3	8.57	42.77	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>
TDAH	47	2.59	7	2.47	1	2.86	0.02	0.99
Troubles des conduites	32	1.78	6	2.16	2	5.71	3.01	0.22
Toutes comorbidités DAWBA	134	7.39	57	20.14	13	37.14	77.22	<b>&lt;0.001<sup>abc</sup></b>

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; EDM : sous-groupe d'adolescents avec épisode dépressif majeur ; m : moyenne ; ds : déviation standard ; F : valeur de F de l'anova ; K : indice de Kruskal-Wallis ; p : valeur de p du modèle ; <sup>a</sup> : le groupe sDep diffère du groupe non déprimé ; <sup>b</sup> : le groupe sDep diffère du groupe EDM ; <sup>c</sup> : le groupe EDM diffère du groupe non déprimé ; SDQ : Questionnaire Strength and Difficulties ; VE : vie entière ; LEQ : Life Events Questionnaire ; NEO FFI: NEO Five-Factor Inventory; SURPS : Substance Use Risk Profile Scale ; AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test ; DAWBA: Development and Well-Being Assessment ; TDAH : Trouble Déficit de l'attention/hyperactivité.

## **I-C-2) Données socio-démographiques et cliniques à T2**

A T2, 1674 adolescents ont été réévalués, soit 457 (21.45% de perdus de vue). La répartition des perdus de vue était similaire dans les trois groupes ( $\chi^2(2,N=2131)=0.29$ ;  $p=0.87$ ).

Les différences socio-démographiques et cliniques entre les trois groupes étaient globalement assez similaires aux différences observées à T1 (Tables 5 et 6 respectivement).

Par ailleurs, les adolescents sDep avaient à T2 des scores ADRS plus élevés que les adolescents non déprimés mais plus bas que les adolescents déprimés. Ils présentaient également plus de dépression au moment de l'évaluation T2 que cette évaluation soit faite avec l'ADRS (score  $\geq 6$ ) ou avec le diagnostic DAWBA. Les adolescents sDep à T1 étaient plus nombreux à présenter une symptomatologie dépressive sub-syndromique à T2 que les adolescents non déprimés lorsque les mêmes critères qu'à T1 étaient pris en compte. Ils étaient également plus nombreux à rapporter un passage à l'acte auto-agressif entre T1 et T2.

Concernant les autres comorbidités, les adolescents sDep à T1 présentaient à T2 plus de comorbidités psychiatriques, et notamment plus de troubles anxieux et de troubles des conduites alimentaires. Cependant, lorsque la caractéristique clinique correspondante à T1 était prise en compte dans le modèle statistique, les adolescents sDep ne différaient pas des adolescents non déprimés en ce qui concerne les troubles anxieux et les troubles des conduites alimentaires. En revanche, on observait toujours plus de comorbidités psychiatriques, toutes confondues, à T2 (OR= 1.91 [1.09; 3.29]) chez les adolescents sDep comparativement aux adolescents non déprimés. Le tabagisme quotidien à T2 était également plus fréquent même en prenant en compte la présence ou non d'un tabagisme quotidien à T1 (OR= 1.91 [1.28; 2.86]).

**Table 5:** Caractéristiques socio-démographiques à T2 des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1 (N=1674)

Caractéristiques	Non déprimés		sDep		EDM		Test	P
	N	%	N	%	N	%		
<b>Nombre de sujets</b>	1430	85.42	220	13.14	24	1.43	—	—
	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>F(2,1664)</b>	
<b>Age (années)</b>	16.45	0.55	16.52	0.57	16.43	0.58	1.71	0.18
<b>Statut pubertaire (score 0-4)</b>	3.36	0.43	3.51	0.37	3.29	0.46	5.13	<b>0.006<sup>abc</sup></b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2(2, N=1674)</math></b>	
<b>Sexe (filles)</b>	699	48.88	148	67.27	18	75.00	31.13	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>
<b>Chômage d'un des 2 parents</b>	350	24.48	62	28.18	6	25.00	0.34	0.50
<b>Centre d'inclusion</b>							<b><math>\chi^2(7, N=2131)</math></b>	
Berlin	152	86.86	20	11.43	3	1.71	33.81	<b>0.002<sup>a</sup></b>
Dresde	196	85.22	31	13.48	3	1.30		
Dublin	174	91.58	15	7.89	1	0.53		
Hambourg	171	83.01	33	16.02	2	0.97		
Londres	179	78.51	47	20.61	2	0.88		
Mannheim	188	93.07	11	5.45	3	1.49		
Nottingham	230	83.94	39	14.23	5	1.82		
Paris	140	82.84	24	14.20	5	2.96		

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; EDM : sous-groupe d'adolescents avec épisode dépressif majeur ; F : valeur de F de l'anova ; p : valeur de p du modèle ; <sup>a</sup> : le groupe sDep diffère du groupe non déprimé ; <sup>b</sup> : le groupe sDep diffère du groupe EDM ; <sup>c</sup> : le groupe EDM diffère du groupe non déprimé.

**Table 6:** Caractéristiques cliniques à T2 des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1  
(N=1674)

Caractéristiques	Non déprimés		sDep		EDM		p	
	N=1430		N=220		N=24			
	N	%	N	%	N	%	$\chi^2$	
Antécédents parentaux de dépression	105	7.34	17	7.72	1	4.17	0.40	0.82
Présence d'idées suicidaires actuelles	126	8.81	50	22.73	11	45.83	66.69	<0.001 <sup>abc</sup>
Antécédent d'acte auto-agressif depuis T1	198	13.85	84	38.18	12	50.00	95.69	<0.001 <sup>ac</sup>
	m	ds	m	ds	m	ds	F	
Score d'impact du SDQ (0-10)	0.45	1.13	1.21	1.87	2.48	2.91	52.00	<0.001 <sup>ab</sup>
Situations de harcèlement (0-20)	4.77	1.59	5.15	2.28	6.04	2.42	9.95	<0.001 <sup>ab</sup>
Absentéisme scolaire (nb de jours/mois)	1.42	2.3	1.74	3.13	2.31	3.42	1.89	0.15
	m	ds	m	ds	m	ds	K	
Événements de vie								
Événements de vie négatifs VE (0-16)	4.74	2.31	5.45	2.63	6.14	2.66	47.08	<0.001 <sup>ac</sup>
Score total LEQ (-81 à +81)	1.94	4.72	1.09	5.96	-1.23	4.43	81.06	0.004 <sup>abc</sup>
	m	ds	m	ds	m	ds	K	
Scores NEO-FFI								
Neuroticisme (0-48)	21.54	7.47	26.83	7.72	32.35	9.29	163.78	<0.001 <sup>abc</sup>
Agréabilité (0-48)	30.02	5.39	27.92	5.32	26.74	5.59	67.64	0.001 <sup>ac</sup>
Caractère consciencieux (0-48)	28.48	6.79	27.38	7.85	26.26	6.49	60.00	0.017 <sup>a</sup>
Ouverture (0-48)	27.18	6.17	28.39	6.42	27.30	4.50	34.77	0.57
Extraversion (0-48)	29.67	5.65	28.02	6.03	26.30	5.05	47.14	0.08
	m	ds	m	ds	m	ds	K	
Scores SURPS								
Sensibilité à l'anxiété (0-20)	11.09	2.29	11.69	2.63	13.22	2.58	41.56	0.003 <sup>ab</sup>
Recherche de sensations (0-20)	13.88	2.67	13.82	2.84	14.23	2.07	9.94	0.82
Pensées négatives (0-28)	12.77	2.86	14.13	3.73	16.68	4.47	133.58	<0.001 <sup>abc</sup>
Impulsivité (0-20)	11.24	2.11	11.99	2.40	12.59	1.97	46.83	<0.001 <sup>ac</sup>

<b>Consommation produits</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	
Tabagisme (fumeurs quotidiens)	207	14.48	57	25.91	9	37.50	26.27	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>
Cannabis (consommation ≥1 fois)	163	11.40	27	12.27	5	20.83	2.14	0.34
AUDIT ≥4	742	51.89	119	54.09	12	50.00	0.42	0.81
	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>K</b>	
Score AUDIT (0-40)	4.37	3.25	4.96	3.21	4.95	3.99	25.71	0.11
<b>ADRS*</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>F</b>	
<b>Score ADRS (0-10)</b>	1.20	1.82	2.93	2.84	4.71	3.77	64.26	<b>&lt;0.001<sup>abc</sup></b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	
<b>ADRS≥6</b>	45	3.80	32	20.92	7	41.18	84.93	<b>&lt;0.001<sup>abc</sup></b>
<b>Diagnostics DAWBA**</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	
Diagnostic DAWBA de dépression	32	2.70	20	13.33	7	43.75	95.98	<b>&lt;0.001<sup>abc</sup></b>
Tous troubles anxieux du DAWBA	48	4.06	12	8.00	6	37.50	41.45	<b>&lt;0.001<sup>abc</sup></b>
Antécédent d'épisode maniaque	0	0.00	0	0.00	1	2.86	—	—
Trouble du spectre autistique	1	0.08	1	0.67	0	0.00	—	—
Troubles des conduites alimentaires	13	1.10	8	5.33	3	18.75	40.35	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>
TDAH	20	1.69	3	2.00	1	6.25	1.93	0.38
Troubles des conduites	18	1.52	5	3.33	0	0.00	2.89	0.24
Toutes comorbidités DAWBA	94	7.43	26	15.12	8	36.36	25.95	<b>&lt;0.001<sup>abc</sup></b>
<b>Dépression sub-syndromique</b>	192	13.43	75	34.09	6	25.00	61.00	<b>&lt;0.001<sup>ac</sup></b>

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; EDM : sous-groupe d'adolescents avec épisode dépressif majeur ; m : moyenne ; ds : déviation standard ; F : valeur de F de l'anova ; K : indice de Kruskal-Wallis ; p : valeur de p du modèle ; <sup>a</sup> : le groupe sDep diffère du groupe non déprimé ; <sup>b</sup> : le groupe sDep diffère du groupe EDM ; <sup>c</sup> : le groupe EDM diffère du groupe non déprimé ; SDQ : Questionnaire Strength and Difficulties ; VE : vie entière ; LEQ : Life Events Questionnaire ; NEO FFI: NEO Five-Factor Inventory ; SURPS : Substance Use Risk Profile Scale ; AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test ; DAWBA: Development and Well-Being Assessment ; TDAH : Trouble Déficit de l'attention/hyperactivité ; \*N(non-déprimés)=1183 ; N(sDep)=153 et N(EDM)=17 ; \*N(non-déprimés)=1183 ; N(sDep)=150 et N(EDM)=16.

## **II- Etude des données de neuro-imagerie macro-structurale**

### **II-A) Analyses statistiques principales**

#### **II-A-1) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques**

Pour cette étude de neuro-imagerie macro-structurale, des critères d'exclusion supplémentaires ont été utilisés afin de prendre en compte les comorbidités des adolescents ainsi que la qualité de l'imagerie.

La prévalence de la dépression sub-syndromique différait en fonction des centres (Annexe 11). Les comparaisons de groupe des autres caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 et à T2 sont présentées Table 7.

A T1, l'âge, le statut pubertaire, la latéralité et les antécédents parentaux de dépression des groupes sDep et témoins ne différaient pas. Les adolescents sDep avaient des scores d'impact SDQ plus élevés, leur score LEQ d'évènements de vie était plus bas, correspondant à plus d'évènements de vie vécus négativement. Leurs scores NEO-FFI de neuroticisme et SURPS de pensées négatives, de sensibilité à l'anxiété et d'impulsivité étaient plus élevés tandis que leurs scores NEO-FFI d'agréabilité et d'extraversion étaient plus bas.

A T1, aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble des variables socio-démographiques et cliniques.

A T2, les différences entre les 2 groupes étaient semblables à celles observées à T1 excepté en ce qui concerne le score SURPS de sensibilité à l'anxiété et le score LEQ d'évènements de vie, ceux-ci ne différaient pas entre les 2 groupes. Par ailleurs, à T2, les adolescents sDep à T1 présentaient plus souvent une dépression clinique (score ADRS $\geq$ 6) ou sub-syndromique, ainsi que des antécédents de passage à l'acte auto-agressifs depuis leurs 14 ans.

A T2, on observait une interaction significative sexe x groupe pour le statut dépressif (i.e. score ADRS  $\geq 6/10$  ;  $F=8.17$ ;  $p=0.005$ ). Alors que les filles et les garçons sDep ne différaient pas concernant le statut dépressif à T2 ( $p=0.14$ ;  $OR=2.42$  [0.74; 8.00]), chez les témoins, les filles présentaient plus de dépression à T2 que les garçons ( $p=0.02$ ;  $OR=5.30$  [1.23; 125.27]).

A T2, on observait également une interaction sexe x groupe concernant le statut pubertaire (i.e. score PDS ;  $F=5.30$ ;  $p=0.02$ ). Dans les deux groupes, les filles avaient un score PDS plus élevé que les garçons mais cette différence était plus prononcée chez les témoins ( $\beta=0.46$ ;  $p<0.001$  chez les témoins;  $\beta=0.28$ ;  $p<0.001$  chez les adolescents sDep).

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 ne différaient pas entre les participants à T2 et les adolescents perdus de vue, excepté que les perdus de vue étaient plus fréquemment des garçons (93 garçons et 136 filles perdus de vue versus 106 garçons et 245 filles participants à T2,  $\chi^2(1, N=580)=6.21$ ;  $p=0.01$ ).

**Table 7:** Caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 et T2 des adolescents sDep et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie macro-structurale

Caractéristiques	T1						T2					
	sDep		Témoins		Test	p	sDep		Témoins		Test	p
	N=119		N=461				n=76		n=275			
N	%	N	%	$\chi^2(1, N=580)$		N	%	N	%	$\chi^2(1, N=351)$		
<b>Sexe (filles)</b>	78	65.55	303	65.73	0.00	1	53	69.74	192	69.82	0.00	1
<b>Latéralité (droitiers)</b>	99	83.19	406	88.07	1.77	0.18	62	81.58	244	88.73	2.12	0.15
<b>Antécédents parentaux d'EDM</b>	8	6.72	30	6.51	0.00	1	4	5.26	17	6.18	0.00	0.98
<b>Dépression sub-syndromique à T2</b>	–	–	–	–	–	–	19	25.00	26	9.45	11.52	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dépression (ADRS≥6)</b>	–	–	–	–	–	–	18	23.68	12	4.36	26.02	<b>&lt;0.001</b>
<b>Geste auto-agressif depuis T1</b>	–	–	–	–	–	–	23	30.26	27	9.82	18.09	<b>&lt;0.001</b>
	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>sd</b>	<b>F(1,570)</b>		<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>F(1,341)</b>	
<b>Age (années)</b>	14.45	0.36	14.40	0.41	2.40	0.12	16.49	0.54	16.45	1.14	0.04	0.85
	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>sd</b>	<b>F(1,569)</b>		<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>F(1,340)</b>	
<b>Statut pubertaire (score 0-4)</b>	3.01	0.51	2.95	0.51	0.93	0.34	3.46	0.34	3.44	0.40	0.02	0.88
<b>Score d'impact du SDQ (0-10)</b>	1.24	1.83	0.13	0.59	99.18	<b>&lt;0.001</b>	1.09	1.73	0.34	0.95	22.37	<b>&lt;0.001</b>

	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>U</b>		<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>U</b>	
<b>NEO-FFI</b>												
Neuroticisme (0-48)	28.97	7.67	21.03	6.73	12219	<b>&lt;0.001</b>	27.38	7.17	20.96	7.50	9736	<b>&lt;0.001</b>
Extraversion (0-48)	28.05	6.63	30.92	5.39	34209	<b>&lt;0.001</b>	27.66	6.21	30.37	5.81	22248	<b>0.007</b>
Ouverture (0-48)	26.29	6.61	26.41	5.62	28002	0.73	27.88	6.29	27.47	5.87	17351	0.46
Agréabilité (0-48)	26.66	5.43	30.79	4.94	39419	<b>&lt;0.001</b>	27.51	4.91	31.43	5.25	25043	<b>&lt;0.001</b>
Caractère consciencieux (0-48)	26.64	7.26	28.86	6.69	32500	<b>0.002</b>	26.80	7.88	29.72	6.96	21941	<b>0.002</b>
<b>SURPS</b>												
Pensées négatives (0-28)	14.80	3.82	12.45	2.63	17555	<b>&lt;0.001</b>	14.21	4.11	12.52	2.91	13428	<b>&lt;0.001</b>
Sensibilité à l'anxiété (0-20)	11.87	2.52	11.08	2.28	22921	<b>0.005</b>	11.57	2.77	10.95	2.38	15944	0.06
Impulsivité (0-20)	13.08	2.31	11.52	2.01	17035	<b>&lt;0.001</b>	12.03	2.03	10.87	2.04	12466	<b>&lt;0.001</b>
Recherche de sensations (0-20)	16.09	2.99	15.60	3.06	25225	0.17	13.86	2.63	13.72	2.73	17836	0.80
<b>Score total LEQ (-81 à +81)</b>	<b>-2.09</b>	<b>4.68</b>	<b>-0.54</b>	<b>4.30</b>	<b>32504</b>	<b>0.002</b>	<b>-1.80</b>	<b>4.93</b>	<b>-0.27</b>	<b>4.46</b>	<b>19630</b>	<b>0.13</b>

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; F : valeur de F de l'anova ; U: Valeur U du test de Mann–Whitney–Wilcoxon ; p : valeur de p du modèle ; EDM : épisode dépressif majeur ; m : moyenne ; ds : déviation standard ; SDQ : Questionnaire Strength and Difficulties ; LEQ : Life Events Questionnaire ; NEO FFI: NEO Five-Factor Inventory; SURPS : Substance Use Risk Profile Scale..

## II-A-2) Volumétrie cérébrale globale

A T1, les adolescents sDep présentait un volume global moyen de substance blanche plus faible et un volume global moyen de LCR plus élevé (Table 8). On observait par ailleurs une tendance à un plus faible volume de substance grise chez les adolescents sDep. Les deux groupes ne différaient pas en ce qui concerne le volume total intracrânien. Enfin, aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble des volumes cérébraux globaux.

**Table 8:** Volumes globaux des adolescents sDep et témoins (N=580)

	sDep N=119		Témoins N=461		Test F(1,574)	P
	m	ds	m	ds		
Substance grise (cm <sup>3</sup> )	743.62	55.81	749.21	61.49	3.41	0.065
Substance blanche (cm <sup>3</sup> )	467.42	38.60	474.44	41.21	11.51	<0.001
Liquide céphalo-rachidien (cm <sup>3</sup> )	367.95	36.57	364.24	40.10	13.00	<0.001
Volume total intracrânien (cm <sup>3</sup> )	1579	111	1588	126	0.21	0.64

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; F : valeur de F de l'anova ; p : valeur de p du modèle ; m : moyenne ; ds : déviation standard.

## II-A-3) Morphométrie voxel-à-voxel

Comparativement aux témoins, les adolescents sDep avaient de plus petits volumes de substance grise au niveau du cortex préfrontal médian (CPFm), dans un cluster comprenant du CPF ventromédian gauche et du cortex cingulaire antérieur rostral droit ainsi qu'au niveau de la tête des noyaux caudés (gauche et droite) (Table 9, Figure 33).

Par ailleurs, les adolescents sDep avaient de plus petits volumes de substance blanche au niveau de partie antérieure de la capsule interne de façon bilatérale, du forceps mineur gauche et du cingulum droit (Table 9, Figure 33).

Aucune augmentation régionale de substance grise ni de substance blanche n'a été observée chez les adolescents sDep par rapport aux témoins.

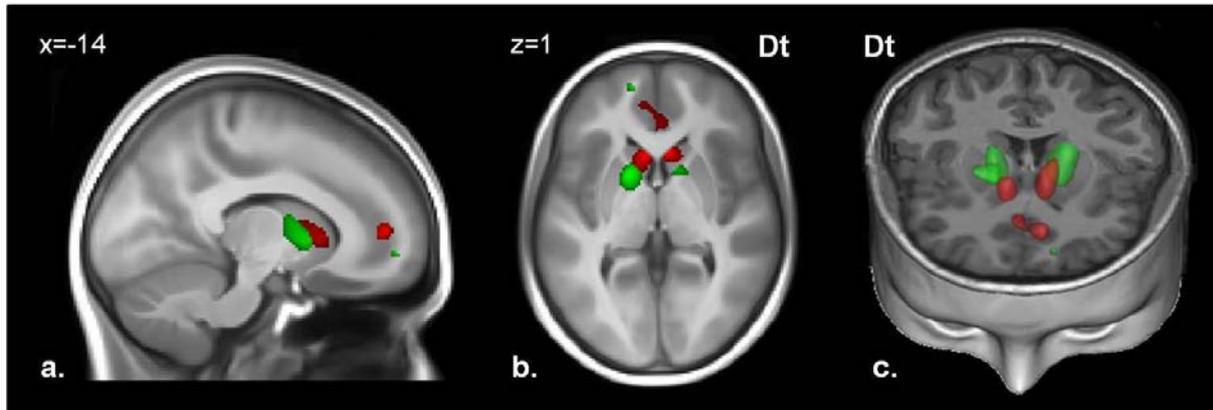
Aucune interaction sexe x groupe n'a été observée dans les analyses voxel à voxel.

**Table 9:** Comparaisons régionales de substance grise et de substance blanche chez 119 adolescents présentant une dépression sub-syndromique (sDep) versus 461 témoins (sens sDep < témoins)

Région cérébrale	Niveau du cluster			Niveau du voxel			T	
	AB	k	P	Coordonnées MNI				
				x	y	z		
<b>Substance grise</b>								
Tête caudé gauche	-	400	<b>0.001</b>	-6	18	3	<b>0.001</b>	5.37
Tête caudé droit	-	234	<b>0.004</b>	6	20	3	<b>0.001</b>	5.35
CPFvm gauche	10	369	<b>0.002</b>	-12	50	6	<b>0.001</b>	5.24
CCA rostral droit	24/32			3	36	0	<b>0.018</b>	4.63
<b>Substance blanche</b>								
Forceps minor gauche	-	69	<b>0.019</b>	-14	57	-2	<b>0.001</b>	5.09
Capsule interne gauche	-	1288	<b>≤0.001</b>	-16	6	3	<b>0.001</b>	5.06
Capsule interne droite	-	462	<b>0.002</b>	12	10	-2	<b>0.006</b>	4.69
Cingulum droit	-	191	<b>0.008</b>	12	32	25	<b>0.007</b>	4.68

p<0.05 corrigé pour les comparaisons multiples (Family-Wise Error). Taille de cluster > 50 voxels k= taille des clusters en nombre de voxels (3.375 mm<sup>3</sup> par voxel) AB= Aires de Brodmann; MNI= Montreal Neurologic Institute, coordonnées en mm; CPFvm = Cortex Préfrontal ventromédian; CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

**Figure 33:** Comparaisons régionales (témoins > sDep) de substance grise (rouge) et de substance blanche (vert) chez 119 adolescents sDep versus 461 adolescents témoins



Cartes de t superposées à l'image T1 moyenne des adolescents de la base de données IMAGEN.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples (Family-Wise Error). a. Coupe sagittale ; b. Coupe axiale ; c. Représentation tridimensionnelle. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI (Montreal Neurologic Institute). Dt : Droite.

## II-B) Analyses post-hoc

### II-B-1) Corrélation avec les scores d'événements de vie

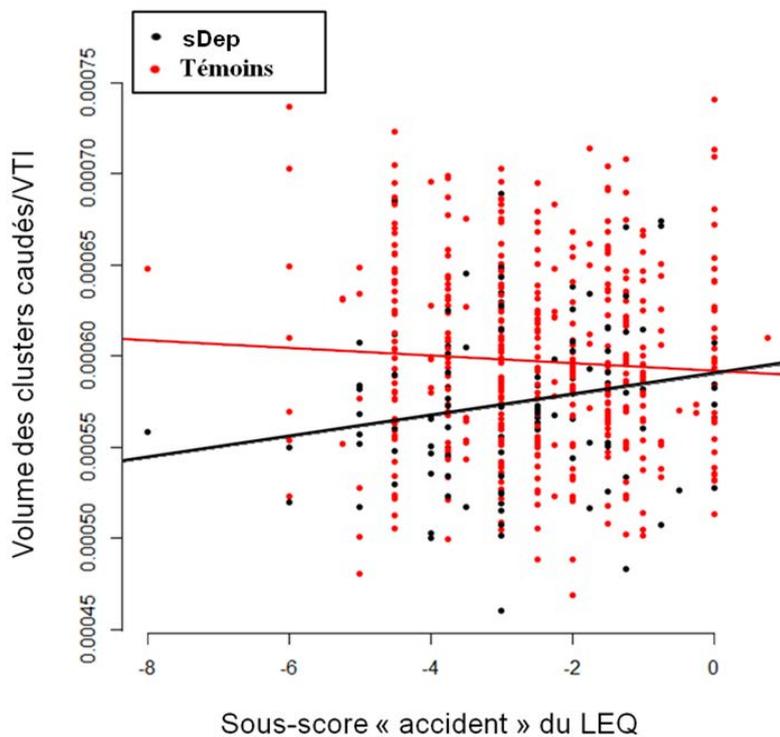
Concernant le score total d'événements de vie, aucun effet d'interaction groupe x sous-score total LEQ ni d'effet principal du score total LEQ n'a été mis en évidence, que ce soit pour le cluster des caudés ou le cluster du CPFm.

En revanche, l'analyse de régression pas à pas entre le volume des clusters des têtes des noyaux caudés et les sous-scores du LEQ a permis d'obtenir un modèle optimal comprenant le sexe, le type d'imageur, le groupe et l'interaction groupe x sous-score «accident» (AIC=1631.5, D2=0.071) en comparaison avec le modèle complet initial (AIC=1618.1, D2=0.097). L'analyse post-hoc retrouve une interaction significative groupe x sous-score «accident» avec une régression négative entre le volume de la tête des caudés et le sous-score «accident» dans le groupe sDep ( $\beta = -6.03 \times 10^{-4}$  %/point,  $t = 2.28$ ,  $p = 0.023$ ) mais pas dans le groupe témoin ( $\beta = 8.58 \times 10^{-5}$  %/point,  $t = 0.60$ ,  $p = 0.54$ ; Figure 34). L'analyse de régression pas à pas entre le volume du cluster CPFvm/ACC rostral et

les sous-scores du LEQ n'a retrouvé aucune interaction groupe x sous-score du LEQ dans le modèle optimal.

Aucune interaction groupe x sexe x score du LEQ n'était significative.

**Figure 34:** Représentation graphique de l'interaction de groupe x sous-score «accident» sur le volume relatif des clusters des têtes des noyaux caudés.



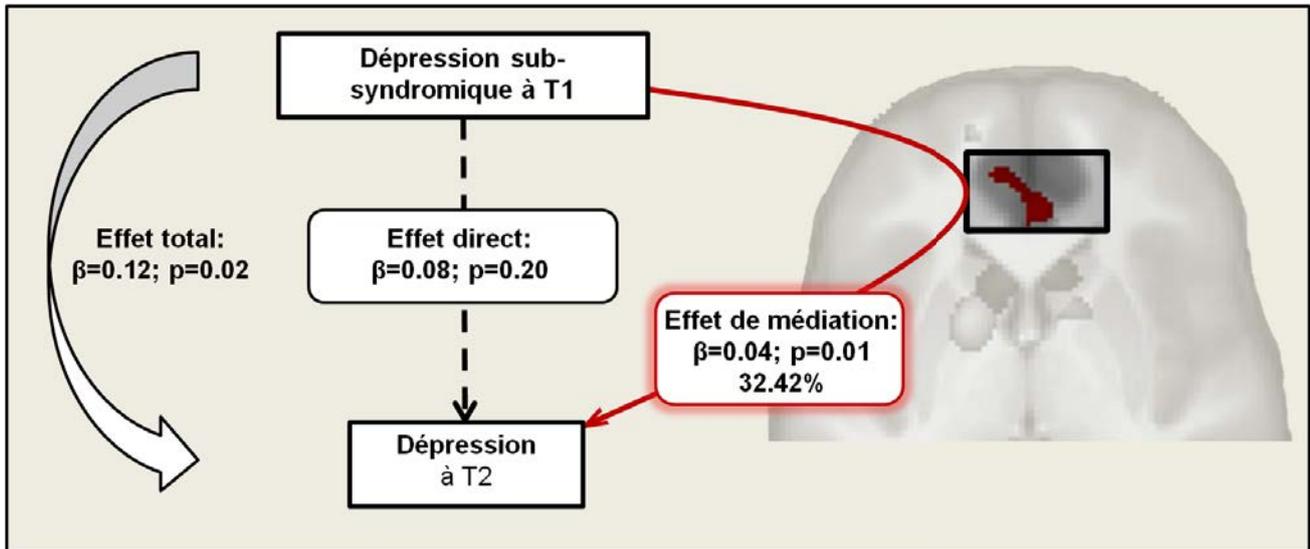
Les droites noires et rouges représentent les droites de régressions des adolescents sDep ( $\beta = -6.03 \times 10^{-4}$  %/point,  $t = 2.28$ ,  $p = 0.02$ ) et témoins ( $\beta = 8.58 \times 10^{-5}$  %/point,  $t = 0.60$ ,  $p = 0.54$ ) respectivement.

## II-B-2) Analyses de médiation causale

L'interaction groupe x sexe sur la survenue d'une dépression (score ADRS  $\geq 6$ ) à T2 étant significative (voir II-A-1), des analyses de médiation causale modérées par le sexe ont été réalisées. Ces analyses ont montré qu'un plus petit volume de CPFm expliquait 32.42% de la relation positive entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression (score ADRS  $\geq 6$ ) à T2 chez les filles ( $p = 0.01$ ) (Figure 35; Table 10). Aucun effet de médiation du volume de CPFm n'était observé chez les garçons ( $p = 0.87$ ). Aucun effet de médiation n'a

été observé chez les filles ou chez les garçons en ce qui concerne les volumes des têtes des noyaux caudés ainsi que les volumes des clusters de substance blanche.

**Figure 35:** Médiation de la relation positive entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression (i.e. score ADRS  $\geq 6$ ) à T2 chez les filles par le volume du cluster CPFm



$\beta$  : estimation de la taille de l'effet ;  $p$  : valeur de  $p$ .

**Table 10.** Analyse de médiation causale modérée dans laquelle le volume du cluster CPFm est médiateur de la relation entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression (i.e. score ADRS  $\geq 6$ ) à T2.

### Filles

Type d'effet	$\beta$	IC 95%	p
<b>Variable médiatrice: volume du cluster CPFm</b>			
<b>Effet de médiation</b> (sDep à T1 – cluster – dépression à T2)	0.041	[0.008; 0.087]	<b>0.01</b>
<b>Effet direct</b> (sDep à T1 – dépression à T2)	0.084	[-0.016; 0.182]	0.20
<b>Effet total</b>	0.125	[0.025; 0.232]	<b>0.02</b>
<b>Proportion liée à la médiation</b>	0.324	[0.069; 1.477]	

### Garçons

Type d'effet	$\beta$	IC 95%	p
<b>Variable médiatrice: volume du cluster CPFm</b>			
<b>Effet de médiation</b> (sDep à T1 – cluster – dépression à T2)	$2.32 \cdot 10^{-4}$	[-0.017; 0.019]	0.87
<b>Effet direct</b> (sDep à T1 – dépression à T2)	0.271	[0.129; 0.456]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Effet total</b>	0.271	[0.129; 0.459]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Proportion liée à la médiation</b>	$2.79 \cdot 10^{-4}$	[-0.095; 0.082]	

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; ADRS : Adolescent Depression Rating Scale;  $\beta$ : estimation de la taille de l'effet ; IC 95%: intervalle de confiance à 95%; CPFm: Cortex Préfrontal médian.

### **III- Etude des données de neuro-imagerie micro-structurale**

#### **III-A) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques**

Comme pour l'étude précédente, des critères d'exclusion supplémentaires ont été utilisés afin de prendre en compte les comorbidités des adolescents ainsi que la qualité de l'imagerie. La prévalence de la dépression sub-syndromique différait en fonction des centres (Annexe 12). Les comparaisons de groupe des caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 et à T2 sont présentées Table 11.

A T1, la prévalence de la dépression sub-syndromique différait en fonction des centres. L'âge, le statut pubertaire, la latéralité et les antécédents parentaux de dépression des 2 groupes ne différaient pas. Les adolescents sDep avaient des scores d'impact SDQ plus élevés, leur score LEQ d'évènements de vie était plus bas, correspondant à plus d'évènements de vie vécus négativement. Leurs scores NEO-FFI de neuroticisme et SURPS de pensées négatives, de sensibilité à l'anxiété et d'impulsivité étaient plus élevés tandis que leurs scores NEO-FFI d'agréabilité et d'extraversion étaient plus bas.

A T1, aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble des variables socio-démographiques et cliniques excepté en ce qui concerne le score d'impact SDQ ( $F(1,420)=8.54$ ;  $p=0.004$ ). En effet, la différence entre les 2 groupes (sDep et témoins) était plus marquée chez les garçons (moyenne= $1.74 \pm -2.21$  chez les garçons sDep versus  $0.12 \pm -0.51$  chez les garçons témoins;  $t=4.24$ ;  $p<0.001$ ) que chez les filles (moyenne= $1.03 \pm 1.69$  chez les filles sDep versus  $0.14 \pm 0.68$  chez les filles témoins;  $t=4.06$ ;  $p<0.001$ ).

A T2, les différences entre les 2 groupes étaient semblables à celles observées à T1 excepté en ce qui concerne le score SURPS de sensibilité à l'anxiété, celui-ci ne différait pas entre les 2 groupes. Par ailleurs, à T2, les adolescents sDep à T1 présentaient plus souvent une dépression clinique ou sub-syndromique à T2 (selon les mêmes critères issus du DAWBA qu'à T1), ainsi que plus d'antécédents de passage à l'acte auto-agressifs depuis leurs 14 ans.

**Table 11:** Caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 et T2 des adolescents sDep et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie micro-structurale

Caractéristiques	T1						T2					
	sDep		Témoins		Test	p	sDep		Témoins		Test	p
	N=96		N=336				n=81		n=284			
	N	%	N	%	$\chi^2(1, N=432)$		N	%	N	%	$\chi^2(1, N=365)$	
<b>Sexe (filles)</b>	62	64.58	217	64.58	0.00	1	52	64.20	182	64.08	0.00	1
<b>Latéralité (droitiers)</b>	80	83.33	298	88.69	1.50	0.22	67	82.72	253	89.08	1.81	0.18
<b>Antécédents parentaux d'EDM</b>	8	8.33	24	7.14	0.03	0.86	6	7.41	19	6.69	0.00	0.98
<b>Dépression sub-syndromique à T2</b>	–	–	–	–	–	–	22	27.16	29	10.21	13.69	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dépression à T2</b>	–	–	–	–	–	–	8	9.88	7	2.46	7.01	<b>0.008</b>
<b>Geste auto-agressif depuis T1</b>	–	–	–	–	–	–	24	29.63	24	8.51	22.65	<b>&lt;0.001</b>
	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>sd</b>	<b>F(1,422)</b>		<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>F(1,355)</b>	
<b>Age (années)</b>	14.47	0.38	14.41	0.40	2.26	0.13	16.47	0.49	16.43	0.52	0.42	0.52
	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>sd</b>	<b>F(1,421)</b>		<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>F(1,354)</b>	
<b>Statut pubertaire (score 0-4)</b>	3.03	0.52	2.95	0.54	0.90	0.34	3.45	0.40	3.41	0.40	0.34	0.56
<b>Score d'impact du SDQ (0-10)</b>	1.28	1.91	0.13	0.62	75.18	<b>&lt;0.001</b>	1.09	1.78	0.33	0.95	20.48	<b>&lt;0.001</b>

	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>U</b>		<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>m</b>	<b>ds</b>	<b>U</b>	
<b>NEO-FFI</b>												
Neuroticisme (0-48)	29.11	7.46	20.97	6.76	6802	<b>&lt;0.001</b>	27.16	6.42	20.67	7.28	5483	<b>&lt;0.001</b>
Extraversion (0-48)	27.83	6.68	30.75	5.30	19924	<b>&lt;0.001</b>	27.58	6.33	30.26	5.59	13961	<b>&lt;0.001</b>
Ouverture (0-48)	26.47	6.55	26.30	5.57	16070	0.96	28.21	6.47	27.46	6.03	10610	0.47
Agréabilité (0-48)	26.44	5.67	30.91	5.07	23380	<b>&lt;0.001</b>	27.31	5.11	31.03	5.55	15633	<b>&lt;0.001</b>
Caractère consciencieux (0-48)	26.57	7.35	29.19	6.45	19572	<b>0.001</b>	26.73	7.62	29.65	6.79	13635	<b>0.003</b>
<b>SURPS</b>												
Pensées négatives (0-28)	14.89	3.93	12.42	2.54	10079	<b>&lt;0.001</b>	14.18	3.98	12.44	3.06	8174	<b>&lt;0.001</b>
Sensibilité à l'anxiété (0-20)	11.86	2.43	11.05	2.24	13320	<b>0.009</b>	11.35	2.53	10.95	2.38	9920	0.14
Impulsivité (0-20)	13.04	2.37	11.42	2.01	9924	<b>&lt;0.001</b>	12.03	2.06	10.95	2.11	7815	<b>&lt;0.001</b>
Recherche de sensations (0-20)	16.21	3.03	15.58	3.13	14362	0.10	13.83	2.61	13.80	2.80	11306	0.82
<b>Score total LEQ (-81 à +81)</b>	<b>-1.90</b>	<b>4.75</b>	<b>-0.23</b>	<b>4.44</b>	<b>19319</b>	<b>0.003</b>	<b>0.61</b>	<b>2.11</b>	<b>2.11</b>	<b>4.33</b>	<b>12526</b>	<b>0.045</b>

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; F : valeur de F de l'anova ; U: Valeur U du test de Mann–Whitney–Wilcoxon ; p : valeur de p du modèle ; EDM : épisode dépressif majeur ; m : moyenne ; ds : déviation standard ; SDQ : Questionnaire Strength and Difficulties ; LEQ : Life Events Questionnaire ; NEO FFI: NEO Five-Factor Inventory; SURPS : Substance Use Risk Profile Scale.

A T1 et à T2, aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble des variables socio-démographiques et cliniques.

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 ne différaient pas entre les participants à T2 et les adolescents perdus de vue.

### III-B) Analyses TBSS

#### III-B-1) Mesures globales des paramètres de diffusion

A T1, les adolescents sDep présentaient des valeurs globales de FA plus basses et de RD plus hautes que les témoins (Table 12). Les deux groupes ne différaient pas en ce qui concerne les valeurs globales de MD et AD. Enfin, aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble des mesures globales des paramètres de diffusion.

**Table 12:** Mesures globales des paramètres de diffusion des adolescents sDep et témoins

	sDep		Témoins		Test	p
	N=96		N=336			
	m	ds	m	ds	F(1,425)	
Valeurs de FA globales	0.447	0.017	0.450	0.02	3.96	<b>0.047</b>
Valeurs de MD globales ( $\times 10^{-4}$ )	7.35	0.24	7.26	0.20	2.38	0.12
Valeurs de AD globales ( $\times 10^{-3}$ )	1.13	0.34	1.12	0.29	0.28	0.60
Valeurs de RD globales ( $\times 10^{-4}$ )	5.40	0.23	5.31	0.22	3.89	<b>0.049</b>

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ; F : valeur de F de l'anova; p : valeur de p du modèle ; m : moyenne ; ds : déviation standard

### III-B-2) Comparaisons de groupes voxel-à-voxel

Comparativement aux témoins, les adolescents sDep avaient des valeurs de FA plus basses dans la partie antérieure du corps et le genou du corps calleux (taille du cluster :  $k=234$ ; coordonnées MNI au pic voxel :  $x=14, y=30, z=15$ ) (Table 13, Figure 36). La baisse de FA dans cette région était associée à des valeurs plus grandes de RD, sans modification de l'AD.

En ce qui concerne la MD, aucune différence de groupe n'était observée au seuil statistique de  $p<0.05$  corrigé (FWE-TFCE) pour les comparaisons multiples.

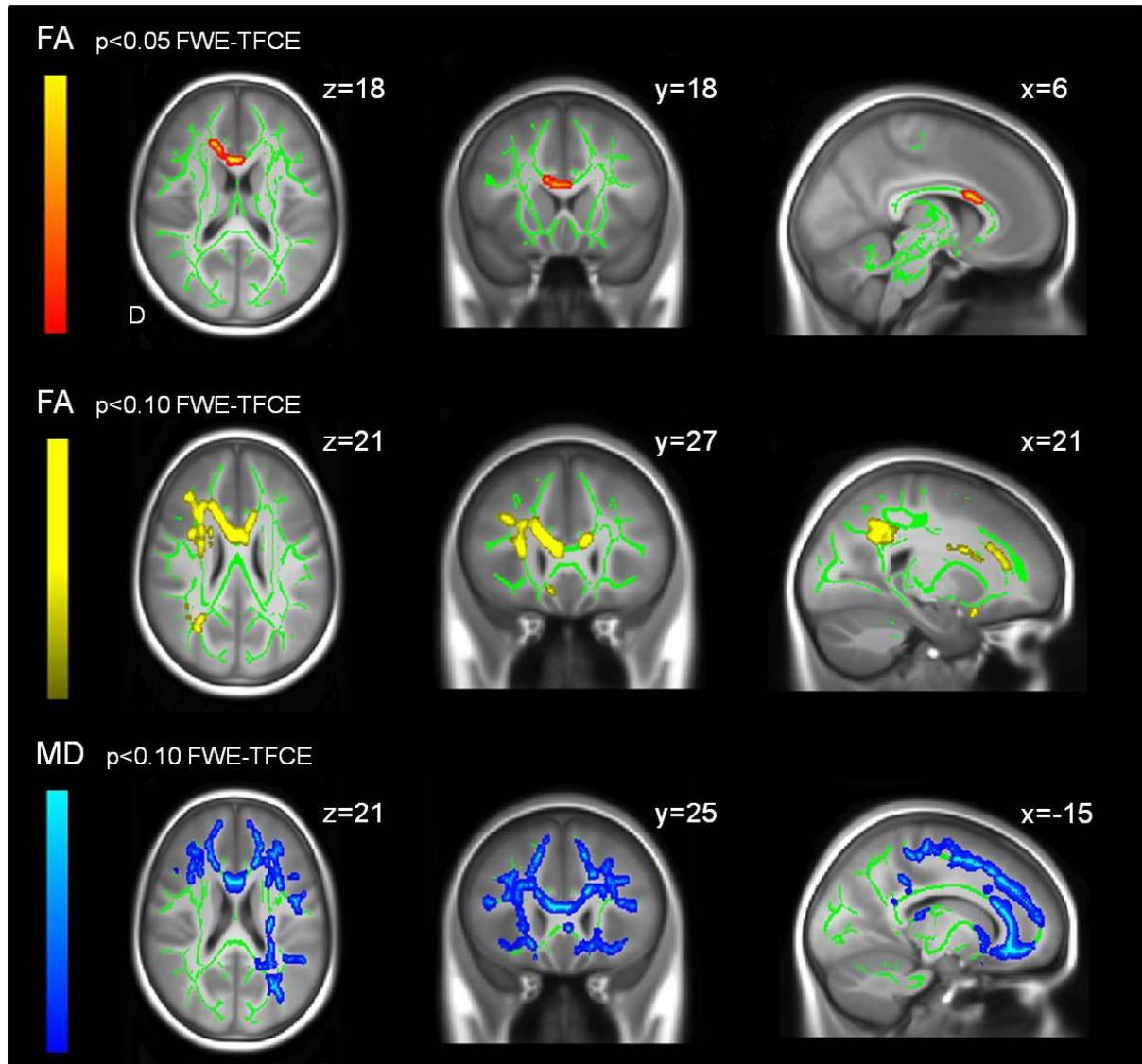
Cependant, dans une analyse exploratoire utilisant un seuil statistique moins strict ( $p<0.10$  FWE-TFCE), on observait que les adolescents sDep avaient des valeurs de MD plus élevées dans de nombreux faisceaux (radiations thalamiques antérieures, forceps mineur, faisceaux longitudinal supérieur et inférieur, faisceau fronto-occipital, tractus cortico-spinal, faisceau unciné et cingulum, Table 13), répartis en 4 clusters :

- cluster 1: 14785 voxels, coordonnées MNI au pic à  $x=-43, y=-25, z=-10$ ;
- cluster 2: 4722 voxels, coordonnées MNI au pic à  $x=24, y=35, z=-4$ ;
- cluster 3: 202 voxels, coordonnées MNI au pic à  $x=16, y=14, z=50$ ;
- cluster 4: 90 voxels, coordonnées MNI au pic à  $x=-45, y=-55, z=4$ .

A ce seuil statistique, les adolescents sDep présentaient également des valeurs de FA plus basses dans ces mêmes faisceaux (Table 13).

Aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble des analyses TBSS voxel-à-voxel.

**Figure 36:** Comparaisons des valeurs de FA (témoins > sDep) et de MD (sDep > témoins) chez 96 adolescents sDep versus 336 adolescents témoins



Cartes de p superposées à l'image T1 moyenne des adolescents de la base de données IMAGEN en coupes axiale, coronale et sagittale.

Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI (Montreal Neurologic Institute). Le vert indique le squelette de substance blanche. Les résultats de FA et de MD sont présentés à l'aide du script "tbss\_fill" qui permet une meilleure visualisation des différences inter-groupes.

FWE, correction FWE (Family-Wise Error) pour les comparaisons multiples avec l'option threshold-free cluster enhancement (TFCE); D, Droite.

**Table 13:** Différences de fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne entre adolescents sDep et témoins issues de l'analyse TBSS voxel-à-voxel

Faisceaux de substance blanche	Baisse de FA		Elévation de MD		Régions de substance blanche
	chez les sDep		chez les sDep		
Atlas JHU white-matter tractography	Probabilités moyennes <sup>1</sup>		Probabilités moyennes <sup>1</sup>		Atlas JHU ICBM-DTI-81-White-Matter Labels
		Voxels (%) <sup>2</sup>		Voxels (%) <sup>2</sup>	
Radiations thalamiques antérieures G	0.001	0.03	1.25	14.59	Corona radiata antérieure G, Corona radiata supérieure G
Radiations thalamiques antérieures D†††	0.84	13.38	0.91	8.53	Corona radiata antérieure D
Tractus cortico-spinal G	0.005	0.18	0.93	4.50	Capsule interne postérieure G, Corona radiata supérieure G
Tractus cortico-spinal D	0.03	0.64	–	–	
Cingulum (gyrus cingulaire) G	0.58	6.85	0.34	5.91	Corona radiata antérieure G, Genou du corps calleux
Cingulum (gyrus cingulaire) D	0.08	2.52	0.02	0.68	Corona radiata antérieure D, Genou du corps calleux
Cingulum (hippocampe) G	0.008	0.29	0.001	0.03	
Cingulum (hippocampe) D	0.05	1.61	–	–	
Forceps majeur	0.16	2.87	0.06	1.15	
Forceps mineur †††	9.46	24.33	6.29	18.52	Genou et tronc du corps calleux †, Corona radiata antérieure
Faisceau fronto-occipital inférieur G	–	–	2.43	19.47	Partie rétro-lenticulaire de la capsule interne G
Faisceau fronto-occipital inférieur D	1.76	18.65	1.32	9.98	
Faisceau longitudinal inférieur G	–	–	2.33	13.11	

Faisceau longitudinal inférieur D	0.34	6.47	–	–	
Faisceau longitudinal supérieur G	0.004	0.12	3.22	24.78	Tronc du corps calleux
Faisceau longitudinal supérieur D	2.46	22.51	0.03	0.89	Tronc du corps calleux
Faisceau unciné G	–	–	0.96	10.76	
Faisceau unciné D	0.03	0.79	0.33	4.97	
Faisceau longitudinal supérieur (temporal) G	0.004	0.12	1.42	16.00	Tronc du corps calleux
Faisceau longitudinal supérieur (temporal) D	1.06	9.13	0.01	0.33	Tronc du corps calleux

---

Seuil statistique à  $p < 0.10$ , corrigé pour les comparaisons multiples (FWE) sur les clusters identifiés grâce à la méthode « threshold-free cluster enhancement » (TFCE).

††† Régions où des différences de FA (sDep<témoins) sont observées au seuil statistique de  $p < 0.05$  corrigé.

TBSS, Tract-Based Spatial Statistic; sDep, sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique; FA : fraction d'anisotropie ; MD, diffusivité moyenne; G, Gauche; D, Droit.

<sup>1</sup> Probabilité moyenne que le faisceau considéré soit présent dans le masque de résultats (issu de l'application "atlasquery" du logiciel FSL)

<sup>2</sup> Pourcentage de voxels du faisceau considéré dans le masque de résultats

### III-C) Tractographie probabiliste

#### III-C-1) Première analyse de tractographie

Le cluster identifié précédemment dans l'analyse TBSS, situé au niveau de la partie antérieure du corps calleux, a été utilisé comme masque de départ pour la première analyse de tractographie. Nous avons observé un nombre important de projections (>1000) atteignant le cortex cingulaire antérieur, (Aires de Brodmann (AB) 24, 25, 32, 33) et paracingulaire (AB 24' et 32' correspondant à la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur), le gyrus frontal moyen (AB 9, 10, 46), le pôle frontal (AB 9, 10, 11, 12) et le gyrus frontal supérieur (BA 4, 6, 8).

Le nombre de projections dans les faisceaux atteignant ces régions ne différait pas entre les 2 groupes (Table 14).

Les adolescents sDep avaient des valeurs de FA plus basses, et des valeurs de MD plus élevées que les témoins dans les faisceaux allant du cluster de corps calleux antérieur vers le cortex cingulaire antérieur (forceps mineur, cingulum, radiations thalamiques antérieures, faisceau longitudinal supérieur et fronto-occipital inférieur) (Table 14). Ces valeurs plus basses de FA étaient associées à des valeurs plus élevées de RD ( $5.66 \times 10^{-4} \pm 4.16 \times 10^{-5}$ ;  $5.85 \times 10^{-4} \pm 4.87 \times 10^{-5}$  chez les adolescents témoins et sub-déprimés respectivement;  $F(1,420)=10.93$ ;  $p=0.001$ ) sans modification de l'AD ( $1.22 \times 10^{-3} \pm 5.16 \times 10^{-5}$ ;  $1.24 \times 10^{-3} \pm 5.73 \times 10^{-5}$  chez les adolescents témoins et sub-déprimés respectivement;  $F(1,420)=1.58$ ;  $p=0.21$ ).

Nous n'avons pas observé de différence de FA ou MD dans les faisceaux rejoignant le cortex paracingulaire, le gyrus frontal moyen, le pôle frontal ni le gyrus frontal supérieur.

Aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble de ces analyses de tractographie.

**Table 14:** Résultats des analyses de tractographie probabiliste chez les adolescents sDep comparés aux témoins.

	sDep		Témoins		Test		sDep		Témoins		Test		sDep		Témoins		Test		
	n=96		n=336				n=96		n=336				n=96		n=336				
	Nombre de projections						Fraction d'anisotropie						Diffusivité moyenne ( $\times 10^{-4}$ )						
	m	ds	m	ds	F(1,420)	p <sub>c</sub>	m	ds	m	ds	F(1,420)	p <sub>c</sub>	m	ds	m	ds	F(1,420)	p <sub>c</sub>	
<b>Première analyse de tractographie partant de la région antérieure du corps calleux</b>																			
<b>Région cible</b>																			
CCA	1695	526	1719	671	0.03	>0.99	0.45	0.03	0.46	0.03	8.85	<b>0.03</b>	8.04	0.46	7.85	0.36	8.56	<b>0.04</b>	
Paracingulaire	1214	638	1226	695	0.97	>0.99	0.47	0.03	0.47	0.03	1.68	>0.99	7.95	0.46	7.77	0.36	6.68	0.10	
Frontal moyen	2843	848	2863	852	0.66	>0.99	0.41	0.03	0.42	0.04	4.05	0.45	7.94	0.41	7.78	0.33	5.64	0.18	
Pôle frontal	2566	441	2580	504	0.09	>0.99	0.39	0.03	0.40	0.03	3.63	0.57	8.16	0.48	7.97	0.38	6.48	0.11	
Frontal supérieur	3272	660	3276	655	1.02	>0.99	0.41	0.02	0.41	0.03	1.42	>0.99	8.11	0.45	7.94	0.36	4.16	0.42	
<b>Second analyse de tractographie portant sur le faisceau unciné et le cingulum</b>																			
Cingulum D	19284	15187	14637	11804	6.58	<b>0.04</b>	0.35	0.03	0.36	0.04	9.17	<b>0.01</b>	8.16	0.54	7.98	0.49	3.56	0.24	
Cingulum G	19824	14641	17510	11854	1.02	>0.99	0.37	0.04	0.38	0.04	5.21	0.09	8.25	0.53	8.09	0.46	2.39	0.49	
Unciné D	22377	15118	20111	12774	0.02	>0.99	0.40	0.04	0.40	0.04	0.04	>0.99	7.85	0.40	7.77	0.31	0.86	>0.99	
Unciné G	17550	12637	15710	10673	0.02	>0.99	0.40	0.05	0.40	0.05	0.71	>0.99	8.01	0.47	7.88	0.35	0.09	>0.99	

sDep, adolescents présentant une dépression sub-syndromique; m, moyenne ; ds, déviation standard; F, valeur de F de l'anova, p<sub>c</sub>, valeurs de p corrigées pour les comparaisons multiples; D, Droite; G, Gauche ; CCA, Cortex Cingulaire Antérieur.

### **III-C-2) Seconde analyse de tractographie**

Les analyses de tractographie concernant des faisceaux identifiés a priori ont montré que les adolescents sDep avaient un nombre de projections plus important et des valeurs de FA plus basses que les témoins dans le cingulum droit. Il n'y avait en revanche pas de différence de MD entre les deux groupes (Table 14). Ces valeurs plus basses de FA étaient associées à des valeurs plus élevées de RD dans le cingulum droit ( $6.40 \times 10^{-4} \pm 4.78 \times 10^{-5}$ ;  $6.60 \times 10^{-4} \pm 5.43 \times 10^{-5}$  chez les adolescents témoins et sub-déprimés respectivement;  $F(1,420)=7.29$ ;  $p=0.007$ ) sans modification de l'AD ( $1.12 \times 10^{-3} \pm 6.42 \times 10^{-5}$ ;  $1.13 \times 10^{-3} \pm 6.72 \times 10^{-5}$  chez les adolescents témoins et sub-déprimés respectivement;  $F(1,420)=0.02$ ;  $p=0.88$ ). Aucune différence de groupe n'a été observée en ce qui concerne le cingulum gauche, ni le faisceau unciné (droit ou gauche).

Aucune interaction sexe x groupe n'était significative pour l'ensemble de ces analyses de tractographie.

### **III-D) Analyses post-hoc**

#### **III-D-1) Corrélation avec les scores d'événements de vie**

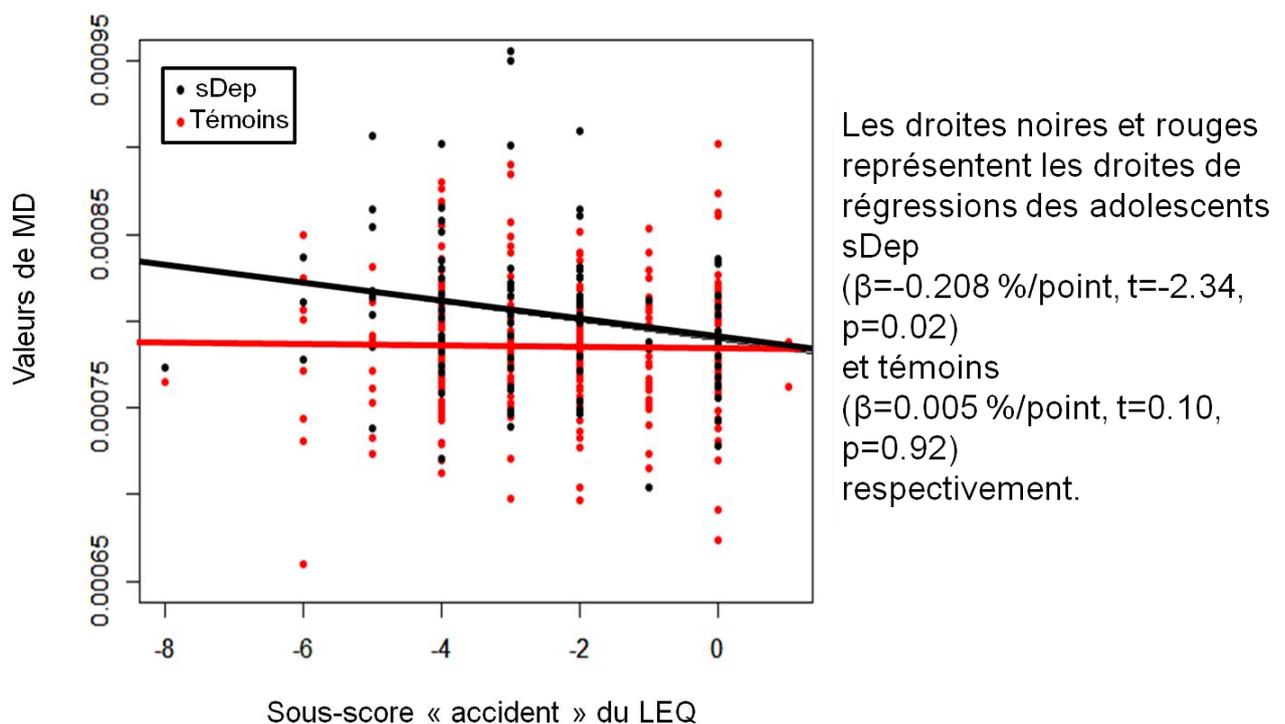
Nous avons utilisé comme variables d'intérêt les valeurs de FA et de MD obtenues dans les analyses précédentes, pour lesquelles la différence de groupe était significative, à savoir : les valeurs de FA dans la partie antérieure du corps calleux, les valeurs de FA et les valeurs de MD dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur, et les valeurs de FA du cingulum droit. Concernant le score total d'événements de vie, l'interaction groupe x score total LEQ s'est révélée significative dans l'analyse portant sur les valeurs de MD dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur ( $F(1,423)=3.84$ ;  $p=0.049$ ). Chez les adolescents sub-déprimés, on observe ainsi une tendance à la régression négative entre le score total LEQ et les valeurs de MD ( $\beta=-0.0002$  %/point;  $t=-1.72$ ;  $p=0.089$ ), correspondant à une tendance à des valeurs de MD plus élevées chez les

adolescents sub-déprimés ayant vécu plus d'événements de vie négatifs, qui n'est pas présente chez les témoins ( $\beta=10^{-5}$  %/point;  $t=0.60$ ;  $p=0.55$ ),

L'analyse de régression pas à pas entre ces valeurs de MD dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur et les sous-scores du LEQ a permis d'obtenir un modèle optimal comprenant l'âge, le type d'imageur, le groupe et l'interaction groupe x sous-score « accident » (AIC=1187.9, D2=0.152) en comparaison avec le modèle complet initial (AIC=1171.6 D2=0.171). L'analyse post-hoc retrouve une interaction significative groupe x sous-score « accident » avec une régression négative entre les valeurs de MD dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur et le sous-score « accident » dans le groupe sDep ( $\beta=-0.208$  %/point,  $t=-2.34$ ,  $p=0.019$ ) mais pas dans le groupe témoin ( $\beta=0.005$  %/point,  $t=0.10$ ,  $p=0.92$ ; Figure 37). L'analyse de régression pas à pas entre les valeurs de MD et les sous-scores du LEQ n'a retrouvé aucune interaction groupe x sous-score du LEQ dans le modèle optimal.

Aucune interaction groupe x sexe x score du LEQ n'était significative.

**Figure 37:** Représentation graphique de l'interaction de groupe x sous-score «accident» sur valeurs de MD dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur



### III-D-2) Analyses de médiation causale

L'interaction groupe x sexe sur la survenue d'une dépression à 16 ans étant non significative (voir III-A), une analyse de médiation causale simple a été réalisée. Nous avons utilisé comme variables médiatrices les valeurs de FA et de MD obtenues dans les analyses précédentes, pour lesquelles la différence de groupe était significative. Les analyses de médiation causale ont montré que les valeurs de FA dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur expliquaient 20.60% de la relation positive entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression clinique à T2 (Table 15, Figure 38). Aucun effet de médiation n'a été observé ni pour les valeurs de FA dans la partie antérieure du corps calleux ou dans le cingulum droit, ni pour les valeurs de MD dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur (Table 15).

**Table 15:** Analyse de médiation causale modérée dans laquelle les valeurs de FA/MD obtenues dans les analyses TBSS et de tractographie précédentes sont médiateurs de la relation entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression clinique à T2.

**Variable médiatrice:** Valeurs de FA dans les faisceaux connectant le corps calleux au CCA

Type d'effet	$\beta$	IC 95%	p
<b>Effet de médiation</b>			
(sDep à T1 - FA- dépression à T2)	0.018	[0.004; 0.044]	<b>0.01</b>
<b>Effet direct</b>			
(sDep à T1 - dépression à T2)	0.067	[-0.001; 0.162]	0.06
<b>Effet total</b>	0.085	[0.016; 0.184]	<b>0.01</b>
<b>Proportion liée à la médiation</b>	0.206	[0.042; 0.902]	

**Variable médiatrice:** Valeurs de MD dans les faisceaux connectant le corps calleux au CCA

Type d'effet	$\beta$	IC 95%	p
<b>Effet de médiation</b>			
(sDep à T1 - MD - dépression à T2)	0.010	[0.000; 0.027]	0.06
<b>Effet direct</b>			
(sDep à T1 - dépression à T2)	0.073	[0.008; 0.016]	<b>0.02</b>
<b>Effet total</b>	0.083	[0.016; 0.177]	<b>0.01</b>
<b>Proportion liée à la médiation</b>	0.017	[-0.002; 0.512]	

**Variable médiatrice:** Valeurs de FA dans la partie antérieure du corps calleux (résultats TBSS)

Type d'effet	$\beta$	IC 95%	p
<b>Effet de médiation</b>			
(sDep à T1 - FA- dépression à T2)	0.008	[-0.009; 0.029]	0.34
<b>Effet direct</b>			
(sDep à T1 - dépression à T2)	0.076	[0.009; 0.168]	<b>0.02</b>
<b>Effet total</b>	0.084	[0.016; 0.175]	<b>0.01</b>
<b>Proportion liée à la médiation</b>	0.094	[-0.140; 0.506]	

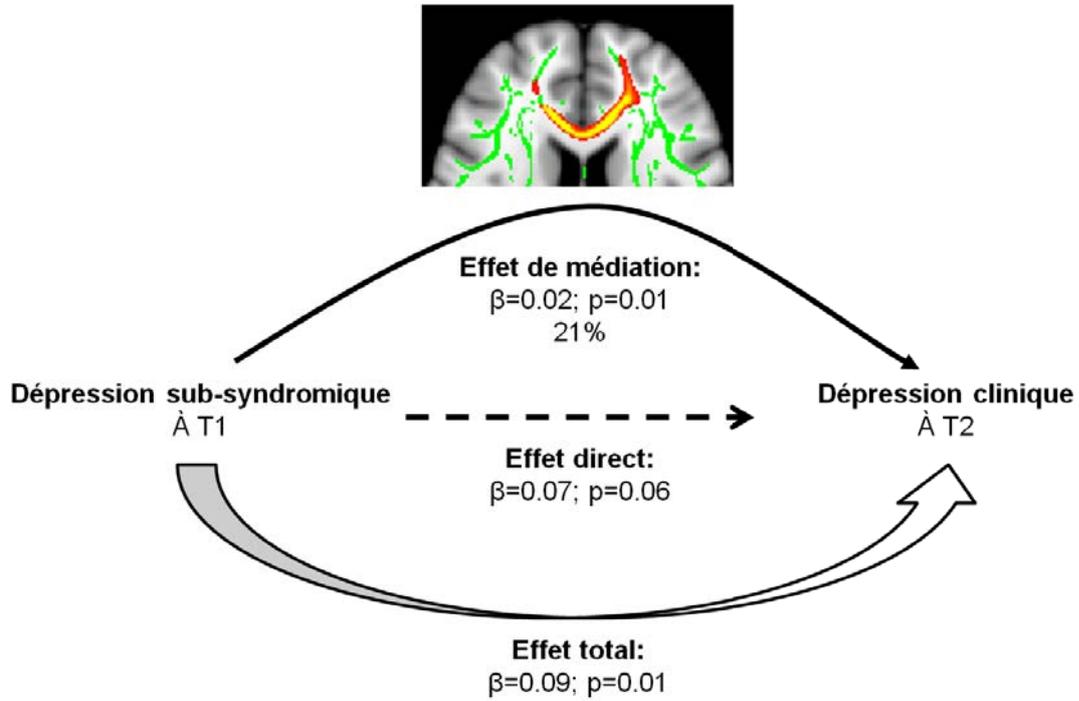
**Variable médiatrice:** Valeurs de FA dans le cingulum droit

Type d'effet	$\beta$	IC 95%	p
<b>Effet de médiation</b>			
(sDep à 14ans - FA - dépression à 16 ans)	0.001	[-0.007; 0.113]	0.77
<b>Effet direct</b>			
(sDep à 14ans - dépression à 16 ans)	0.082	[0.016; 0.175]	<b>0.01</b>
<b>Effet total</b>	0.083	[0.016; 0.177]	<b>0.01</b>
<b>Proportion liée à la médiation</b>	0.007	[-0.111; 0.160]	

sDep : sous-groupe d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique ;  $\beta$ : estimation de la taille de l'effet ; IC 95%: intervalle de confiance à 95% ; p : valeur de p ; CCA, Cortex Cingulaire

Antérieur ; FA, fraction d'anisotropie ; MD : diffusivité moyenne ; TBSS, Tract-Based Spatial Statistic.

**Figure 38:** Médiation de la relation positive entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression à T2 par les valeurs de FA dans les faisceaux connectant le corps calleux au cortex cingulaire antérieur



$\beta$  : estimation de la taille de l'effet,  $p$  : valeur de  $p$

## Discussion

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence des particularités socio-démographiques, cliniques et d'imagerie structurale associées à la présence d'une dépression sub-syndromique chez l'adolescent. Nous discuterons dans un premier temps les aspects socio-démographiques et cliniques à T1 et T2, puis dans un second temps les aspects de neuro-imagerie.

### I) Aspects socio-démographiques et cliniques

#### I-A) Aspects socio-démographiques

*La prévalence* de la dépression sub-syndromique dans la cohorte IMAGEN (13.28%) est similaire aux données de la littérature chez l'adolescent de 14 ans, étant donné les critères utilisés (plus larges que ceux de la dépression mineure).

*Le centre* d'origine différait entre adolescents sub-déprimés et non déprimés allant de 6% (Mannheim) à 21% (Londres). Une forte proportion de filles à Londres et Hambourg pourrait expliquer en partie ces différences. En revanche, la proportion de filles est encore plus élevée à Mannheim où l'on observe moins de dépression sub-syndromique. Une autre étude européenne (SEYLE) portant sur l'adolescent a observé également des différences de prévalence entre centres en ce qui concerne la dépression et la dépression sub-syndromique (données non publiées, présentées au Congrès European Psychiatric Association, 2013). Un recrutement différent en fonction des centres (notamment en termes de niveau socio-économique de la population) pourrait également expliquer en partie ces différences (González-Tejera et al. 2005). Ainsi, le recrutement a été réalisé dans des banlieues plutôt favorisées à Paris, et plutôt défavorisées à Londres.

*Le chômage des parents* n'était pas plus fréquent dans l'un des groupes, allant dans le sens de la littérature.

*L'âge* ne différait pas entre les trois groupes. Du fait que les adolescents de la cohorte ont été recrutés approximativement au même âge, en classe de 4<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> de collèges de l'enseignement général, ce résultat n'apporte que peu d'information.

*Le sexe féminin* est plus fréquemment représenté chez les adolescents sub-déprimés et déprimés comparativement aux non déprimés, confirmant les données de la littérature.

*Le stade pubertaire* est plus avancé chez les adolescents sub-déprimés que chez les adolescents non déprimés. Cette différence persiste lorsque le stade pubertaire est centré par sexe (ce qui permet de prendre en compte plus particulièrement la différence de sexe observée entre les deux groupes,  $F=6.18$  ;  $p=0.002$ ). Cette observation concorde avec les données de la littérature: en effet, la prévalence des symptômes dépressifs augmente de façon importante au moment de la puberté (Angold et al. 1998; Hayward et al. 1999; Wichstrøm 1999; Thapar et al. 2012). C'est également la période au cours de laquelle le sexe ratio se modifie: si les symptômes dépressifs de l'enfant sont peu fréquents et affectent autant filles et garçons, les filles sont plus concernées à partir de la puberté (Thapar et al. 2012). De nombreuses études ont ainsi montré qu'une puberté plus précoce favorise l'émergence de symptômes dépressifs (Kaltiala-Heino et al. 2003; Negri et al. 2008; Conley & Rudolph 2009; Hamilton et al. 2014). Lorsque l'âge et le statut pubertaire sont pris en compte de façon simultanée chez l'adolescent, l'effet de l'âge sur l'augmentation des symptômes dépressifs disparaît tandis que l'effet du statut pubertaire persiste (Angold et al. 1998; Conley & Rudolph 2009). Cet effet du statut pubertaire sur la survenue de symptômes dépressifs est en grande partie expliqué par les changements hormonaux qui le sous-tendent. Ainsi, une étude chez l'adolescente a montré que l'association stade pubertaire-dépression était expliquée par des mesures hormonales, notamment d'œstradiol (Angold et al. 1999). Cependant, les changements biologiques seuls ne conduisent pas systématiquement à la présence de symptômes dépressifs. Les changements corporels liés à la puberté interviennent également dans la survenue des symptômes dépressifs à l'adolescence. En effet, ceux-ci peuvent engendrer un stress lié au regard critique des pairs,

voire conduire à des situations de victimisation, vécus comme une expérience très négative et nécessitant une phase d'ajustement psycho-social (Negriff et al. 2008; Conley et al. 2012; Hamilton et al. 2014). Un effet combiné des facteurs biologiques et psycho-sociaux s'opère également. Ainsi, sous l'effet de l'augmentation des hormones sexuelles à la puberté, la maturation cérébrale s'intensifie, notamment dans les réseaux impliqués dans la régulation émotionnelle (Sowell et al. 1999; Gogtay et al. 2004; Peper et al. 2011; Eiland & Romeo 2013). Ces changements cérébraux sont par ailleurs modulés par l'effet du stress avec un effet qui pourrait différer en fonction du sexe. Chez le rat femelle, il a ainsi été montré que les taux d'œstradiol élevés amplifiaient la réponse au stress observée au niveau du CPFm dans les deux sexes (Shansky et al. 2004). Enfin, chez l'adolescente, une étude a montré que l'association stade pubertaire et symptômes dépressifs était expliquée par stress engendré par la relation aux pairs (Conley et al. 2012). Tandis que l'adolescent est confronté à un stress plus important qu'il ne l'était pendant l'enfance, le cerveau adolescent apparaît plus sensible aux effets du stress à partir de la puberté, et ce notamment chez la fille (Thapar et al. 2012), contribuant à une augmentation de prévalence des symptômes dépressifs au cours de cette période, et plus particulièrement chez l'adolescente. Ces effets du stress et de la maturation cérébrale au moment de l'adolescence seront détaillés plus loin dans la partie neuro-imagerie. Cependant, on observe dans notre cohorte que le statut pubertaire moyen des adolescents présentant un épisode dépressif majeur ne diffère pas de celui des adolescents non déprimés. Ceci peut être lié au faible nombre de participants déprimés (n=35) entraînant un manque de puissance statistique.

### **I-B) Aspects cliniques à T1**

Nos résultats vont globalement dans le sens des données de la littérature, notamment en ce qui concerne les comorbidités de l'adolescent sub-déprimé (Kessler & Walters 1998; González-Tejera et al. 2005; Sihvola et al. 2007; Shankman et al. 2009). Toutes confondues, celles-ci sont plus fréquentes que celles des adolescents non déprimés mais moins fréquentes que celles de l'adolescent déprimé. Comme dans la littérature, nous trouvons

plus de troubles anxieux, et plus de tabagisme quotidien chez les adolescents sub-déprimés comparativement aux non-déprimés. En revanche, nous n'observons pas d'association avec les troubles des conduites, mais nous trouvons une association avec la consommation d'alcool et avec les troubles des conduites alimentaires, qui n'avaient pas été observées dans les études précédentes.

Le risque suicidaire, l'altération du fonctionnement social, le retentissement scolaire (absentéisme) et les événements de vie négatifs sont augmentés chez les adolescents sub-déprimés comparativement aux non-déprimés (et globalement moindre comparativement aux déprimés) conformément aux données de la littérature.

Nous n'avons pas observé de différence entre les trois groupes en ce qui concerne les antécédents parentaux de dépression. Cependant, la faible fréquence des antécédents rapportés reflète probablement un biais d'information lors du recueil auprès du parent.

Enfin, nous avons mis en évidence une association entre dépression sub-syndromique et certains scores à des échelles de personnalité (SURPS, NEO-FFI). *Concernant le NEO-FFI*, les scores de neuroticisme et d'ouverture des adolescents sub-déprimés étaient plus élevés que ceux des non déprimés tandis que leurs scores d'agréabilité et d'extraversion étaient plus bas. Deux méta-analyses chez l'adulte ont montré une association entre dépression et haut niveau de neuroticisme d'une part, et caractère peu consciencieux d'autre part (Malouff et al. 2005; Kotov et al. 2010), la plus ancienne de ces deux méta-analyses rapportant également une association avec un bas niveau d'extraversion et d'agréabilité (Malouff et al. 2005). Par ailleurs, un risque 14 fois plus important de développer un EDM avant 25 ans a été observé chez des adolescents présentant un score élevé de neuroticisme (Aldinger et al. 2014). Enfin, une étude chez l'adulte a rapporté une association entre score d'ouverture plus élevé et dépression à début précoce (Koorevaar et al. 2013).

*Concernant la SURPS*, les scores de pensées négatives, d'impulsivité, de sensibilité à l'anxiété et de recherche de sensations étaient plus élevés chez les adolescents sub-déprimés comparativement aux non-déprimés. Des scores élevés de pensées négatives,

d'impulsivité et de sensibilité à l'anxiété ont été précédemment associés à un risque élevé de dépression (Castellanos-Ryan et al. 2013).

### **I-C) Aspects cliniques à T2**

Conformément aux données de la littérature, nous avons observé un risque élevé de récurrence d'épisode sub-syndromique à 16 ans (34.10% des adolescents sub-déprimés à 14 ans versus 13.40% des non-déprimés à 14 ans) et d'épisode dépressif majeur à 16 ans (13.30% des adolescents sub-déprimés à 14 ans versus 2.70% des non-déprimés à 14 ans) (Oldehinkel et al. 1999; Pine et al. 1999; Fergusson et al. 2005; Sihvola et al. 2007; Johnson et al. 2009; Klein et al. 2009; Rohde et al. 2009). Nous n'avons pas mis en évidence de risque accru d'évolution vers un trouble bipolaire mais la durée relativement courte de suivi ne nous permet pas de conclure que les adolescents sub-déprimés de notre cohorte ne sont pas à risque. Cependant, aucune association n'a jusqu'à présent été établie entre dépression sub-syndromique à l'adolescence et survenue d'un trouble bipolaire, bien que cette association ait été recherchée par plusieurs auteurs (Oldehinkel et al. 1999; Johnson et al. 2009; Shankman et al. 2009; Jonsson et al. 2011).

Comme décrit dans la littérature, nous avons observé un retentissement fonctionnel à distance de l'épisode de dépression sub-syndromique (Oldehinkel et al. 1999; Keenan et al. 2008; Johnson et al. 2009), ainsi qu'une plus grande fréquence d'idées suicidaires (Oldehinkel et al. 1999; Fergusson et al. 2005). Nous avons également observé une augmentation des gestes auto-agressifs dans les deux ans qui suivent l'épisode de dépression sub-syndromique ce qui n'avait pas été montré jusqu'à présent. Enfin, nous avons observé une plus grande fréquence du tabagisme quotidien ultérieur et de la présence de comorbidités psychiatriques.

Ainsi, comme dans les quelques études précédentes portant sur la dépression sub-syndromique de l'adolescent, les adolescents sub-déprimés de la cohorte IMAGEN sont à risque psychopathologique accru, et notamment à risque dépressif.

## **II) Aspects de neuro-imagerie**

Des changements macro et micro-structuraux ont été mis en évidence chez des adolescents sub-déprimés de 14 ans, recrutés en population générale.

### **II-A) Changements macro-structuraux**

Il s'agit, à notre connaissance de la première étude de comparaison voxel-à-voxel mettant en évidence des réductions de volume de substance grise et de substance blanche associées à la dépression sub-syndromique de l'adolescent. Les réductions de volume de substance grise sont situées au niveau des têtes des noyaux caudés et dans le cortex préfrontal médian (CPFm) dans un cluster comprenant du CPF ventromédian (CPFvm) et du cortex cingulaire antérieur rostral (CCA rostral). Les réductions de volume de substance blanche ont été observées dans la partie antérieure de la capsule interne de façon bilatérale, dans le forceps mineur gauche et le cingulum droit.

#### **II-A-1) Changements macro-structuraux de la substance grise**

Ces résultats confirment ceux de la seule étude de volumétrie cérébrale portant spécifiquement sur l'adolescent sub-déprimé (Boes et al. 2008). Cette étude en région d'intérêt s'était intéressée au volume de substance grise du CCA rostral et avait mis en évidence une réduction chez les garçons sub-déprimés, mais pas chez les filles. Nos résultats vont donc plus loin puisque notre étude a été réalisée sur le cerveau entier sans *a priori*, et qu'elle a mis en évidence des réductions volumétriques plus étendues. Chez l'adolescent, une étude récente longitudinale a par ailleurs mis en évidence une différence de maturation de l'épaisseur corticale du CPFvm chez des enfants/adolescents présentant des symptômes anxio-dépressifs (Ducharme et al. 2014).

Des réductions de volumes localisées au niveau du **CPFm (CPFvm et CCA rostral)** ont également été mises en évidence chez l'adulte sub-déprimé (Taki et al. 2005; Hayakawa et al. 2013; Hayakawa et al. 2014) ainsi que chez l'enfant et l'adolescent déprimé (Goodman et al. 2011; Shad et al. 2012; Marrus et al. 2015). Chez l'adulte déprimé, des réductions de

volumes de cette région ont été très largement décrites et confirmées par plusieurs méta-analyses (Konarski et al. 2008; Koolschijn et al. 2009; Bora et al. 2012; Lai 2013). Le CPFm est une région clé de la régulation émotionnelle (Drevets et al. 2008; Price & Drevets 2010; Myers-Schulz & Koenigs 2012). Il est impliqué dans de nombreux processus pouvant être altérés chez des sujets présentant des symptômes dépressifs, tels que la mise à distance des affects négatifs (Zald et al. 2002), les processus de référence à soi (Lemogne et al. 2012), la cognition sociale (Amodio & Frith 2006) l'anticipation de conséquences affectives futures (Bechara et al. 1994), le plaisir et la motivation par son implication dans le système de la récompense (Tremblay et al. 2005), ainsi que l'influence émotionnelle sur la prise de décision (Koechlin & Hyafil 2007; Clark et al. 2008).

Dans notre étude nous avons observé des différences entre adolescents sub-déprimés et témoins dans deux sous-régions du CPFm: le CPFvm et le CCA rostral.

**Le CPFvm** est essentiel dans la régulation émotionnelle en ce sens qu'il n'est pas uniquement impliqué dans les fonctions décrites ci-dessus, mais joue un véritable rôle de coordonnateur, recevant les informations liées aux affects de par ses connections striatales et limbiques et donnant un «sens» à ces informations affectives (Roy et al. 2012). Une faible épaisseur corticale du CPFvm a ainsi été associée à une plus forte activation amygdalienne lors de tâches émotionnelles (Foland-Ross et al. 2010) et à une moindre capacité d'extinction après une peur conditionnée (Milad et al. 2005). Ainsi, une plus faible épaisseur de CPFvm pourrait conduire à sélectionner plus particulièrement les informations négatives, notamment chez l'adolescent (Ducharme et al. 2014). Il est intéressant de noter que les adolescents sub-déprimés de notre étude présentent des scores plus élevés de neuroticisme et de «pensées négatives» à la SURPS, reflétant une tendance à l'expérience d'émotions négatives (Jeronimus et al. 2014).

**Le CCA rostral** peut quant à lui être considéré comme une «zone de transition» connectant le CPFvm au CCA dorsal et transmettant ainsi l'information du «sens» vers «l'action» (Roy et al. 2012). Le CCA rostral est ainsi au cœur du modèle physiopathologique de la dépression

décrit par Mayberg (Mayberg et al. 1999; Mayberg 2003) et dans lequel la dépression est considérée comme un trouble mettant en jeu des anomalies d'un réseau dorsal et d'un réseau ventral, le CCA rostral reliant ces 2 éléments. La réduction volumétrique du CCA rostral a ainsi été rapportée comme étant le résultat le plus observé par les études VBM des troubles dépressifs majeurs (Bora et al. 2012).

Le CPFm constitue également le pôle antérieur du **réseau du mode par défaut** (Buckner et al. 2008). Ce réseau impliquant également le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et des régions pariétales adjacentes, ainsi que le lobe temporal interne et latéral (Buckner et al. 2008), est impliqué dans la cognition sociale et affective, la saillance émotionnelle et l'introspection (Gusnard et al. 2001; Sambataro et al. 2014). Ainsi une fonctionnalité anormale du réseau du mode par défaut peut conduire à des processus dysfonctionnels de référence à soi se présentant sous la forme de pensées négatives auto-centrées (Sheline et al. 2009; Whitfield-Gabrieli & Ford 2012; Sambataro et al. 2014). La connectivité fonctionnelle entre ces régions augmente lorsque l'activité mentale d'un individu n'est pas focalisée vers l'extérieur, au cours du repos ou de l'introspection. La connectivité fonctionnelle diminue en revanche lors de la réalisation d'une tâche. Une altération de cette connectivité fonctionnelle a été mise en évidence chez l'adulte (Sheline et al. 2009; Grimm et al. 2009; Grimm et al. 2011; Zhang et al. 2011; Zhu et al. 2012) et l'adolescent déprimé (Cullen et al. 2009; Hulvershorn et al. 2011; Jin et al. 2011; Ho et al. 2014). Chez l'adolescent présentant un épisode dépressif majeur en rémission, une étude récente a montré une moindre déactivation du réseau du mode par défaut lors de la réalisation d'une tâche de mémoire (Bartova et al. 2015). La plus grande différence était observée au niveau du CPFm et était corrélée à l'importance des ruminations.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence un **effet de médiation** du volume du CPFm sur la relation entre dépression sub-syndromique à 14 ans et score élevé à l'ADRS (indiquant une dépression) à 16 ans chez les filles. Cette relation n'était pas présente chez les garçons. Cette différence de sexe pourrait être mise en lien avec le stade pubertaire

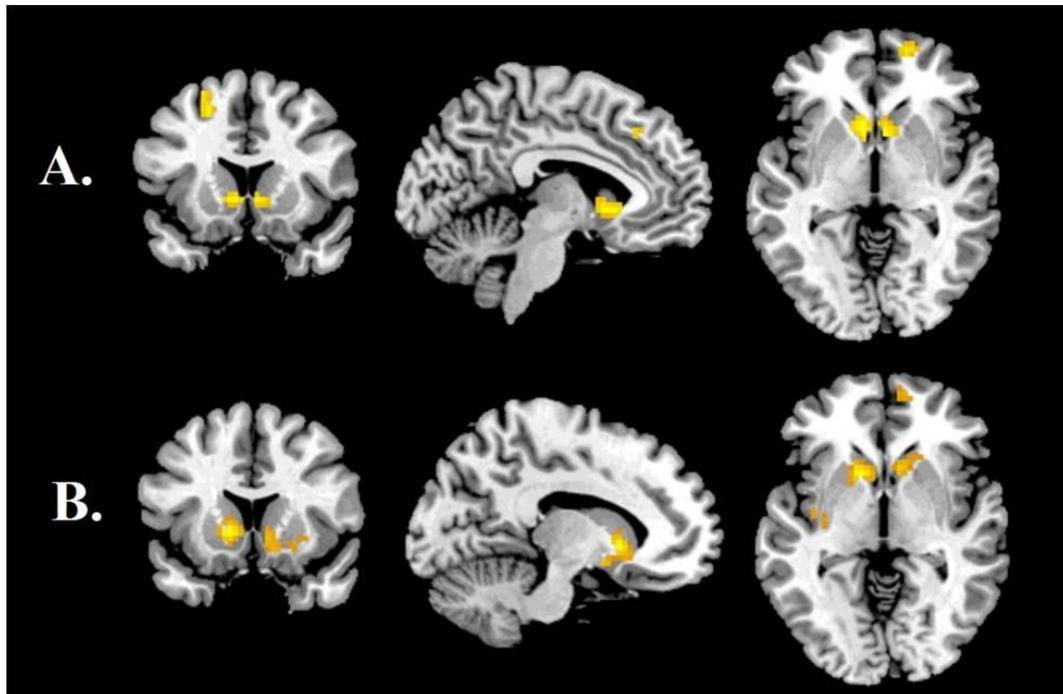
étant donné que l'interaction sexe x groupe (sub-déprimés ou témoins) sur le score pubertaire (PDS) à 16 ans était significative. Cependant, l'introduction du score PDS dans le modèle ne changeait pas les résultats de médiation (29.65% ( $p=0.02$ ) chez les filles;  $p>0.99$  chez les garçons). Ainsi, chez les filles, un pattern de développement spécifique dans une région clé de la régulation émotionnelle pourrait jouer un rôle important dans la transition vers la dépression clinique.

Nous avons également mis en évidence de plus petits volumes au niveau de la **tête des noyaux caudés** chez les adolescents sub-déprimés comparativement aux témoins. Des réductions de volume des caudés ont précédemment été rapportées chez l'adolescent (Matsuo et al. 2008; Shad et al. 2012) et l'adulte (Krishnan et al. 1992; Parashos et al. 1998; Kim et al. 2008) déprimé et confirmées par plusieurs méta-analyses d'études VBM (Koolschijn et al. 2009; Bora et al. 2012). Des anomalies structurales au niveau des noyaux caudés pourraient avoir un rôle causal dans la physiopathologie de la dépression (Kim et al. 2008). Ainsi, des anomalies des caudés causées par une ischémie, une gliose, ou une calcification ont été montrées comme pouvant induire des symptômes dépressifs (Mendez et al. 1989; Bhatia et al. 1993; Glück-Vanlaer et al. 1996). Les noyaux caudés ont un rôle dans la détection et la prévision d'une récompense ou la représentation des objectifs et la motivation, fonctions fréquemment altérées en cas de symptômes dépressifs (Tremblay et al. 2005). Leur partie antérieure est principalement connectée au CPFm et au mésencéphale (Lehéricy et al. 2004), notamment par des fibres dopaminergiques, constituant ensemble un réseau impliqué dans la réponse à la récompense et la punition (Nestler & Carlezon 2006).

Des altérations de ce **système de la récompense** ont été décrites comme impliquées dans la physiopathologie des troubles dépressifs (Harvey et al. 2007). Ainsi chez des adolescentes à haut-risque de dépression du fait d'un antécédent maternel de dépression récurrente, une hyper-activation des caudés a été mise en évidence en IRM fonctionnelle, comparativement à des adolescentes à faible risque, lors de l'attente d'une punition (Gotlib et al. 2010). Dans une autre étude de la cohorte IMAGEN, une baisse d'activité cérébrale a

été observée en IRM fonctionnelle lors de l'anticipation d'une récompense (tâche de récompense monétaire ou Monetary Incentive Delay Task, MID) au niveau de la tête des noyaux caudés (striatum ventral) chez des adolescents sub-déprimés et déprimés comparativement à des adolescents témoins non déprimés (Stringaris et al. 2015) (Figure 39). Ceci était particulièrement vrai chez les adolescents qui présentaient une anhédonie, suggérant que l'anhédonie serait un marqueur comportemental de cette faible activation striatale. Par ailleurs, une faible activation du striatum ventral à 14 ans chez les adolescents témoins prédisait la transition vers une dépression sub-syndromique ou clinique à 16 ans. Cependant, contrairement à d'autres études, aucune différence d'activation n'a été observée dans le CPFm. Ainsi, dans l'étude de Forbes et al. (2009), utilisant la même tâche (MID), une moindre activation des noyaux caudés et une activation plus importante du CPFm ont été observées lors de l'anticipation et de la réception d'une récompense chez des adolescents déprimés comparativement à des témoins sains. La moindre activation des caudés était par ailleurs associée à moins d'affects positifs ressentis en milieu écologique. Le CPFm étant impliqué dans les processus de référence à soi et de cognition sociale, les auteurs suggèrent qu'une hyper-activation lors de l'anticipation du gain chez l'adolescent déprimé pourrait correspondre à des pensées mettant en relation ses performances à celles des autres, du type «les autres doivent gagner plus que moi» plutôt que de profiter de ce gain. Chez l'adulte, une hyper-activation du CPFm a également été observée chez le sujet déprimé, comparativement au sujet sain, lors de l'anticipation d'un gain monétaire (Knutson et al. 2008), de la visualisation de visages heureux (Keedwell et al. 2005) ou de stimuli positifs (Harvey et al. 2007). Inversement, les sujets déprimés présentaient une moindre activation du CPFm lors de l'anticipation d'une perte monétaire (Knutson et al. 2008) ou lors de la visualisation de visages tristes (Keedwell et al. 2005). Dans l'étude de Harvey et al. (2007), l'hyperactivation du CPFm lors de la visualisation de stimuli positifs était corrélée positivement à un score d'anhédonie, ce score d'anhédonie étant lui-même inversement corrélé au volume des têtes des noyaux caudés.

**Figure 39.** Diminution du signal BOLD (blood-oxygen-level dependent) en IRM fonctionnelle lors de la réponse à la récompense chez des adolescents déprimés (A) et sub-déprimés (B) de la cohorte IMAGEN comparativement à des adolescents témoins (Stringaris et al. 2015)



Dans notre étude, bien que tous les adolescents sub-déprimés ne présentent pas d'anhédonie, une proportion très largement supérieure à celle des adolescents témoins rapporte une perte d'intérêt ( $n=75$  (63%) versus  $n=17$  (3.7%) respectivement;  $\chi^2=245$ ;  $p<0.001$ ). Ainsi, des altérations structurales et fonctionnelles des caudés et du CPFm, impliqués dans le système de récompense, sont associés à la dépression de l'adulte et de l'adolescent. Les résultats de notre étude suggèrent que des changements structuraux dans ces régions pourraient représenter des marqueurs de vulnérabilité à la dépression.

**Au niveau moléculaire**, le système de la récompense est principalement sous-tendu par des projections dopaminergiques, du mésencéphale vers le striatum et le CPFm notamment, et la dépression serait donc associée à un trouble du fonctionnement dopaminergique (Martinot et al. 2001; Nestler & Carlezon 2006; Dunlop & Nemeroff 2007). Une baisse de la recapture de la (18)F-fluorodopa, un précurseur de la dopamine, a ainsi été observée par notre équipe dans le striatum chez des patients déprimés présentant un ralentissement

psychomoteur et un émoussement affectif dans une étude combinée IRM-tomographie par émission de positons (Martinot et al. 2001; Bragulat et al. 2007). Le système sérotoninergique est également largement impliqué dans la régulation de l'humeur. Les voies sérotoninergiques projettent de façon diffuse dans le cerveau, y compris dans le CPFm et les noyaux caudés. L'induction d'une déplétion en tryptophane, précurseur de la sérotonine, est ainsi connue de longue date pour entraîner une baisse rapide de l'humeur (Reilly et al. 1997). L'étude en tomographie par émission de positons de sujets déprimés en rémission et de sujets sains après déplétion en tryptophane a permis d'observer une diminution du métabolisme cérébral dans les régions préfrontales, striatales et limbiques y compris les caudés et le CPFm (Fusar-Poli et al. 2006).

Dans notre étude, les adolescents sub-déprimés rapportaient plus d'**événements de vie négatifs**. Comme nous l'avons vu en introduction, les événements de vie stressants précoces représentent un facteur de risque important de dépression (Thapar et al. 2012). Ces événements de vie négatifs sont associés à des réductions de volumes de substance grise notamment au niveau des régions préfrontales, striatales et limbiques, incluant le CPFm et les caudés, chez l'adulte et l'adolescent, sain ou déprimé (Cohen et al. 2006; Edmiston et al. 2011; Hanson et al. 2010; Dannlowski et al. 2012; Hanson et al. 2012). Ces effets neuro-anatomiques du stress sont sous-tendus par des **processus cellulaires** qui ne peuvent être mis en évidence avec les techniques d'IRM actuelles. Cependant, les études post-mortem et pré-cliniques permettent d'appréhender certains mécanismes. Ainsi, la hausse de concentration plasmatique en glucocorticoïdes après un stress important entraînerait une diminution de prolifération des précurseurs des oligodendrocytes ainsi qu'une atrophie dendritique (Alonso 2000; Banasr & Duman 2007) notamment dans l'hippocampe et le CPF (McEwen & Magarinos 2001; Banasr & Duman 2007; McEwen & Gianaros 2010). De façon plus générale, chez les adultes déprimés, les réductions de volumes de substance grise ont été associés à une réduction du nombre de synapses, une augmentation de la densité neuronale et une réduction de la taille des neurones (Ongür et al.

1998; Eastwood & Harrison 2000; Cotter et al. 2001; Eastwood & Harrison 2001; Rajkowska & Miguel-Hidalgo 2007).

Chez l'adolescent, les effets du stress se font plus particulièrement ressentir, du fait d'une hyperréactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire apparaissant au moment de la puberté. Ainsi des adolescents présentant des symptômes dépressifs sub-syndromiques présentaient une hyper-réactivité au stress qui n'était pas présente chez des enfants sub-déprimés (Hankin et al. 2010). Dans des modèles animaux, il a ainsi été montré que, contrairement à l'adulte, la réponse hypothalamo-hypophysaire du rat adolescent ne s'atténue pas lors de stress répétés (phénomènes d'habituation), mais est, à l'inverse, potentialisée (Romeo et al. 2006). En cas de stress répétés au cours de l'adolescence, l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire s'intensifie et double ainsi pour une même expérience stressante (Avital & Richter-Levin 2005). Chez l'Homme, il a été montré que les taux d'acide ribonucléique messager (ARNm) des récepteurs aux glucocorticoïdes augmentent significativement dans le CPF de l'adolescent par rapport à ceux mesurés dans l'enfance, suggérant une sensibilité accrue du CPF aux glucocorticoïdes, et donc au stress, durant cette période (Perlman et al. 2007). Par ailleurs, une exposition à des stress précoces et/ou répétés produisent des effets délétères à long terme (Halligan et al. 2007; Lupien et al. 2009). Ainsi les adolescents ayant les plus hauts niveaux de glucocorticoïdes circulants sont les plus à risque d'avoir un EDM au cours de leur adolescence (Halligan et al. 2007). Dans le cerveau adolescent en pleine maturation, des mécanismes biologiques de réaction au stress pourraient donc être hyper-activés. Par le biais du stress perçu, les événements de vie négatifs précoces importants et/ou répétés pourraient ainsi engendrer des modifications moléculaires et cellulaires conduisant à des réductions localisées de volumes de la substance grise cérébrale, ces changements anatomiques pouvant eux-mêmes induire une vulnérabilité accrue aux troubles dépressifs.

Dans notre étude, une **corrélation entre le score «accident» du LEQ et le volume des têtes des noyaux caudés** a été mise en évidence chez les adolescents sub-déprimés.

Cette sous échelle du LEQ explore les événements les plus graves ayant pu survenir dans l'enfance du sujet, tels qu'une maladie grave ou le décès d'un proche parent, ou un accident grave qui aurait touché l'adolescent. Ainsi, plus l'adolescent sub-déprimé a vécu d'événements graves précoces, plus le volume de la tête des noyaux caudés est réduit. De précédentes études ont montré une association entre événements de vie négatifs et dysfonctionnement du striatum ventral, et notamment des caudés, chez l'adolescent (Mehta et al. 2010; Oswald et al. 2014). Ces effets seraient expliqués par l'intensité du stress perçu (Oswald et al. 2014). Sous l'effet de l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'exposition aux glucocorticoïdes s'en trouve accrue; elle entrainerait alors une altération des systèmes dopaminergiques et donc de la réponse du striatum ventral lors de tâches de récompense (Mehta et al. 2010; Niwa et al. 2013; Oswald et al. 2014). Cependant là encore, du fait des limites de l'imagerie cérébrale, ces hypothèses ne sont que spéculatives.

Par ailleurs, cet effet des événements de vie graves sur le volume des caudés n'est présent que chez les adolescents sub-déprimés, et pas chez les témoins. Ceci pourrait suggérer l'influence de **facteurs génétiques, ou épigénétiques** par le biais d'interactions gène-environnement (Caspi et al. 2003; Frodl et al. 2008; Risch et al. 2009; Frodl et al. 2010). Le gène codant pour le transporteur de la dopamine (DAT1, gène SLC6A3) a par exemple été associé au début des troubles dépressifs chez de jeunes adolescents rejetés par leur mère dans l'enfance (Haefl et al. 2008) et l'allèle court du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine a été très largement décrit en association avec la dépression (Caspi et al. 2003; Kendler et al. 2005; Goenjian et al. 2012). Des modifications structurales ont été rapportées en association avec certains variants génétiques. Une réduction de volume des noyaux caudés a ainsi été mise en évidence chez des adultes déprimés porteurs de l'allèle court du gène codant pour le transporteur de la sérotonine comparativement aux porteurs homozygotes de l'allèle long (Hickie et al. 2007). Les événements de vie négatifs pourraient également interagir avec certains de ces facteurs génétiques et favoriser la survenue de symptômes dépressifs par le biais de modifications structurales. Chez des

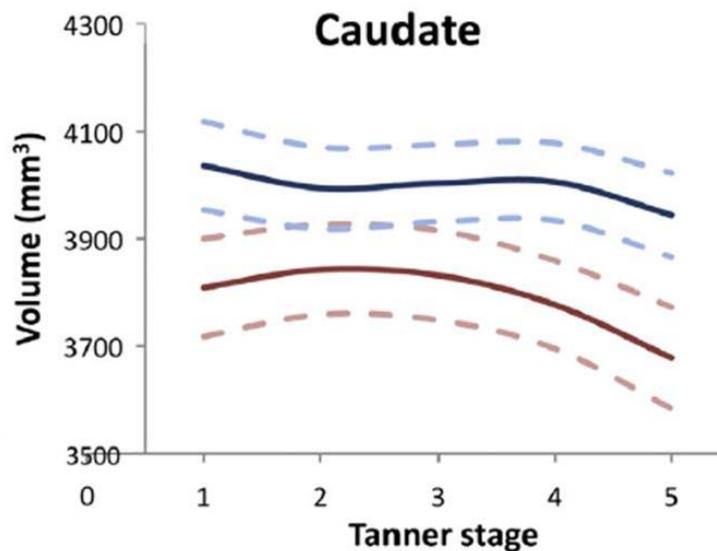
adultes déprimés porteur de l'allèle court du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine, et ayant vécu des négligences émotionnelles dans leur enfance, un volume hippocampique significativement réduit a été observé comparativement aux sujets ne présentant qu'un seul des deux facteurs (environnemental ou génétique) (Frodl et al. 2010). Ainsi des facteurs génétiques, ainsi que leurs interactions avec des facteurs environnementaux, interviennent dans la survenue, ou protègent, des symptômes dépressifs. Cependant dans notre étude, les adolescents sub-déprimés n'ont pas plus d'antécédents parentaux de dépression (6.7%) que les témoins (6.5%). Comme décrit dans la partie clinique, ces chiffres sont probablement sous-estimés du fait de biais de mesure (biais de mémorisation ou d'information). En l'absence de lien observé entre sub-dépression à l'adolescence et facteurs génétiques, ces hypothèses restent là encore spéculatives.

Comme nous l'avons vu en introduction, ***l'adolescence est une étape de maturation cérébrale cruciale***, marquée par d'importants changements structuraux (Paus, 2005). Cette période est marquée par un déséquilibre de maturation entre les aires sous-corticales, comme le caudé (matures plus précocement) et les aires corticales comme le CPFm (mature plus tardivement) (Killgore & Yurgelun-Todd 2006). Il en résulte une augmentation des processus émotionnels ascendants (du sous-cortical vers le cortical) associées à une faiblesse relative des capacités de modulation descendante (du cortical vers le sous-cortical) entraînant des difficultés de régulation émotionnelle fréquentes à l'adolescence (Casey et al. 2008). Ce déséquilibre pourrait ainsi participer à la vulnérabilité à la dépression observée au cours de cette période. Cependant, ce processus de maturation cérébrale et les déséquilibres qu'il entraîne font partie du développement physiologique de l'adolescent et ne sont pas systématiquement associés à la survenue de symptômes dépressifs. Ces processus de maturation étant en lien étroit avec le stade pubertaire (De Bellis 2001; Goddings et al. 2014), et une avance pubertaire ayant été observée chez les adolescents sub-déprimés dans la partie clinique de cette thèse portant sur l'ensemble de la cohorte IMAGEN, les différences volumétriques de substance grise observées pourraient être liées à

des différences/pubertaires entre nos deux groupes. Cependant, dans cette étude portant sur la macro-structure cérébrale, le score/pubertaire des adolescents sub-déprimés et témoins ne différait pas. Par ailleurs, la prise en compte du score PDS dans les analyses ne modifiait ni les résultats de comparaisons voxel-à-voxel ni, comme nous l'avons développé plus haut, les résultats de l'analyse de médiation causale. Nos résultats d'imagerie macro-structurale ne sont donc pas expliqués par une différence de statut/pubertaire. Il est possible en revanche que des volumes réduits de substance grise corticale (CPFm) et sous-corticale (noyaux caudés) occasionnent un accroissement de ce déséquilibre cortico-sous-cortical chez les adolescents présentant des symptômes dépressifs sub-syndromiques. Des réductions de volumes de substance grise en début d'adolescence pourraient en effet traduire un dysfonctionnement de la maturation cérébrale. Ainsi, une étude récente a rapporté de plus faibles volumes de CCA chez l'adolescent déprimé en début d'adolescence, mais des volumes de CCA plus élevés en fin d'adolescence (Hagan et al. 2015). Dans une étude longitudinale, un phénomène similaire au niveau du CPFvm a également été mis en évidence chez des adolescents présentant des symptômes dépressifs sub-syndromiques (Ducharme et al. 2014). Une maturation plus lente de l'hippocampe et du putamen au cours de l'adolescence a également été observé chez l'adolescent déprimé (Whittle et al. 2014). Ces études suggèrent donc qu'une insuffisance de développement de la substance grise au cours de l'enfance et du début de l'adolescence suivie d'une maturation ralentie après la puberté et en fin d'adolescence seraient associées à la présence de symptômes dépressifs syndromiques ou sub-syndromiques à l'adolescence. Cependant, si ces hypothèses vont dans le sens des réductions volumétriques de substance grise observées chez l'enfant déprimé, elles ne semblent pas correspondre à la littérature abondante existante chez l'adulte déprimé dans laquelle des réductions volumétriques sont très largement plus décrites que des augmentations. Il serait donc intéressant de développer plus d'études longitudinales de longue durée (de l'enfance à l'âge adulte) afin de répondre à cette question.

Dans notre étude nous avons par ailleurs observé un **effet du sexe** sur la survenue de la dépression à 16 ans chez les témoins. Les filles non déprimées de 14 ans avaient ainsi plus de risque de développer une dépression à 16 ans que les garçons, conformément à ce qui est décrit dans la littérature (Balázs et al. 2013). Cependant, comme dans d'autres études précédentes (Fergusson et al. 2005; Klein et al. 2009), les filles sub-déprimées de notre étude ne différaient pas des garçons en ce qui concerne leur évolution vers une dépression clinique à 16 ans. En revanche, nous avons observé un effet de médiation du volume du CPFm sur la relation entre dépression sub-syndromique à 14 ans dépression clinique à 16 ans chez les filles mais pas chez les garçons. Ainsi, un pattern de développement spécifique entraînant une vulnérabilité à la dépression pourrait être présent chez les filles. Le développement cérébral différent entre garçons et filles pourrait expliquer ces différences. Ainsi, le pic volumétrique de substance grise est atteint environ 1 à 2 ans plus tôt chez les filles, correspondant à la différence d'âge de début de la puberté (Lenroot et al. 2007). On retrouve cette différence de sexe dans notre étude en imagerie macro-structurale, où le score PDS moyen était de  $3.2 \pm 0.4$  chez les filles et  $2.5 \pm 0.5$  chez les garçons ( $t=15.91$  ;  $p<0.001$ ). Cette différence de maturation entre garçons et filles est particulièrement importante dans les caudés, où la densité en récepteurs aux stéroïdes sexuels est élevée (Simerly et al. 1990; Giedd et al. 2012) : le pic est ainsi atteint à 10.5 ans chez les filles et 14 ans chez les garçons (Lenroot et al. 2007). Par ailleurs, les trajectoires développementales diffèrent entre garçons et filles dans plusieurs régions cérébrales, y compris dans le CPF et les caudés (Lenroot et al. 2007; Mutlu et al. 2013; Goddings et al. 2014) (Figure 40). Ces différences pourraient expliquer les différences de sexe observées dans notre étude.

**Figure 40:** Trajectoire développementale du volume des caudés en fonction du stade de Tanner chez les garçons (bleu) et les filles (rouge)(Goddings et al. 2014)



Enfin, il est intéressant de noter que des changements macro-structuraux dans des régions pourtant largement identifiées comme étant associées à la dépression ou au risque de dépression, n'ont pas été observés dans notre étude.

Ainsi, alors que des réductions de **volume hippocampique** ont été mises en évidence dans plusieurs études chez l'adolescent déprimé (MacMaster & Kusumakar 2004a; Caetano et al. 2007; MacMaster et al. 2014), et l'adolescent sain à risque familial de dépression (Chen et al. 2010; Rao et al. 2010), nous n'avons pas retrouvé de variation dans cette région. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les deux groupes ne différaient pas en ce qui concerne les antécédents parentaux de dépression. Cette hypothèse permettrait d'expliquer les résultats négatifs de notre étude concernant l'hippocampe, ainsi que ceux d'autres études chez l'adolescent déprimé, n'ayant pas mis en évidence de réduction de volume hippocampique (Rosso et al. 2005; Shad et al. 2012). La durée d'évolution courte à l'adolescence pourrait également expliquer ces résultats. En effet, une méta-analyse récente suggère que la réduction de volume hippocampique n'est en fait présente que chez les patients présentant des épisodes récurrents, et ne serait pas présente en cas de premier épisode (Schmaal et al. 2015).

En ce qui concerne le **volume amygdalien**, nous avons pas observé de différence, bien que des réductions de volumes aient été rapportées comme étant associées à la dépression (Hastings et al. 2004; Kronenberg et al. 2009) y compris chez l'adolescent (Rosso et al. 2005). Cependant, comme nous l'avons évoqué précédemment, d'importantes différences ont été notées entre les études, certains ne retrouvant pas de changements structuraux et d'autres trouvant même des augmentations de volume. Enfin, plusieurs méta-analyses ont permis d'associer le volume amygdalien dans les troubles dépressifs à certaines caractéristiques associées, telles que la sévérité de la dépression, la durée d'évolution, la présence ou non d'anxiété ou d'un traitement médicamenteux (Hamilton et al. 2008; Bora et al. 2012; Li et al. 2015).

Ainsi, ces résultats négatifs sont consistants avec les données de la littérature, de nombreuses études ayant mis en évidence que les changements de volume hippocampiques et amygdaliens sont associées à certaines caractéristiques des troubles dépressifs.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence volumétrique entre adolescents sub-déprimés et témoins dans d'autres régions du CPF précédemment observées chez le sujet déprimé, notamment le **cortex orbitofrontal**. Bien que des réductions de volumes aient été largement décrites chez l'adulte déprimé (Bremner et al. 2002; Lacerda et al. 2004; Vasic et al. 2008) et largement confirmées par plusieurs méta-analyses (Konarski et al. 2008; Koolschijn et al. 2009; Bora et al. 2012), une seule étude chez l'adolescent a observé de telles différences (Shad et al. 2012). Une étude en région d'intérêt n'a pas montré de baisse de volume du cortex orbitofrontal chez des adolescents déprimés sans traitement (Chen et al. 2008) Les auteurs suggèrent que les anomalies de cette région pourraient être consécutives à des pertes neuronales liées à l'évolution de la maladie et non à des particularités développementales préexistantes. En ce qui concerne le **CPF dorsolatéral et dorsomédial**, des réductions de volumes ont été observées chez le sujet adulte déprimé

ayant présenté plusieurs épisodes dépressifs (Bora et al. 2012), suggérant que les anomalies de cette région apparaîtraient également avec l'évolution de la maladie.

Ainsi, chez des adolescents sub-déprimés, nous avons observé des volumes de substance grise plus faible dans le CPF et les têtes des noyaux caudés comparativement à des témoins sains du même âge. Ces différences, notamment au niveau des caudés, pourraient être liées à des variations liées à la maturation cérébrale, possiblement sous l'effet de stress engendrés par des événements de vie négatifs précoces. Enfin, le volume réduit de CPFm expliquait en partie la transition vers une dépression clinique à 16 ans chez les filles mais pas chez les garçons, suggérant des effets différentiels du sexe.

### **II-A-2) Changements macro-structuraux de la substance blanche**

Nous avons également observé chez les adolescents sub-déprimés des volumes plus faibles de substance blanche au niveau du forceps mineur gauche, du cingulum droit et de la partie antérieure des capsules internes. Le **forceps mineur** est formé par les radiations antérieures du corps calleux, partant du genou, et relie entre elles les régions préfrontales médianes. Le **cingulum** s'étend au-dessus du corps calleux reliant le CPF au lobe temporal médian et projetant vers le cortex cingulaire, antérieur et postérieur, l'insula et le thalamus antérieur (Jones et al. 2013). La **partie antérieure de la capsule interne** connecte le CPF au striatum. Historiquement, des procédures chirurgicales à visée antidépressive ont ciblé la capsule interne ou le cingulum et des effets positifs sur la symptomatologie ont été rapportés chez des adultes présentant une dépression résistante (Schoene-Bake et al. 2010). Les fibres de la capsule interne et du cingulum proviennent de la branche supéro-latérale du faisceau médian du télencéphale, constitué notamment de fibres dopaminergiques reliant l'aire tegmentale ventrale aux régions préfrontales. Ces fibres se connectent ensuite entre elles pour rejoindre les fibres préfrontales, notamment du forceps mineur (Schoene-Bake et al. 2010).

Peu d'études ont recherché et décrit des réductions de volume de substance blanche chez le sujet déprimé (Steingard et al. 2002; Macmaster et al. 2013; Shad et al. 2012). Chez l'adolescent, des réductions de volume ont été rapportées dans la substance blanche frontale (Steingard et al. 2002) et le genou du corps calleux (Macmaster et al. 2013). En revanche, la micro-structure de la substance blanche a été beaucoup plus largement étudiée. Ceci sera décrit dans la partie traitant de la micro-structure.

## **II-B) Changements micro-structuraux**

Nous avons également mis en évidence des changements micro-structuraux de la substance blanche chez des adolescents sub-déprimés de 14 ans. Comparativement aux témoins du même âge, ces adolescents présentaient des valeurs moyennes de FA plus basses au niveau de la partie antérieure du corps calleux. Ces valeurs plus faibles de FA étaient associées à des valeurs plus élevées de RD. Par ailleurs, l'analyse en tractographie de fibres partant de ce cluster de corps calleux a permis de mettre en évidence que les adolescents sub-déprimés avaient également des valeurs plus faibles de FA et plus importantes de MD dans les fibres connectant ce cluster de corps calleux au CCA. Un effet de médiation des valeurs de FA dans ces projections a été observé sur la relation entre sub-dépression à 14 ans et dépression clinique à 16 ans. Enfin, les analyses de tractographie réalisées avec des hypothèses a priori ont permis d'observer de plus faibles valeurs de FA dans le cingulum droit chez les adolescents sub-déprimés.

Les changements micro-structuraux de la **partie antérieure du corps calleux** sont localisés au niveau de la partie antérieure du corps, du genou et du forceps mineur. Des anomalies de micro-structure de cette région ont précédemment été observées chez des adolescents (Aghajani et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014) et des adultes (Kieseppä et al. 2010; Guo et al. 2012a; 2012b Seok et al. 2013) présentant un trouble dépressif majeur. Une méta-analyse récente confirme le rôle clé de cette région dans la physiopathologie de la dépression, indiquant que l'anomalie micro-structurale la plus fréquemment observée chez l'adulte déprimé est localisée au niveau du genou du corps calleux (Wise et al. 2015). Le

corps calleux est un épais faisceau de fibres blanches connectant entre eux les deux hémisphères (Bloom & Hynd 2005). Sa partie antérieure se connecte au CPF et au CCA et il est donc particulièrement impliqué dans les processus cognitifs et émotionnels (Gazzaniga 2000; Paul et al. 2006). Conformément à la littérature, nous avons observé dans notre étude en *tractographie*, des projections préférentielles vers le CPF et le CCA. Les adolescents sub-déprimés avaient par ailleurs des valeurs de FA plus faibles et des valeurs de MD plus importantes dans les **faisceaux connectant la partie antérieure du corps calleux au CCA**, région où nous avons précédemment observé des réductions de volume chez des adolescents sub-déprimés.

Nous avons mis en évidence un **effet de médiation**, avec des valeurs de FA plus faibles dans ces faisceaux conduisant à un passage plus important de la sub-dépression à 14 ans à la dépression clinique à 16 ans. Ces faisceaux connectant la partie antérieure du corps calleux au CCA sont constitués de faisceaux assurant la connexion entre les régions préfrontales, striatales et limbiques ainsi qu'entre les pôles du réseau du mode par défaut, à savoir: le faisceau longitudinal supérieur, le faisceau fronto-occipital inférieur, le cingulum, les radiations thalamiques antérieures, cheminant dans la partie antérieure de la capsule interne, et le forceps mineur. Ces résultats confortent les observations de réductions de volume de substance blanche observées précédemment dans la partie antérieure de la capsule interne, le cingulum et le forceps mineur. Ces résultats vont également dans le sens des données de la littérature puisque des variations micro-structurales ont été rapportées dans ces faisceaux chez l'adulte (Kieseppä et al. 2010; Zou et al. 2010; Korgaonkar et al. 2011; Wu et al. 2011; Zhu et al. 2011; Guo et al. 2012a; 2012b; Murphy et al. 2012; Seok et al. 2013; Cheng et al. 2014; Ota et al. 2015) et l'adolescent déprimé (Cullen et al. 2010; Aghajani et al. 2013; Henderson et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014) ainsi que chez des adolescents à risque familial de dépression (Huang et al. 2011) Ainsi, nos résultats suggèrent que des variations micro-structurales localisées dans les faisceaux connectant la partie antérieure du corps calleux au CCA pourraient contribuer à la

physiopathologie des symptômes dépressifs de l'adolescent ainsi qu'à la transition vers des formes syndromiques de dépression.

Par ailleurs, nous avons observé une association entre la MD dans ces faisceaux connectant la partie antérieure du corps calleux au CCA et le sous-score « accident » du LEQ, correspondant aux **événements de vie** les plus graves. Ainsi, plus l'adolescent sub-déprimé avait vécu d'événements de vie graves, plus la MD dans ces faisceaux était élevée. Aucune corrélation n'a été retrouvée chez les témoins. Ce résultat va dans le sens des rares études ayant recherché et montré une association entre événements de vie négatifs et micro-structure. Des diminutions de FA dans le corps calleux, le faisceau longitudinal supérieur, le cingulum et le faisceau fronto-occipital inférieur ont en effet été rapportées chez des adolescents sains ayant vécu des événements de vie stressants (Seckfort et al. 2008; Huang et al. 2012). Ces changements micro-structuraux étaient associés à une augmentation du risque d'évolution vers un trouble dépressif majeur entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte (Huang et al. 2012). Ainsi, des événements de vie négatifs pourraient entraîner des changements micro-structuraux dans les faisceaux connectant le corps calleux au CCA, et être ainsi à l'origine d'une plus grande vulnérabilité à la dépression.

Nous avons également analysé spécifiquement en **tractographie** le cingulum et le faisceau unciné, ces faisceaux ayant été précédemment impliqués dans la dépression de l'adolescent (Cullen et al. 2010; Aghajani et al. 2013; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014). Nous avons observé des valeurs plus faibles de FA, associées à des valeurs plus élevées de RD chez les adolescents sub-déprimés dans le **cingulum droit**. Ce faisceau associatif médial assure un rôle central dans la connectivité des régions du réseau du mode par défaut (Horn et al. 2014) dont il connecte le pôle antérieur (CPFm) au pôle postérieur (précunéus et cortex cingulaire postérieur) (Greicius et al. 2009). Le cingulum est impliqué dans les processus d'attention, de mémoire et de régulation émotionnelle fréquemment altérés chez les sujets déprimés (Catani & Thiebaut de Schotten 2008; Rudrauf et al. 2008; Jones et al. 2013). Ainsi, des changements micro-structuraux dans le cingulum ont été observés chez l'adulte

(Kieseppä et al. 2010; Murphy et al. 2012; Seok et al. 2013) et l'adolescent (Cullen et al. 2010; Henderson et al. 2013; Bessette et al. 2014) déprimé ainsi que chez des femmes adultes sub-déprimées (Hayakawa et al. 2013; Hayakawa et al. 2014) et des adolescents à risque familial de dépression (Huang et al. 2011). Dans notre analyse macro-structurale, nous avons également mis en évidence une réduction de volume de substance blanche localisée au niveau du cingulum, également à droite. Dans cette analyse en tractographie, nous n'avons en revanche pas mis en évidence de différence micro-structurale dans le faisceau unciné ni le cingulum gauche.

**A un seuil statistique moins strict, des variations microstructurales plus diffuses, y compris dans le faisceau unciné, ont cependant été observées dans notre étude TBSS.** Nous avons mis en évidence des différences de FA (plus basse), et de MD (plus élevées) chez les adolescents sub-déprimés dans les radiations thalamiques antérieures, le forceps mineur, le faisceau longitudinal supérieur et inférieur, le faisceau fronto-occipital, le tractus cortico-spinal, le faisceau unciné et le cingulum, de façon bilatérale.

L'un des faisceaux les plus étudiés dans la dépression de l'adulte et de l'adolescent est le faisceau unciné (Sexton et al. 2009). Ce faisceau connecte le CPFm aux régions temporales internes, comme l'amygdale ou l'hippocampe, et participe de ce fait à la régulation émotionnelle (Sexton et al. 2009). La plupart des études chez l'adulte et l'adolescent ont montré une association entre dépression et baisse de FA dans ce faisceau (Sexton et al. 2009; Cullen et al. 2010; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014) bien que des augmentations de FA aient également été rapportées chez l'adolescent (Aghajani et al. 2013).

Les variations micro-structurales observées dans le tractus cortico-spinal sont également en accord avec les données de la littérature (Huang et al. 2011; Bessette et al. 2014; LeWinn et al. 2014). Les fibres de ce faisceau connectent le cortex moteur et pré-moteur à la moelle épinière. Des anomalies de ces fibres pourraient être à l'origine d'un ralentissement psychomoteur fréquemment observé en cas de symptômes dépressifs (Mergl et al. 2007).

Dans l'ensemble de nos analyses concernant la micro-structure de la substance blanche (TBSS et tractographie), nous avons observé des **patterns de variations** chez les adolescents sub-déprimés similaires; à savoir: une **FA abaissée, une MD et une RD élevées**, pas de changement de AD. Ce pattern de variations est semblable à la majeure partie des résultats de la littérature portant sur l'adulte ou l'adolescent déprimé. Les mécanismes sous-tendus par ces changements ne peuvent cependant pas être appréhendés directement en IRM et ne sont donc pas complètement éclaircis. Cependant, des études pré-cliniques combinant IRM pondérée en diffusion et histologie ont permis d'apporter des éléments de réponse (Song et al. 2002). Ainsi, une baisse de FA associée à une élévation de MD et de RD et une AD inchangée pourrait correspondre à une moindre myélinisation des fibres ou à un nombre plus faible de neurones myélinisés (Horsfield & Jones 2002; Song et al. 2002; Bennett et al. 2010). A l'adolescence, période d'intense maturation cérébrale, ce pattern pourrait correspondre à une maturation anormale de la substance blanche se manifestant par un retard de myélinisation des fibres. Chez l'adolescent déprimé, les résultats de la littérature suggèrent ainsi une maturation anormale des faisceaux des réseaux préfrontaux-striataux-limbiques et du mode par défaut, impliqués dans la régulation émotionnelle et dont la maturation cérébrale est particulièrement intense au cours de l'adolescence. Ainsi, les symptômes présentés par ces adolescents pourraient être expliqués par le fait que leurs capacités de régulation émotionnelle sont diminuées du fait d'une moindre myélinisation des faisceaux sous-tendant ces processus. Nos résultats suggèrent que les symptômes dépressifs sub-syndromiques à l'adolescence sont également associés à des variations de la maturation cérébrale dans ces faisceaux.

La **maturation cérébrale** dans les faisceaux du circuit préfrontal-striatal-limbique est en effet particulièrement intense au cours de l'adolescence. Parallèlement à l'augmentation du volume de substance blanche (Giedd 2008; Giorgio et al. 2010; Paus 2010), des changements micro-structuraux s'opèrent également à partir de la puberté. Ainsi la FA moyenne augmente au cours de cette période dans les faisceaux impliqués dans la

régulation émotionnelle, notamment le corps calleux, le faisceau longitudinal supérieur et inférieur, les radiations thalamiques antérieures et le faisceau fronto-occipital (Giorgio et al. 2008; Lebel et al. 2008; Bava et al. 2010; Peters et al. 2012). Ces changements de FA sont associés à des diminutions de RD plus qu'à des augmentations de l'AD (Giorgio et al. 2008; Lebel et al. 2008; Bava et al. 2010). Concernant la MD, une baisse progressive a été rapportée chez l'adolescent sain dans les radiations thalamiques antérieures, le forcéps mineur, le cingulum, le faisceau longitudinal supérieur et inférieur, le faisceau unciné et le tractus cortico-spinal (Menziés et al. 2015). Ces changements micro-structuraux sont en faveur d'une myélinisation progressive au cours de l'adolescence. Dans notre étude en IRM micro-structurale, les deux groupes d'adolescents (sub-déprimés et témoins) avaient un score pubertaire similaire. Par ailleurs, la prise en compte du PDS dans les analyses ne modifiait pas nos résultats. Ainsi, les différences observées ne sont pas expliquées par des différences de statut pubertaire. Nos résultats suggèrent donc une maturation cérébrale micro-structurale retardée chez les adolescents sub-déprimés.

Dans cette étude micro-structurale, nous n'avons pas observé d'**effet du sexe** dans les analyses de médiation alors qu'un tel effet a précédemment été décrit dans notre étude macro-structurale. Cette absence de différence peut paraître surprenante étant donné la forte augmentation de prévalence féminine de la dépression à partir de la puberté (Balázs et al. 2013; Hyde et al. 2008). Cependant, les changements physiologiques micro-structuraux s'opérant au cours de l'adolescence semblent moins différer entre garçons et filles que les changements macro-structuraux de la substance grise. En effet, plusieurs études ayant recherché des différences de sexe dans la maturation micro-structurale au cours de l'adolescence n'en ont pas observé (Bonekamp et al. 2007; Giorgio et al. 2008; Bava et al. 2010; Giorgio et al. 2010). Une étude a cependant montré un effet du sexe sur les différences de micro-structure entre adolescents et adultes (de 22 à 64 ans) dans la capsule interne et les radiations thalamiques mais cet effet du sexe n'était pas présent dans le corps calleux, le cingulum, la substance blanche frontale et la substance blanche temporale

(Schneiderman et al. 2007). Une autre étude a mis en évidence une interaction âge x sexe au cours de l'adolescence sur la micro-structure de certaines régions de substance blanche mais il ne s'agissait pas de régions précédemment décrites comme étant associées à la dépression (substance blanche adjacente à l'aire de Broca (AB 44), faisceau arqué, substance blanche occipito-pariétale) (Schmithorst et al. 2008). Chez l'adolescent déprimé, une étude a montré des différences entre garçons et filles (Bessette et al. 2014). Les filles déprimées présentaient ainsi des valeurs de FA plus basses que les garçons déprimés dans le cingulum et le faisceau unciné gauche et plus élevées dans le faisceau longitudinal inférieur gauche et le faisceau fronto-occipital inférieur. Cependant, ces différences n'ont été testées que chez les adolescents déprimés et les auteurs n'ont pas rapporté d'effet d'interaction sexe x groupe ou âge x groupe. Ainsi, d'autres études seront nécessaires afin de préciser si des différences sexuelles de trajectoires développementales micro-structurales peuvent être impliquées dans la physiopathologie des symptômes dépressifs de l'adolescent.

## Synthèse des résultats

Dans ce travail de thèse, nous avons donc confirmé notre hypothèse principale. Nous avons suggéré que des changements neuro-anatomiques pourraient être associés à la dépression sub-syndromique de l'adolescent. Nous avons effectivement observé, chez des adolescents sub-déprimés, des changements macro- et micro-structuraux dans des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle et précédemment décrites comme anormales chez des sujets présentant une dépression majeure.

Par ailleurs, nous avons également confirmé certaines de nos hypothèses secondaires. Nous avons suggéré que certains de ces changements pouvaient être associés à l'apparition d'une dépression clinique au cours de l'adolescence. Nous avons effectivement observé que le volume de CPFm et la valeur moyenne de FA dans les faisceaux connectant le corps calleux au CCA expliquaient en partie la transition vers une dépression clinique à 16 ans.

Nous avons également suggéré un effet différentiel du sexe sur ces changements structuraux. Bien qu'aucune interaction groupe (sub-déprimé versus témoin) x sexe significative n'ait été observée dans les analyses d'imagerie macro- et micro-structurales, nous avons observé que l'effet de médiation du CPFm sur la relation sub-dépression à 14 ans - dépression clinique à 16 ans n'était présent que chez les filles. Aucun effet du sexe n'a été observé en revanche dans les analyses de la micro-structure.

Enfin, nous avons suggéré que les changements structuraux de substance grise et micro-structuraux de la substance blanche pourraient être associés à des événements de vie négatifs. Nous avons effectivement observé, chez les adolescents sub-déprimés mais pas chez les témoins, une association entre événements de vie négatifs graves (sous score « accident ») et volume des têtes des noyaux caudés d'une part, MD dans ces faisceaux connectant la partie antérieure du corps calleux au CCA d'autre part.

L'ensemble de ces résultats suggère que la dépression sub-syndromique de l'adolescent serait associée à un défaut de maturation cérébrale dans des régions impliquées dans la régulation émotionnelle et dont le développement est particulièrement intense après la puberté. Ce défaut de maturation pourrait être en lien avec des événements de vie négatifs graves chez certains adolescents. Les changements cérébraux qui en résultent prédisposeraient à des formes syndromiques de dépression, notamment chez les filles.

Plusieurs limites de notre étude doivent cependant être considérées.

## Limites

Tout d'abord, concernant la définition de la dépression sub-syndromique, nous avons utilisé une définition issue de la littérature (Klein et al. 2009; Shankman et al. 2009) et non tirée du DSM. En effet, lors de l'initiation de ce travail de thèse, le DSM-5 n'était pas encore paru et les seuls critères disponibles dans le DSM-IV-R étaient ceux de la dépression mineure (de 2 à 4 symptômes pendant au moins 2 semaines) qui concerne un nombre limité d'adolescents. Ainsi les adolescents dont la durée des symptômes ne permet pas d'établir un diagnostic d'Episode Dépressif Majeur ont également été pris en compte dans notre étude comme présentant une dépression sub-syndromique. Une catégorie spécifique existe désormais dans le DSM-5. Nous avons également pris en compte l'ensemble des adolescents présentant au moins 3 symptômes dépressifs, sans critère de durée ni d'impact, en nous basant sur la définition proposée par Klein et al. (2009). Cependant, dans la définition de Klein et al. (2009), la durée des symptômes dépressifs doit être au minimum d'une semaine, or le DAWBA ne nous permet pas de sélectionner ce critère. Bien qu'aucune définition réellement consensuelle de la dépression sub-syndromique n'ait été disponible lors de l'initiation de cette thèse, les critères de sub-dépression utilisés ici doivent être considéré comme une limitation. En effet, la comparaison des résultats cliniques ou d'imagerie avec ceux d'autres études portant sur l'adolescent sub-déprimé est rendue moins fiable, chaque étude utilisant ses propres critères.

L'évaluation des symptômes dépressifs par le DAWBA peut avoir engendré d'autres limites. En effet, il s'agit d'un auto-questionnaire et certaines questions peuvent avoir été mal comprises par l'adolescent. Le DAWBA est cependant validé chez l'adolescent et les diagnostics sont systématiquement vérifiés par des pédo-psychiatres du consortium. Par ailleurs, le DAWBA ne fournit d'information que sur la période des 4 précédentes semaines. Ainsi, il est difficile d'affirmer qu'aucun adolescent inclus dans nos deux études de neuro-imagerie ne présentait d'antécédent d'épisode dépressif majeur. Les réponses aux questions ouvertes ont pu être utilisées pour s'assurer que de tels antécédents n'ont pas été rapportés

par l'adolescent ou son parent mais ne permettent pas de s'assurer de l'absence totale d'antécédent dépressif majeur.

En ce qui concerne l'évaluation des événements de vie de l'adolescent, le score total LEQ n'a peut-être pas permis une évaluation optimale des événements de vie négatifs. En effet, l'adolescent devant indiquer la valence émotionnelle perçue pour chaque événement de vie, les adolescents sub-déprimés peuvent avoir coté de mêmes événements de vie de façon plus négative que les témoins. Nous avons donc utilisé également une liste d'événements du LEQ considérés objectivement comme négatifs (Galinowski et al. 2015) et montré que les différences inter-groupes persistaient. Pour ce qui est du sous-score «accident», l'ensemble des événements étaient considérés comme étant objectivement négatifs.

Concernant le stade pubertaire, nous avons observé un score PDS plus élevé, correspondant à une puberté plus avancée, chez les adolescents sub-déprimés lorsque l'ensemble de la cohorte était considérée (étude clinique). Cette différence ne se retrouve pas dans nos deux études de neuro-imagerie. Cela pourrait s'expliquer par une sélection d'adolescents «moins à risque» puisque n'ayant aucune comorbidité, ou bien par une insuffisance de puissance pour détecter une différence de PDS, les groupes étant plus petits. Cependant, lorsque le PDS a été pris en compte dans les analyses d'imagerie, nos résultats atteignaient le même seuil de significativité.

Concernant l'évaluation longitudinale, plusieurs limites sont à préciser.

Tout d'abord, un certain nombre d'adolescents a été perdu de vue, ce qui peut avoir biaisé les résultats, tant cliniques que d'imagerie, et notamment celui de l'évaluation de la dépression clinique à 16 ans. Cependant, cette proportion d'adolescents perdus de vue était similaire entre les groupes sub-déprimés et témoins dans nos deux analyses d'imagerie.

Par ailleurs, seule une évaluation longitudinale clinique a été réalisée dans l'ensemble des 8 centres IMAGEN. Ainsi, les hypothèses de défaut de maturation associé à la dépression sub-syndromique ne sont que spéculatives. La réévaluation clinique et en neuro-imagerie

des sujets IMAGEN à 18 ans devrait permettre d'avoir des informations sur l'évolution macro- et micro-structurale cérébrale des adolescents sub-déprimés.

Lors de notre étude de neuro-imagerie macro-structurale, peu de diagnostics DAWBA à 16 ans étaient disponibles. Nous avons donc utilisé l'échelle ADRS pour évaluer la dépression clinique lors du suivi longitudinal. Le fait que nous ayons utilisé deux mesures différentes à 14 et à 16 ans pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive peut donc avoir biaisé nos résultats de médiation. Du fait que l'ADRS n'a été remplie par les adolescents qu'à 16 ans, il ne nous a pas été possible de mesurer les changements cliniques avec cette même échelle entre 14 et 16 ans.

Par ailleurs, nous avons observé un effet significatif de l'interaction groupe (sub-déprimé versus témoin) x sexe sur la survenue d'une dépression clinique à 16 ans dans l'étude de neuro-imagerie macro-structurale utilisant l'ADRS pour définir la dépression clinique. En revanche, un tel effet n'a pas été observé dans l'analyse de neuro-imagerie micro-structurale où les diagnostics DAWBA étaient utilisés pour définir la dépression clinique à 16 ans. Bien que les groupes de sujets diffèrent légèrement entre les deux études, du fait notamment de la moindre disponibilité d'images pondérées en diffusion de bonne qualité, il est peu probable que cette différence de groupe explique l'hétérogénéité de nos résultats concernant cette interaction. En revanche, il est plus probable que l'utilisation de deux outils de mesures distincts à 16 ans soit à l'origine de cette hétérogénéité.

Enfin, que ce soit pour le DAWBA ou l'ADRS, ces questionnaires ne permettent pas d'évaluer les symptômes dépressifs sur une longue période (maximum 4 semaines pour le DAWBA). On ignore donc si les adolescents évalués à 14 ans ont présenté un épisode dépressif majeur dans l'intervalle entre les deux évaluations. La prise en compte de cette information aurait ainsi pu modifier les résultats de notre analyse de médiation.

Dans nos deux analyses d'imagerie, la répartition des groupes d'adolescents (sub-déprimés et témoins) par centre diffère de façon importante. Cette différence a également été observée et discutée dans notre analyse des données socio-démographiques et cliniques

portant sur l'ensemble de la cohorte. Ces différences de centre ont pu entraîner des biais dans nos analyses de neuro-imagerie. Cependant, l'utilisation du type d'imageur à la place du centre dans les analyses ne changeait pas les résultats que ce soit pour la macro- ou la micro-structure. Une autre limite de notre étude tient à la variabilité liée au type d'imageur utilisé.

Enfin, concernant la technique d'IRM, que ce soit pour l'évaluation macro- ou micro-structurale, la principale limite tient au fait qu'il n'est pas possible, avec les moyens actuels, de déterminer les facteurs biologiques, moléculaires et cellulaires, qui sous-tendent les changements de structure observés dans cette étude. Si ces corrélats biologiques ont cependant été discutés plus haut, ces hypothèses sont purement spéculatives et basées sur des données autres que des données d'IRM.

## Perspectives

Les changements macro- et microstructuraux observés chez des adolescents présentant une dépression sub-syndromique pourraient cependant ne constituer qu'une étape de développement, réversible avec le temps. L'analyse des données cliniques et d'imagerie issues du suivi longitudinal, clinique et d'imagerie, réalisé à 18 ans, devrait permettre d'obtenir plus d'informations concernant le devenir de ces adolescents.

Sur le plan clinique, cette évaluation en fin d'adolescence devrait permettre d'avoir un recul plus important sur l'évolution des symptômes dépressifs de ces adolescents et ainsi de différencier les adolescents qui n'ont présenté une dépression sub-syndromique que lors de l'évaluation à 14 ans de ceux pour qui la symptomatologie dépressive sub-syndromique a persisté ou a évolué vers une symptomatologie syndromique.

En effet, pour au moins un tiers de ces adolescents sub-déprimés à 14 ans, cette symptomatologie régressera et n'évoluera jamais vers un trouble dépressif majeur (Klein et al. 2009). Il sera ainsi intéressant de pouvoir prendre en compte cette information dans les analyses de neuro-imagerie afin de mettre plus spécifiquement en évidence des marqueurs neuro-anatomiques associés à l'évolution vers le trouble dépressif majeur.

Sur un plan développemental, les données longitudinales de neuro-imagerie devraient permettre de prendre en compte l'évolution macro- et micro-structurale et ainsi de pouvoir tracer les trajectoires développementales de ces adolescents. Cela devrait permettre ainsi de confirmer ou non notre hypothèse de ralentissement de la maturation cérébrale associée à la dépression sub-syndromique.

Ainsi, une meilleure compréhension des substrats neuro-anatomiques de la dépression sub-syndromique de l'adolescent devrait permettre une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant la vulnérabilité à la dépression. À terme, ces connaissances pourraient contribuer à l'identification de sous-populations d'adolescents les plus à risque et à favoriser le développement de stratégies de prévention efficaces.

Des mesures de prévention indiquée<sup>2</sup> visant l'adolescent sub-déprimé commencent en effet à se développer. Celles-ci sont basées sur des techniques de thérapie cognitive et comportementale ou de psycho-éducation, le plus souvent en groupe, dans les locaux scolaires, ou en individuel, via des plateformes informatisées. Ces programmes visent à développer des stratégies d'adaptation au stress, à réduire les pensées automatiques dysfonctionnelles négatives, ou encore à améliorer les compétences sociales des adolescents. Ces programmes ont montré leur efficacité sur la prévention de l'épisode dépressif majeur chez l'adolescent sub-déprimé (Clarke et al. 1995; Pössel et al. 2004; Young et al. 2006; Szigethy et al. 2007; Van Voorhees et al. 2009; Stice et al. 2010; Hoek et al. 2012). Combiné à un dépistage efficace de la dépression sub-syndromique de l'adolescent, de tels programmes pourraient permettre, à terme, de réduire la prévalence des troubles dépressifs majeurs ainsi que les coûts socio-économiques qui leur sont associés.

---

<sup>2</sup> Prévention indiquée du fait de la présence de symptômes dépressifs, par opposition aux mesures de prévention universelle, visant l'ensemble de la population, ou sélective, visant les adolescents ayant des facteurs de risque, tel que les antécédents parentaux de dépression.

## Conclusion

Dans ce travail de thèse, nous avons donc étudié les aspects cliniques et de neuro-imagerie d'adolescents sub-déprimés de la cohorte IMAGEN.

Nous avons observé que les adolescents de la cohorte IMAGEN présentant une dépression sub-syndromique à 14 ans avaient plus de comorbidités psychiatriques, notamment de troubles anxieux, avaient plus d'antécédents de geste auto-agressifs et avaient un retentissement social et scolaire moins bon que celui de des adolescents non déprimés de la cohorte. Par ailleurs, à 16 ans, ils avaient un risque accru de récurrence d'épisode dépressif sub-syndromique, de transition vers un épisode dépressif constitué et de passage à l'acte auto-agressif. Ces résultats vont dans le sens de la littérature.

En imagerie, nous avons mis en évidence des changements macro et micro-structuraux associés à la dépression sub-syndromique dans des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle et précédemment décrites comme anormales chez des sujets adultes et adolescents présentant une dépression majeure.

Sur le plan macro-structural, des réductions de volume de substance grise ont été observées dans le CPFm et les têtes des noyaux caudés, tandis que des réductions de volume de substance blanche ont été observées dans la partie antérieure de la capsule interne de façon bilatérale, dans le forceps mineur gauche et le cingulum droit. Ces réductions de volumes pourraient être associées à un défaut de maturation cérébrale. Chez les adolescents sub-déprimés, les changements structuraux observés dans les noyaux caudés étaient d'autant plus importants que l'adolescent avait vécu d'événements de vie négatifs graves. Par ailleurs, le volume du CPFm expliquait en partie la transition de la dépression sub-syndromique vers la dépression clinique à 16 ans chez les filles mais pas chez les garçons, suggérant un effet différentiel du sexe.

Sur le plan micro-structural, les adolescents sub-déprimés présentaient des changements dans les paramètres de diffusion, suggérant un retard de maturation, dans la partie antérieure du corps calleux et les faisceaux le connectant au CCA. Certains de ces changements étaient d'autant plus importants que l'adolescent avait vécu d'événements de vie négatifs graves. Des variations micro-structurales dans ces mêmes faisceaux expliquaient en partie la transition de la dépression sub-syndromique vers la dépression clinique à 16 ans dans les deux sexes. Aucun effet différentiel du sexe n'a été observé concernant la micro-structure.

Les adolescents sub-déprimés sélectionnés pour ces analyses de neuro-imagerie n'ayant pas d'autre comorbidité psychiatriques, ces changements apparaissent spécifiques à la dépression sub-syndromique. En revanche, il est possible que ces adolescents appartiennent à un sous-groupe moins à risque sur le plan psycho-pathologique.

L'ensemble de ces résultats suggère que la dépression sub-syndromique sans comorbidité de l'adolescent serait associée à un défaut de maturation cérébrale dans des régions impliquées dans la régulation émotionnelle et dont le développement est particulièrement intense après la puberté. Les changements cérébraux qui en résultent prédisposeraient à des formes syndromiques de dépression, notamment chez les filles.

## Bibliographie

- Abe, O. et al., 2010. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry research*, 181(1), p.64-70.
- Aghajani, M. et al., 2013. Altered white-matter architecture in treatment-naive adolescents with clinical depression. *Psychological Medicine*, p.1-12.
- Aldinger, M. et al., 2014. Neuroticism developmental courses--implications for depression, anxiety and everyday emotional experience; a prospective study from adolescence to young adulthood. *BMC psychiatry*, 14, p.210.
- Alexander, A.L. et al., 2001. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(5), p.770-780.
- Alonso, G., 2000. Prolonged corticosterone treatment of adult rats inhibits the proliferation of oligodendrocyte progenitors present throughout white and gray matter regions of the brain. *Glia*, 31(3), p.219-231.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th Edition., Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4th Edition text revision., Washington DC: American Psychiatric Association.
- Amico, F. et al., 2011. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(1), p.15-22.
- Amodio, D.M. & Frith, C.D., 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(4), p.268-277.
- Andersen, S.L. et al., 2008. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(3), p.292-301.
- Angold, A. et al., 1999. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychological Medicine*, 29(5), p.1043-1053.
- Angold, A., Costello, E.J. & Worthman, C.M., 1998. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychological Medicine*, 28(1), p.51-61.
- Angst, J. & Merikangas, K., 1997. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *Journal of affective disorders*, 45(1-2), p.31-39; discussion 39-40.
- Angst, J., Merikangas, K.R. & Preisig, M., 1997. Subthreshold syndromes of depression and anxiety in the community. *The Journal of clinical psychiatry*, 58 Suppl 8, p.6-10.

- Arnone, D. et al., 2012. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(1), p.1-16.
- Asato, M.R. et al., 2010. White matter development in adolescence: a DTI study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 20(9), p.2122-2131.
- Ashburner, J. & Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), p.839-851.
- Ashburner, J. & Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), p.805-821.
- Avital, A. & Richter-Levin, G., 2005. Exposure to juvenile stress exacerbates the behavioural consequences of exposure to stress in the adult rat. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 8(2), p.163-173.
- Ayuso-Mateos, J.L. et al., 2010. From depressive symptoms to depressive disorders: the relevance of thresholds. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 196(5), p.365-371.
- Baker, L.M. et al., 2012. Impact of early vs. late childhood early life stress on brain morphometrics. *Brain imaging and behavior*, 7(2), p.197-203.
- Balázs, J. et al., 2013. Adolescent subthreshold-depression and anxiety: psychopathology, functional impairment and increased suicide risk. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 54(6), p.670-677.
- Banasr, M. & Duman, R.S., 2007. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS & neurological disorders drug targets*, 6(5), p.311-320.
- Barnea-Goraly, N. et al., 2005. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15(12), p.1848-1854.
- Bartova, M. et al., 2015. Reduced default mode network suppression during a Working memory task in remitted major depression. *Journal of Psychiatry Research*, 64, p.9-18.
- Bava, S. et al., 2010. Longitudinal characterization of white matter maturation during adolescence. *Brain Research*, 1327, p.38-46.
- Bechara, A. et al., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), p.7-15.

- Behrens, T.E.J. et al., 2003. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 50(5), p.1077-1088.
- Behrens, T.E.J. et al., 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, 34(1), p.144-155.
- De Bellis, M.D., 2001. Developmental traumatology: the psychobiological development of maltreated children and its implications for research, treatment, and policy. *Development and psychopathology*, 13(3), p.539-564.
- Bennett, I.J. et al., 2010. Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, 31(3), p.378-390.
- Bergouignan, L. et al., 2009. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *NeuroImage*, 45(1), p.29-37.
- Bertha, E.A. & Balázs, J., 2013. Subthreshold depression in adolescence: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, 22(10), p.589-603.
- Bessette, K.L. et al., 2014. White matter abnormalities in adolescents with major depressive disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 8(4), p.531-541.
- Bhatia, K.P., Daniel, S.E. & Marsden, C.D., 1993. Familial parkinsonism with depression: a clinicopathological study. *Annals of neurology*, 34(6), p.842-847.
- Bloom, J.S. & Hynd, G.W., 2005. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology Review*, 15(2), p.59-71.
- Boccardi, M. et al., 2010. Clinical and medial temporal features in a family with mood disorders. *Neuroscience Letters*, 468(2), p.93-97.
- Boes, A.D. et al., 2008. Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biological Psychiatry*, 63(4), p.391-397.
- Bonekamp, D. et al., 2007. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *NeuroImage*, 34(2), p.733-742.
- Bora, E. et al., 2012. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of affective disorders*, 138(1-2), p.9-18.
- Botteron, K.N. et al., 2002. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, 51(4), p.342-344.

- Bouma, E.M.C. et al., 2008. Stressful life events and depressive problems in early adolescent boys and girls: the influence of parental depression, temperament and family environment. *Journal of affective disorders*, 105(1-3), p.185-193.
- Bragulat, V. et al., 2007. Dopaminergic function in depressed patients with affective flattening or with impulsivity: [18F]fluoro-L-dopa positron emission tomography study with voxel-based analysis. *Psychiatry Research*, 154(2), p.115-124.
- Bremner, J.D. et al., 2002. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, 51(4), p.273-279.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R. & Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, p.1-38.
- Caetano, S.C. et al., 2007. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neuroscience Letters*, 427(3), p.142-147.
- Campbell, S. et al., 2004. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 161(4), p.598-607.
- Carballedo, A. et al., 2012. Early life adversity is associated with brain changes in subjects at family risk for depression. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(8), p.569-578.
- Casey, B.J., Getz, S. & Galvan, A., 2008. The adolescent brain. *Developmental review: DR*, 28(1), p.62-77.
- Caspi, A. et al., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631), p.386-389.
- Castellanos-Ryan, N. et al., 2013. Sensitivity and specificity of a brief personality screening instrument in predicting future substance use, emotional, and behavioral problems: 18-month predictive validity of the Substance Use Risk Profile Scale. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37 Suppl 1, p.E281-290.
- Catani, M. & Thiebaut de Schotten, M., 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 44(8), p.1105-1132.
- Chalouhi, N. et al., 2012. Cigarette smoke and inflammation: role in cerebral aneurysm formation and rupture. *Mediators of Inflammation*, 2012, p.271582.
- Cheng, Y. et al., 2014. Delineation of early and later adult onset depression by diffusion tensor imaging. *PloS One*, 9(11), p.e112307.

- Chen, H.-H. et al., 2008. Orbitofrontal cortex volumes in medication naïve children with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), p.551-556.
- Chen, M.C., Hamilton, J.P. & Gotlib, I.H., 2010. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), p.270-276.
- Chung, T. et al., 2000. Screening adolescents for problem drinking: performance of brief screens against DSM-IV alcohol diagnoses. *Journal of Studies on Alcohol*, 61(4), p.579-587.
- Clarke, G.N. et al., 1995. Targeted prevention of unipolar depressive disorder in an at-risk sample of high school adolescents: a randomized trial of a group cognitive intervention. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(3), p.312-321.
- Clark, L. et al., 2008. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain: a journal of neurology*, 131(Pt 5), p.1311-1322.
- Cohen, R.A. et al., 2006. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biological psychiatry*, 59(10), p.975-982.
- Conley, C.S. & Rudolph, K.D., 2009. The emerging sex difference in adolescent depression: interacting contributions of puberty and peer stress. *Development and Psychopathology*, 21(2), p.593-620.
- Conley, C.S., Rudolph, K.D. & Bryant, F.B., 2012. Explaining the longitudinal association between puberty and depression: sex differences in the mediating effects of peer stress. *Development and Psychopathology*, 24(2), p.691-701.
- Consoli, A. et al., 2013. Suicidal behaviors in depressed adolescents: role of perceived relationships in the family. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 7(1), p.8.
- Costello, E.J., Egger, H. & Angold, A., 2005. 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(10), p.972-986.
- Cotter, D. et al., 2001. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*, 58(6), p.545-553.
- Cuijpers, P. et al., 2007. Economic costs of minor depression: a population-based study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 115(3), p.229-236.

- Cuijpers, P., Boluijt, P. & van Straten, A., 2008. Screening of depression in adolescents through the Internet: sensitivity and specificity of two screening questionnaires. *European child & adolescent psychiatry*, 17(1), p.32-38.
- Cuijpers, P., de Graaf, R. & van Dorsselaer, S., 2004. Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *Journal of affective disorders*, 79(1-3), p.71-79.
- Cuijpers, P. & Smit, F., 2004. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 109(5), p.325-331.
- Cullen, K.R. et al., 2010. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(2), p.173-183.e1.
- Cullen, K.R. et al., 2009. A preliminary study of functional connectivity in comorbid adolescent depression. *Neuroscience Letters*, 460(3), p.227-231.
- Dannlowski, U. et al., 2012. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biological psychiatry*, 71(4), p.286-293.
- Desikan, R.S. et al., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), p.968-980.
- Díaz, R. et al., 2008. Children of alcoholics in Spain: from risk to pathology. Results from the ALFIL program. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 43(1), p.1-10.
- Drevets, W.C., Price, J.L. & Furey, M.L., 2008. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, 213(1-2), p.93-118.
- Ducharme, S. et al., 2014. Anxious/Depressed Symptoms are Linked to Right Ventromedial Prefrontal Cortical Thickness Maturation in Healthy Children and Young Adults. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 24(11), p.2941-2950.
- Dunlop, B.W. & Nemeroff, C.B., 2007. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, 64(3), p.327-337.
- Eastwood, S.L. & Harrison, P.J., 2000. Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: a study of complexin mRNAs. *Molecular psychiatry*, 5(4), p.425-432.

- Eastwood, S.L. & Harrison, P.J., 2001. Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain research bulletin*, 55(5), p.569-578.
- Eaton, W.W., Badawi, M. & Melton, B., 1995. Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. *The American journal of psychiatry*, 152(7), p.967-972.
- Edmiston, E.E. et al., 2011. Corticostriatal-limbic gray matter morphology in adolescents with self-reported exposure to childhood maltreatment. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 165(12), p.1069-1077.
- Eiland, L. & Romeo, R.D., 2013. Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*, 249, p.162-171.
- Fairlie, A.M. et al., 2006. Utility of the AUDIT for screening adolescents for problematic alcohol use in the emergency department. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 18(1), p.115-122.
- Fergusson, D.M. et al., 2005. Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 62(1), p.66-72.
- Foland-Ross, L.C. et al., 2010. Amygdala reactivity in healthy adults is correlated with prefrontal cortical thickness. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(49), p.16673-16678.
- Forbes, E.E. et al., 2009. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *The American journal of psychiatry*, 166(1), p.64-73.
- Ford, T., Goodman, R. & Meltzer, H., 2003. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(10), p.1203-1211.
- Frodl, T. et al., 2010. Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(6), p.1383-1390.
- Frodl, T. et al., 2003. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological psychiatry*, 53(4), p.338-344.
- Frodl, T. et al., 2008. Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression. *Molecular psychiatry*, 13(12), p.1093-1101.

- Fusar-Poli, P. et al., 2006. Neuroimaging and electrophysiological studies of the effects of acute tryptophan depletion: a systematic review of the literature. *Psychopharmacology*, 188(2), p.131-143.
- Galinowski, A. et al., 2015. Resilience and corpus callosum microstructure in adolescence. *Psychological Medicine*, p.1-10.
- Gallerani, C.M., Garber, J. & Martin, N.C., 2010. The temporal relation between depression and comorbid psychopathology in adolescents at varied risk for depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 51(3), p.242-249.
- Gazzaniga, M.S., 2000. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain: A Journal of Neurology*, 123 ( Pt 7), p.1293-1326.
- Giedd, J.N. et al., 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), p.861-863.
- Giedd, J.N. et al., 2012. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biology of sex differences*, 3(1), p.19.
- Giedd, J.N., 2008. The teen brain: insights from neuroimaging. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 42(4), p.335-343.
- Giorgio, A. et al., 2008. Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage*, 39(1), p.52-61.
- Giorgio, A. et al., 2010. Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *NeuroImage*, 49(1), p.94-103.
- Gledhill, J. & Garralda, M.E., 2011. The short-term outcome of depressive disorder in adolescents attending primary care: a cohort study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 46(10), p.993-1002.
- Glück-Vanlaer, N. et al., 1996. [Depression and calcinosis of the basal ganglia: apropos of a case]. *L'Encéphale*, 22(2), p.127-131.
- Goddings, A.-L. et al., 2014. The influence of puberty on subcortical brain development. *NeuroImage*, 88, p.242-251.
- Goenjian, A.K. et al., 2012. Association of TPH1, TPH2, and 5HTTLPR with PTSD and depressive symptoms. *Journal of affective disorders*, 140(3), p.244-252.
- Gogtay, N. et al., 2004. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), p.8174-8179.
- González-Tejera, G. et al., 2005. Examining minor and major depression in adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 46(8), p.888-899.

- Goodman, M. et al., 2011. Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 45(6), p.803-807.
- Goodman, R. et al., 2000. The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 41(5), p.645-655.
- Goodman, R., 1997. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 38(5), p.581-586.
- Goodman, R., Meltzer, H. & Bailey, V., 1998. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *European child & adolescent psychiatry*, 7(3), p.125-130.
- Goodyer, I. & Cooper, P.J., 1993. A community study of depression in adolescent girls. II: The clinical features of identified disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 163, p.374-380.
- Goodyer, I., Wright, C. & Altham, P., 1990. The friendships and recent life events of anxious and depressed school-age children. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 156, p.689-698.
- Gotlib, I.H. et al., 2010. Neural Processing of Reward and Loss in Girls at Risk for Major Depression. *Archives of general psychiatry*, 67(4), p.380-387.
- Greicius, M.D. et al., 2009. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(1), p.72-78.
- Grimm, S. et al., 2009. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(4), p.932-943.
- Grimm, S. et al., 2011. Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12(8), p.627-637.
- De Groot, J.C. et al., 2000. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), p.1071-1076.
- Guo, W. et al., 2012a. Altered white matter integrity in young adults with first-episode, treatment-naive, and treatment-responsive depression. *Neuroscience letters*, 522(2), p.139-144.

- Guo, W. et al., 2012b. Altered white matter integrity of forebrain in treatment-resistant depression: A diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 38(2), p.201-206..
- Gusnard, D.A. et al., 2001. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), p.4259-4264.
- Haefffel, G.J. et al., 2008. Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: evidence for a gene-environment interaction in a sample of juvenile detainees. *Psychological science*, 19(1), p.62-69.
- Hagan, C.C. et al., 2015. Adolescents with current major depressive disorder show dissimilar patterns of age-related differences in ACC and thalamus. *NeuroImage. Clinical*, 7, p.391-399.
- Halligan, S.L. et al., 2007. Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biological psychiatry*, 62(1), p.40-46.
- Hamilton, J.L. et al., 2014. Pubertal timing and vulnerabilities to depression in early adolescence: Differential pathways to depressive symptoms by sex. *Journal of Adolescence*, 37(2), p.165-174.
- Hamilton, J.P., Siemer, M. & Gotlib, I.H., 2008. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 13(11), p.993-1000.
- Hankin, B.L. et al., 1998. Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *Journal of abnormal psychology*, 107(1), p.128-140.
- Hankin, B.L. et al., 2010. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in dysphoric children and adolescents: cortisol reactivity to psychosocial stress from preschool through middle adolescence. *Biological psychiatry*, 68(5), p.484-490.
- Hanson, J.L. et al., 2010. Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: a tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(22), p.7466-7472.
- Hanson, J.L. et al., 2012. Structural variations in prefrontal cortex mediate the relationship between early childhood stress and spatial working memory. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(23), p.7917-7925.

- Harrington, R. et al., 1990. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. I. Psychiatric status. *Archives of general psychiatry*, 47(5), p.465-473.
- Harvey, P.-O. et al., 2007. Individual differences in trait anhedonia: a structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects. *Molecular psychiatry*, 12(8), p.703, 767-775.
- Hastings, R.S. et al., 2004. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(5), p.952-959.
- Hayakawa, Y.K. et al., 2014. Depressive symptoms and neuroanatomical structures in community-dwelling women: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *NeuroImage. Clinical*, 4, p.481-487.
- Hayakawa, Y.K. et al., 2013. Structural brain abnormalities in women with subclinical depression, as revealed by voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Journal of Affective Disorders*, 144(3), p.263-268.
- Hayward, C. et al., 1999. Ethnic differences in the association between pubertal status and symptoms of depression in adolescent girls. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 25(2), p.143-149.
- Heim, C. & Nemeroff, C.B., 2001. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological psychiatry*, 49(12), p.1023-1039.
- Henderson, S.E. et al., 2013. A Preliminary Study of White Matter in Adolescent Depression: Relationships with Illness Severity, Anhedonia, and Irritability. *Frontiers in Psychiatry*, 4:152. doi: 10.3389/fpsy.2013.00152.
- Herting, M.M. et al., 2014. The role of testosterone and estradiol in brain volume changes across adolescence: a longitudinal structural MRI study. *Human Brain Mapping*, 35(11), p.5633-5645.
- Hickie, I.B. et al., 2007. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *Journal of affective disorders*, 98(1-2), p.137-142.
- Hoek, W. et al., 2012. Effects of Internet-Based Guided Self-Help Problem-Solving Therapy for Adolescents with Depression and Anxiety: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 7(8):e43485.
- Horn, A. et al., 2014. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *NeuroImage*, 102 Pt 1, p.142-151.

- Horsfield, M.A. & Jones, D.K., 2002. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. *NMR in biomedicine*, 15(7-8), p.570-577.
- Horwath, E. et al., 1992. Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of general psychiatry*, 49(10), p.817-823.
- Ho, T.C. et al., 2014. Emotion-Dependent Functional Connectivity of the Default Mode Network in Adolescent Depression. *Biological Psychiatry*. pii: S0006-3223(14)00697-0. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.002.
- Huang, H. et al., 2011. White matter changes in healthy adolescents at familial risk for unipolar depression: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(3), p.684-691.
- Huang, H., Gundapuneedi, T. & Rao, U., 2012. White matter disruptions in adolescents exposed to childhood maltreatment and vulnerability to psychopathology. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(12), p.2693-2701.
- Hulvershorn, L.A., Cullen, K. & Anand, A., 2011. Toward dysfunctional connectivity: a review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 5(4), p.307-328.
- Humensky, J. et al., 2010. Adolescents with depressive symptoms and their challenges with learning in school. *The Journal of school nursing: the official publication of the National Association of School Nurses*, 26(5), p.377-392.
- Huttenlocher, P.R. & Dabholkar, A.S., 1997. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 387(2), p.167-178.
- Hyde, J.S., Mezulis, A.H. & Abramson, L.Y., 2008. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychological Review*, 115(2), p.291-313.
- Imai, K., Keele, L. & Tingley, D., 2010. A general approach to causal mediation analysis. *Psychological Methods*, 15(4), p.309-334.
- Infrasca, R., 2003. Childhood adversities and adult depression: an experimental study on childhood depressogenic markers. *Journal of affective disorders*, 76(1-3), p.103-111.
- Jeronimus, B.F. et al., 2014. Mutual Reinforcement Between Neuroticism and Life Experiences: A Five-Wave, 16-Year Study to Test Reciprocal Causation. *Journal of personality and social psychology*, 107(4), p.751-764.

- Jin, C. et al., 2011. A preliminary study of the dysregulation of the resting networks in first-episode medication-naive adolescent depression. *Neuroscience Letters*, 503(2), p.105-109.
- Johnson, J.G., Cohen, P. & Kasen, S., 2009. Minor depression during adolescence and mental health outcomes during adulthood. *The British Journal of Psychiatry*, 195(3), p.264-265.
- Jones, D.K. et al., 2013. Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: Implications for neuropsychological investigations. *Neuropsychologia*, 51(1), p.67-78.
- Jones, D.K., Knösche, T.R. & Turner, R., 2013. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73, p.239-254.
- Jonsson, U. et al., 2011. Mental health outcome of long-term and episodic adolescent depression: 15-year follow-up of a community sample. *Journal of Affective Disorders*, 130(3), p.395-404.
- Judd, L.L., Schettler, P.J. & Akiskal, H.S., 2002. The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *The Psychiatric clinics of North America*, 25(4), p.685-698.
- Kaltiala-Heino, R., Kosunen, E. & Rimpelä, M., 2003. Pubertal timing, sexual behaviour and self-reported depression in middle adolescence. *Journal of Adolescence*, 26(5), p.531-545.
- Kashani, J.H. et al., 1983. Depression in a sample of 9-year-old children, Prevalence and associated characteristics. *Archives of general psychiatry*, 40(11), p.1217-1223.
- Keedwell, P.A. et al., 2005. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological Psychiatry*, 58(6), p.495-503.
- Keedwell, P.A. et al., 2012. Cingulum White Matter in Young Women at Risk of Depression: The Effect of Family History and Anhedonia. *Biological Psychiatry*, 72(4), p.296-302.
- Keenan, K. et al., 2008. Subthreshold symptoms of depression in preadolescent girls are stable and predictive of depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(12), p.1433-1442.
- Keenan-Miller, D., Hammen, C.L. & Brennan, P.A., 2007. Health outcomes related to early adolescent depression. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 41(3), p.256-262.

- Kendler, K.S. et al., 2005. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Archives of general psychiatry*, 62(5), p.529-535.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M. & Prescott, C.A., 1999. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American journal of psychiatry*, 156(6), p.837-841.
- Kessler, R.C. et al., 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 289(23), p.3095-3105.
- Kessler, R.C. & Walters, E.E., 1998. Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depression and anxiety*, 7(1), p.3-14.
- Kieseppä, T. et al., 2010. Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Journal of affective disorders*, 120(1-3), p.240-244.
- Killgore, W.D.S. & Yurgelun-Todd, D.A., 2006. Ventromedial prefrontal activity correlates with depressed mood in adolescent children. *Neuroreport*, 17(2), p.167-171.
- Kim, M.J., Hamilton, J.P. & Gotlib, I.H., 2008. Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry research*, 164(2), p.114-122.
- Klein, D.N. et al., 2009. Subthreshold depressive disorder in adolescents: predictors of escalation to full-syndrome depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(7), p.703-710.
- Knutson, B. et al., 2008. Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biological Psychiatry*, 63(7), p.686-692.
- Koechlin, E. & Hyafil, A., 2007. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5850), p.594-598.
- Konarski, J.Z. et al., 2008. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, 10(1), p.1-37.
- Kong, L. et al., 2013. Sex differences of gray matter morphology in cortico-limbic-striatal neural system in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 47(6), p.733-739.
- Koolschijn, P.C.M.P. et al., 2009. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping*, 30(11), p.3719-3735.

- Koorevaar, A.M.L. et al., 2013. Big Five personality and depression diagnosis, severity and age of onset in older adults. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), p.178-185.
- Korczak, D.J. & Goldstein, B.I., 2009. Childhood onset major depressive disorder: course of illness and psychiatric comorbidity in a community sample. *The Journal of pediatrics*, 155(1), p.118-123.
- Korgaonkar, M.S. et al., 2014. Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: a connectome analysis. *Biological Psychiatry*, 76(7), p.567-574.
- Korgaonkar, M.S. et al., 2013. Early Exposure to Traumatic Stressors Impairs Emotional Brain Circuitry. *PLoS ONE*, 8(9): e75524.
- Korgaonkar, M.S. et al., 2011. Loss of white matter integrity in major depressive disorder: evidence using tract-based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging. *Human brain mapping*, 32(12), p.2161-2171.
- Kotov, R. et al., 2010. Linking « big » personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 136(5), p.768-821.
- Krackow, E. & Rudolph, K.D., 2008. Life stress and the accuracy of cognitive appraisals in depressed youth. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 37(2), p.376-385.
- Krishnan, K.R. et al., 1992. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Archives of General Psychiatry*, 49(7), p.553-557.
- Krishnan, K.R., Hays, J.C. & Blazer, D.G., 1997. MRI-defined vascular depression. *The American Journal of Psychiatry*, 154(4), p.497-501.
- Kronenberg, G. et al., 2009. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *Journal of psychiatric research*, 43(13), p.1112-1117.
- Kumar, A. et al., 2014. Cortical Thinning in Patients With Late-Life Minor Depression. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(5), p.459-464.
- Kumar, A. et al., 1998. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(13), p.7654-7658.
- Kumar, A. et al., 1997. Neuroanatomical substrates of late-life minor depression. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Archives of neurology*, 54(5), p.613-617.

- Lacerda, A.L.T. et al., 2004. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 55(4), p.353-358.
- Lai, C.-H., 2013. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiatry research*, 211(1), p.37-46.
- Lange, C. & Irle, E., 2004. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychological medicine*, 34(6), p.1059-1064.
- Lebel, C. et al., 2008. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage*, 40(3), p.1044-1055.
- Lehéricy, S. et al., 2004. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Annals of neurology*, 55(4), p.522-529.
- Lemogne, C. et al., 2012. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), p.e1-e11.
- Lenroot, R.K. et al., 2007. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage*, 36(4), p.1065-1073.
- LeWinn, K.Z. et al., 2014. White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(8), p.899-909, 909.e1-7.
- Lewinsohn, P.M. et al., 2000. Clinical implications of « subthreshold » depressive symptoms. *Journal of abnormal psychology*, 109(2), p.345-351.
- Lewinsohn, P.M., Rohde, P. & Seeley, J.R., 1998. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical psychology review*, 18(7), p.765-794.
- Liao, Y. et al., 2013. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 38(1), p.49-56.
- Li, H. et al., 2015. Brain structural alterations associated with young women with subthreshold depression. *Scientific Reports*, 5, p.9707.
- Li, Y. et al., 2014. Magnetic resonance study of the structure and function of the hippocampus and amygdala in patients with depression. *Chinese Medical Journal*, 127(20), p.3610-3615.
- Lupien, S.J. et al., 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), p.434-445.
- MacMaster, F.P. et al., 2014. Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain imaging and behavior*, 8(1), p.119-127.

- MacMaster, F.P., Carrey, N. & Marie Langevin, L., 2013. Corpus callosal morphology in early onset adolescent depression. *Journal of affective disorders*, 145(2), p.256-259
- MacMaster, F.P. & Kusumakar, V., 2004a. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medicine*, 2, p.2.
- MacMaster, F.P. & Kusumakar, V., 2004b. MRI study of the pituitary gland in adolescent depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(3), p.231-236.
- Maldjian, J.A. et al., 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3), p.1233-1239.
- Malouff, J.M., Thorsteinsson, E.B. & Schutte, N.S., 2005. The Relationship Between the Five-Factor Model of Personality and Symptoms of Clinical Disorders: A Meta-Analysis. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 27(2), p.101-114.
- Mana, S., Paillère Martinot, M.-L. & Martinot, J.-L., 2010. Brain imaging findings in children and adolescents with mental disorders: a cross-sectional review. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 25(6), p.345-354.
- Marchand, W.R., 2010. Cortico-basal ganglia circuitry: a review of key research and implications for functional connectivity studies of mood and anxiety disorders. *Brain Structure & Function*, 215(2), p.73-96.
- Marrus, N. et al., 2015. Ventromedial prefrontal cortex thinning in preschool-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 180, p.79-86.
- Martinot, M. et al., 2001. Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *The American journal of psychiatry*, 158(2), p.314-316.
- Mathers, C.D. & Loncar, D., 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), p.e442.
- Matsuo, K. et al., 2008. Striatal volume abnormalities in treatment-naïve patients diagnosed with pediatric major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(2), p.121-131.
- Mayberg, H.S., 2003. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, p.193-207.
- Mayberg, H.S. et al., 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry*, 156(5), p.675-682.

- McCrae, R.R. & Costa Jr., P.T., 2004. A contemplated revision of the NEO Five-Factor Inventory. *Personality and Individual Differences*, 36(3), p.587-596.
- McEwen, B.S. & Gianaros, P.J., 2010. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, p.190-222.
- McEwen, B.S. & Magarinos, A.M., 2001. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Human psychopharmacology*, 16(S1), p.S7-S19.
- Mehta, M.A. et al., 2010. Hyporesponsive reward anticipation in the basal ganglia following severe institutional deprivation early in life. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(10), p.2316-2325.
- Mendez, M.F., Adams, N.L. & Lewandowski, K.S., 1989. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*, 39(3), p.349-354.
- Menzies, L. et al., 2015. The effects of puberty on white matter development in boys. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 11, p.116-128.
- Mergl, R. et al., 2007. Hand-motor dysfunction in depression: characteristics and pharmacological effects. *Clinical EEG and neuroscience*, 38(2), p.82-88.
- Mervaala, E. et al., 2000. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychological medicine*, 30(1), p.117-125.
- Michaud-Tomson, L., 2003. Childhood depressive symptoms, physical activity and health-related fitness. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 25, p.419-439.
- Milad, M.R. et al., 2005. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), p.10706-10711.
- Muñoz, R.F. et al., 2010. Prevention of major depression. *Annual review of clinical psychology*, 6, p.181-212.
- Murphy, M.L. et al., 2012. Neurotrophic tyrosine kinase polymorphism impacts white matter connections in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 72(8), p.663-670.
- Mutlu, A.K. et al., 2013. Sex differences in thickness, and folding developments throughout the cortex. *NeuroImage*, 82, p.200-207.
- Myers-Schulz, B. & Koenigs, M., 2012. Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders. *Molecular Psychiatry*, 17(2), p.132-141.

- Negriff, S., Fung, M.T. & Trickett, P.K., 2008. Self-Rated Pubertal Development, Depressive Symptoms and Delinquency: Measurement Issues and Moderation by Gender and Maltreatment. *Journal of Youth and Adolescence*, 37(6), p.736-746.
- Nestler, E.J. & Carlezon, W.A., Jr, 2006. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological psychiatry*, 59(12), p.1151-1159.
- Newcomb, M.D., Huba, G.J. & Bentler, P.M., 1981. A Multidimensional Assessment of Stressful Life Events among Adolescents: Derivation and Correlates. *Journal of Health and Social Behavior*, 22(4), p.400-415.
- Niwa, M. et al., 2013. Adolescent Stress-Induced Epigenetic Control of Dopaminergic Neurons via Glucocorticoids. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6117), p.335-339.
- Nolan, C.L. et al., 2002. Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 59(2), p.173-179.
- Van Noorden, M.S. et al., 2011. Pre-adult versus adult onset major depressive disorder in a naturalistic patient sample: the Leiden Routine Outcome Monitoring Study. *Psychological medicine*, 41(7), p.1407-1417.
- Oldehinkel, A.J., Wittchen, H.U. & Schuster, P., 1999. Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychological medicine*, 29(3), p.655-668.
- Ongür, D., Drevets, W.C. & Price, J.L., 1998. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(22), p.13290-13295.
- Oswald, L.M. et al., 2014. History of childhood adversity is positively associated with ventral striatal dopamine responses to amphetamine. *Psychopharmacology*, 231(12), p.2417-2433.
- Ota, M. et al., 2015. White matter abnormalities in major depressive disorder with melancholic and atypical features: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(6), p.360-368.
- Pannekoek, J.N. et al., 2014. Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *NeuroImage. Clinical*, 4, p.336-342.
- Parashos, I.A. et al., 1998. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry research*, 84(1), p.7-15.
- Paul, L.K. et al., 2006. Emotional arousal in agenesis of the corpus callosum. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 61(1), p.47-56.

- Paus, T., 2005. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in cognitive sciences*, 9(2), p.60-68.
- Paus, T., 2010. Sex differences in the human brain: a developmental perspective. *Progress in Brain Research*, 186, p.13-28.
- Peper, J.S. et al., 2008. Cerebral white matter in early puberty is associated with luteinizing hormone concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 33(7), p.909-915.
- Peper, J.S. et al., 2011. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), p.1101-1113.
- Perlman, W.R. et al., 2007. Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiology of aging*, 28(3), p.447-458.
- Perrin, J.S. et al., 2009. Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *NeuroImage*, 45(4), p.1055-1066.
- Peters, B.D. et al., 2012. White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), p.1308-1317.
- Petersen, A.C. et al., 1988. A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of Youth and Adolescence*, 17(2), p.117-133.
- Pickles, A. et al., 2001. Child psychiatric symptoms and psychosocial impairment: relationship and prognostic significance. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 179, p.230-235.
- Pine, D.S. et al., 1999. Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? *The American Journal of Psychiatry*, 156(1), p.133-135.
- Pine, D.S. et al., 2002. Adolescent life events as predictors of adult depression. *Journal of affective disorders*, 68(1), p.49-57.
- Pössel, P. et al., 2004. School-based prevention of depressive symptoms in adolescents: a 6-month follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(8), p.1003-1010.
- Price, C.S. et al., 2002. The development and psychometric properties of a measure of social and adaptive functioning for children and adolescents. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 31(1), p.111-122.
- Price, J.L. & Drevets, W.C., 2010. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), p.192-216.

- Rajkowska, G. & Miguel-Hidalgo, J.J., 2007. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & neurological disorders drug targets*, 6(3), p.219-233.
- Rao, U. et al., 2010. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biological Psychiatry*, 67(4), p.357-364.
- Rapaport, M.H. et al., 2002. A Descriptive Analysis of Minor Depression. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), p.637-643.
- Rapaport, M.H. & Judd, L.L., 1998. Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *Journal of affective disorders*, 48(2-3), p.227-232.
- Reilly, J.G., McTavish, S.F. & Young, A.H., 1997. Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 11(4), p.381-392.
- Revah-Levy, A. et al., 2011. Association between Body Mass Index and depression: the « fat and jolly » hypothesis for adolescents girls. *BMC public health*, 11, p.649-656.
- Revah-Levy, A. et al., 2007. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): a validation study. *BMC psychiatry*, 7, p.2.
- Risch, N. et al., 2009. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 301(23), p.2462-2471.
- Rohde, P. et al., 2009. Major and minor depression in female adolescents: onset, course, symptom presentation, and demographic associations. *Journal of clinical psychology*, 65(12), p.1339-1349.
- Romanczuk-Seiferth, N. et al., 2014. Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *NeuroImage : Clinical*, 5, p.62-68.
- Romeo, R.D. et al., 2006. Stress history and pubertal development interact to shape hypothalamic-pituitary-adrenal axis plasticity. *Endocrinology*, 147(4), p.1664-1674.
- Rosso, I.M. et al., 2005. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biological Psychiatry*, 57(1), p.21-26.
- Roy, M., Shohamy, D. & Wager, T.D., 2012. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(3), p.147-156.
- Rudrauf, D., Mehta, S. & Grabowski, T.J., 2008. Disconnection's renaissance takes shape: Formal incorporation in group-level lesion studies. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 44(8), p.1084-1096.

- Salmela-Aro, K., Savolainen, H. & Holopainen, L., 2009. Depressive symptoms and school burnout during adolescence: evidence from two cross-lagged longitudinal studies. *Journal of youth and adolescence*, 38(10), p.1316-1327.
- Sambataro, F. et al., 2014. Revisiting default mode network function in major depression: evidence for disrupted subsystem connectivity. *Psychological Medicine*, 44(10), p.2041-2051.
- Saunders, J.B. et al., 1993. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction (Abingdon, England)*, 88(6), p.791-804.
- Sayette, V. de la, 2008. Chapitre 14. Imagerie morphologique et neuropsychologie. *Neurosciences & cognition*, p.183-193.
- Schmaal, L. et al., 2015. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry*, doi: 10.1038/mp.2015.69.
- Schmithorst, V.J., Holland, S.K. & Dardzinski, B.J., 2008. Developmental Differences in White Matter Architecture Between Boys and Girls. *Human brain mapping*, 29(6), p.696-710.
- Schneiderman, J.S. et al., 2007. Diffusion Tensor Anisotropy in Adolescents and Adults. *Neuropsychobiology*, 55(2), p.96-111.
- Schoene-Bake, J.-C. et al., 2010. Tractographic Analysis of Historical Lesion Surgery for Depression. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), p.2553-2563.
- Schumann, G. et al., 2010. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 15(12), p.1128-1139.
- Seckfort, D.L. et al., 2008. Early Life Stress on Brain Structure and Function Across the Lifespan: A Preliminary Study. *Brain Imaging and Behavior*, 2(1), p.49-58.
- Seok, J.-H. et al., 2013. Effect of the COMT val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with major depressive disorder. *Neuroscience Letters*, 545, p.35-39.
- Serafini, G. et al., 2014. Brain changes in early-onset bipolar and unipolar depressive disorders: a systematic review in children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(11), p.1023-1041.
- Sexton, C.E., Mackay, C.E. & Ebmeier, K.P., 2009. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biological psychiatry*, 66(9), p.814-823.

- Shad, M.U., Muddasani, S. & Rao, U., 2012. Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 22(3), p.190-197.
- Shankman, S.A. et al., 2009. Subthreshold conditions as precursors for full syndrome disorders: a 15-year longitudinal study of multiple diagnostic classes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 50(12), p.1485-1494.
- Shansky, R.M. et al., 2004. Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. *Molecular Psychiatry*, 9(5), p.531-538.
- Sheline, Y.I. et al., 2009. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), p.1942-1947.
- Sihvola, E. et al., 2007. Minor depression in adolescence: phenomenology and clinical correlates. *Journal of affective disorders*, 97(1-3), p.211-218.
- Simerly, R.B. et al., 1990. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *The Journal of Comparative Neurology*, 294(1), p.76-95.
- Smith, S.M. et al., 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), p.1487-1505.
- Song, S.-K. et al., 2002. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, 17(3), p.1429-1436.
- Souery, D. et al., 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), p.1062-1070.
- Sowell, E.R. et al., 2002. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(1), p.4-16.
- Sowell, E.R. et al., 1999. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature neuroscience*, 2(10), p.859-861.
- Steele, J.D. et al., 2005. Possible structural abnormality of the brainstem in unipolar depressive illness: a transcranial ultrasound and diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(11), p.1510-1515.
- Steingard, R.J. et al., 2002. Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents. *Biological psychiatry*, 52(5), p.413-417.

- Stice, E. et al., 2010. Efficacy trial of a brief cognitive-behavioral depression prevention program for high-risk adolescents: effects at 1- and 2-year follow-up. *Journal of consulting and clinical psychology*, 78(6), p.856-867.
- Stringaris, A. et al., 2015. The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *The American Journal of Psychiatry*, p.appiajp201514101298.
- Szigethy, E. et al., 2007. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(10), p.1290-1298.
- Taki, Y. et al., 2005. Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: a voxel-based morphometry. *Journal of Affective Disorders*, 88(3), p.313-320.
- Thapar, A. et al., 2012. Depression in adolescence. *Lancet*, 379(9820), p.1056-1067.
- Thapar, A. et al., 2010. Managing and preventing depression in adolescents. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, p.c209.
- Tomoda, A. et al., 2009. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *NeuroImage*, 47, Supplement 2, p.T66-T71.
- Treadway, M.T. et al., 2009. Early adverse events, HPA activity and rostral anterior cingulate volume in MDD. *PloS one*, 4(3), p.e4887.
- Tremblay, L.K. et al., 2005. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Archives of general psychiatry*, 62(11), p.1228-1236.
- Vasic, N. et al., 2008. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders*, 109(1-2), p.107-116.
- Videbech, P. & Ravnkilde, B., 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), p.1957-1966.
- Van Voorhees, B.W. et al., 2009. Randomized clinical trial of an Internet-based depression prevention program for adolescents (Project CATCH-IT) in primary care: 12-week outcomes. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 30(1), p.23-37.
- Vythilingam, M. et al., 2002. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *The American journal of psychiatry*, 159(12), p.2072-2080.

- Wagner, H.R. et al., 2000. Minor depression in family practice: functional morbidity, co-morbidity, service utilization and outcomes. *Psychological medicine*, 30(6), p.1377-1390.
- Wakana, S. et al., 2007. Reproducibility of Quantitative Tractography Methods Applied to Cerebral White Matter. *NeuroImage*, 36(3), p.630-644.
- Wang, Y. et al., 2014. White matter abnormalities in medication-naïve adult patients with major depressive disorder: tract-based spatial statistical analysis. *Neuro Endocrinology Letters*, 35(8), p.697-702.
- Webb, CA et al. 2014. Reduced gray matter volume in the anterior cingulate, orbitofrontal cortex and thalamus as a function of mild depressive symptoms: a voxel-based morphometric analysis. *Psychological Medicine*; 44(13), p.1-12.
- Wells, K.B. et al., 1992. The course of depression in adult outpatients. Results from the Medical Outcomes Study. *Archives of general psychiatry*, 49(10), p.788-794.
- Wesselhoeft, R. et al., 2013. Subthreshold depression in children and adolescents - a systematic review. *Journal of affective disorders*, 151(1), p.7-22
- Whitfield-Gabrieli, S. & Ford, J.M., 2012. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, p.49-76.
- Whittle, S. et al., 2014. Structural Brain Development and Depression Onset During Adolescence: A Prospective Longitudinal Study. *The American journal of psychiatry*, 171(5), p.564-571
- Wichstrøm, L., 1999. The emergence of gender difference in depressed mood during adolescence: the role of intensified gender socialization. *Developmental Psychology*, 35(1), p.232-245.
- Wise, T. et al., 2015. Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, pii: S0006-3223(15)00195-X. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.004
- Woicik, P.A. et al., 2009. The Substance Use Risk Profile Scale: a scale measuring traits linked to reinforcement-specific substance use profiles. *Addictive behaviors*, 34(12), p.1042-1055.
- Wu, F. et al., 2011. Whiter matter abnormalities in medication-naive subjects with a single short-duration episode of major depressive disorder. *Psychiatry research*, 191(1), p.80-83.
- Yang, T.T. et al., 2010. Adolescents with major depression demonstrate increased amygdala activation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(1), p.42-51.

- Ybarra, M.L., Alexander, C. & Mitchell, K.J., 2005. Depressive symptomatology, youth Internet use, and online interactions: A national survey. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 36(1), p.9-18.
- Young, J.F., Mufson, L. & Davies, M., 2006. Efficacy of Interpersonal Psychotherapy-Adolescent Skills Training: an indicated preventive intervention for depression. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 47(12), p.1254-1262.
- Zald, D.H., Mattson, D.L. & Pardo, J.V., 2002. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(4), p.2450-2454.
- Zhang, J. et al., 2011. Disrupted Brain Connectivity Networks in Drug-Naive, First-Episode Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 70(4), p.334-342.
- Zhu, X. et al., 2011. Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. *Brain research*, 1369, p.223-229.
- Zhu, X. et al., 2012. Evidence of a Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-Episode, Treatment-Naive Major Depression Patients. *Biological Psychiatry*, 71(7), p.611-617.
- Zou, K. et al., 2008. Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 33(6), p.525-530.
- Zou, K. et al., 2010. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, 67(2), p.186-188.

## Annexes

### Annexe 1: DSM-5 criteria for Major Depressive Episode

A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2- week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure.

- Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful). Note: In children and adolescents, can be irritable mood.
- Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation made by others).
- Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5 percent of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day.
- Insomnia or hypersomnia nearly every day.
- Psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down).
- Fatigue or loss of energy nearly every day.
- Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick).
- Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others).
- Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.

B. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning.

C. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).

## **Annexe 2: DSM-5 criteria for Other Specified Depressive Disorder (F32.8)**

This category applies to presentations in which symptoms characteristic of a depressive disorder that cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning predominate but do not meet the full criteria for any of the disorders in the depressive disorders diagnostic class. The other specified depressive disorder category is used in situations in which the clinician chooses to communicate the specific reason that the presentation does not meet the criteria for any specific depressive disorder. This is done by recording "other specified depressive disorder" followed by the specific reason (e.g., "short-duration depressive episode"). Examples of presentations that can be specified using the "other specified" designation include the following:

**1. Recurrent brief depression:** Concurrent presence of depressed mood and at least four other symptoms of depression for 2-13 days at least once per month (not associated with the menstrual cycle) for at least 12 consecutive months in an individual whose presentation has never met criteria for any other depressive or bipolar disorder and does not currently meet active or residual criteria for any psychotic disorder.

**2. Short-duration depressive episode (4-13 days):** Depressed affect and at least four of the other eight symptoms of a major depressive episode associated with clinically significant distress or impairment that persists for more than 4 days, but less than 14 days, in an individual whose presentation has never met criteria for any other depressive or bipolar disorder, does not currently meet active or residual criteria for any psychotic disorder, and does not meet criteria for recurrent brief depression.

**3. Depressive episode with insufficient symptoms:** Depressed affect and at least one of the other eight symptoms of a major depressive episode associated with clinically significant distress or impairment that persist for at least 2 weeks in an individual whose presentation has never met criteria for any other depressive or bipolar disorder, does not currently meet active or residual criteria for any psychotic disorder, and does not meet criteria for mixed anxiety and depressive disorder symptoms.

**Annexe 3** : Définitions de la dépression sub-syndromique utilisées dans différentes études portant sur l'adolescent et /ou le préadolescent

Auteurs	Date	Définition DSM-IV	Symptôme principal	Nombre de symptômes	Durée	Altération fonctionnelle	ATCD	Score échelle	Autre
<i>Kashani et al.</i>	1983	DM							
<i>Cooper et Goodyer</i>	1993		oui oui	2 à 4 ≥5	≥ 2 semaines < 2 semaines	oui oui			
<i>Clarke et al.</i>	1995							CES-D≥24	
<i>Costello et al.</i>	1996		AT	≥2					au moins tristesse et anhédonie
<i>McClure et al.</i>	1997		T	4	≥ 2 semaines				
<i>Kessler et Walters</i>	1998	DM		2 à 4			EDM		
<i>Oldehinkel et al.</i>	1999		AT AT	4 ≥5 ≥2	≥ 2 semaines ≥ 2 semaines ≥ 2 semaines	oui oui			
<i>Pine et al.</i>	1999			≥1		oui			
<i>Brent et al.</i>	2001			2 ou 3					
<i>Clarke et al.</i>	2001							CES-D≥24	EDM passé non exclus
<i>Pickles et al.</i>	2001		ATI ATI	2 à 4 2 à 4		oui non			
<i>Price et al.</i>	2002							BDI≥13	
<i>Ford et al.</i>	2003			≥2		oui			
<i>Michaud-Tomson et al.</i>	2003		T	≥3	≥ 2 semaines				
<i>Pezawas et al.</i>	2003	RBD							RBD mais ≤ 8 épisodes/an
			oui oui	4 5	≥ 2 semaines ≥ 2 semaines	oui non			
<i>Pössel et al.</i>	2004							CES-D entre 14 et 30 pour les filles CES-D entre 11 et 22 pour les garçons	

<i>Fergusson et al.</i>	2005		AT	<5	≥ 2 semaines		
			AT	≥5	≥ 2 semaines	non	
<i>Gonzalez-Tejera et al.</i>	2005	DM	ATI	2 à 4	≥ 2 semaines	oui	
<i>Hamff et al.</i>	2005						CDI≥12
<i>Ybarra et al.</i>	2005			≥3			
<i>Georgiades et al.</i>	2006			≥1			
<i>Santinello et Vieno</i>	2006						CES-D≥20
<i>Young et al.</i>	2006		ATI	2			C-GAS≥60
<i>Sihvola et al.</i>	2007	DM	ATI	2 à 4	≥ 2 semaines		EDM-DD
<i>Szigethy et al.</i>	2007						CDI≥9
<i>Boes et al.</i>	2008						PBS≥0
<i>Cuijpers et al.</i>	2008	DM					
<i>Diaz et al.</i>	2008			≥1			
<i>Keenan et al.</i>	2008	DM	ATI	2 à 4	≥ 2 semaines		
<i>Krackow et Rudolph</i>	2008	DM					
				≥5	< 2 semaines		
				≥5	≥ 2 semaines	non	
				<5			
							tb adaptation +humeur triste deuil
<i>Garber et al.</i>	2009						CES-D≥20
<i>Hoek et al.</i>	2009			≥2			CES-D<40
<i>Johnson et al.</i>	2009	DM					
<i>Klein et al.</i>	2009		AT	≥3	≥ 1 semaine		EDM
<i>Rohde et al.</i>	2009			≥5			Dont ≥1 symptôme à un niveau sub-syndromique
<i>Shankman et al.</i>	2009		oui	≥3	≥ 1 semaine		EDM-DD
<i>Gallerani et al.</i>	2010			≥2		oui	

<i>Hankin et al.</i>	2010					CDI ≥16
<i>Humensky et al.</i>	2010		ATI		quelques jours	
<i>Stice et al.</i>	2010					CES-D≥20
<i>Yang et al.</i>	2010		AT	≥1		
<i>Gray et al.</i>	2011		AT	3 ou 4		
<i>Jonsson et al.</i>	2011					BDI≥16 BDI≥11 et CES-DC≥30 ATCD passage acte suicidaire
<i>Allgaier et al.</i>	2012	DM		2 à 4	≥ 2 semaines	
<i>Balazs et al.</i>	2013		AT	≥1		BDI≤20
<i>Gledhill et Garralda</i>	2013					MFQ score ≥17
<i>Van Voorhees et al.</i>	2013		ATI		quelques jours	

**Abréviations:** DM: dépression mineure ; RBD : trouble dépressif bref récurrent ; A : anhédonie (perte d'intérêt); T : tristesse ; I : irritabilité ; EDM : épisode dépressif majeur ; DD : dysthymie ; CES-D : Centre for Epidemiological Studies-Depression scale; BDI : Beck Depression Inventory; C-GAS : Children's Global Assessment Scale; CDI : Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale; PBS : Pediatric Behavior Scale; MFQ : Mood and Feelings Questionnaire; ATCD: antécédent.

Les études avec plusieurs lignes correspondent aux études utilisant plusieurs définitions dépression sub-syndromique, chaque ligne décrivant une des définitions proposées par les auteurs. Les cases vides correspondent aux éléments non précisés par les auteurs.

**Annexe 4** : Prévalence de la dépression sub-syndromique (sDep) et de l'épisode dépressif majeur (EDM) chez l'adolescent/préadolescent

Auteurs	Date	Age/sexe	Prévalence instantanée		Prévalence annuelle		Prévalence vie entière	
			sDep	EDM	sDep	EDM	sDep	EDM
<i>Kashani et al.</i>	1983	9 ans	2,5 % [0,3-5,3]	1,8% [0,0-3,6]				
<i>Cooper et Goodyer</i>	1993	11-16 ans	8.9%	3,6% (0,97)	20,7% (1,9)	6,0% (1,02)		
<i>Clarke et al.</i>	1995	15 ans	9,10%					
<i>Costello et al.</i>	1996	9-13ans	1,45% (0,5)	0,03% (0,03)				
		Filles	1,22% ( 0,65)	0,07% (0,07)				
		Garçons	1,68% (0,7)	0,00%				
<i>Kessler et Walters</i>	1998	15-16 ans	2,6% (0,9)	7,0% (1,8)	6,5% (1,6)	13,0% (2,5)	8,1% (1,7)	14,6% (2,6)
		Filles	3,1% (1,7)	12,4% (3,3)	8,8% (2,7)	21,5% (4,2)	10,7% (2,9)	23,4% (4,4)
		Garçons	2,0% ( 1,1)	1,5% (0,9)	4,2% ( 1,7)	4,4% (1,5)	5,4% (1,8)	5,7% (1,9)
		17-18 ans	3,9% (0,9)	6,5% (2,4)	11,2% (1,9)	12,2% (3,3)	14,3% (2,1)	13,5% (3,2)
		Filles	5,2% (1,7)	8,4% (3,9)	12,7% (2,2)	14,0% (4,2)	15,6% (2,7)	15,6% (4,3)
		Garçons	3,0% (1,0)	5,3% (2,8)	10,1% (2,5)	11,0% (4,4)	13,4% (2,8)	12,2% (4,3)
<i>Oldehinkel et al.</i>	1999	14-17ans			3,5% (0,6)	3,4% (0,6)	5,3% (0,7)	6,7% (0,8)
					SD1: 2,4%			
					SD2:1,1%			
		Filles			4,6% (0,9)	4,5% (0,9)	6,1% (1,0)	8,0% (1,2)
		Garçons			2,5% (0,7)	2,4% (0,7)	4,4% (0,9)	5,4% ( 1,1)
<i>Pickles et al.</i>	2001	8-16 ans	17,23%	2,60%				
<i>Michaud-Tomson et al.</i>	2003	8-12ans	7,30%	0,57%				
		Filles	8,40%	0,50%				
		Garçons	6,30%	0,60%				
<i>Pezawas et al.</i>	2003	14-24 ans					6.5%	12.5%
		14-17 ans			SD: 5,1% (3,5 ans) RBD: 1,9% (3,5 ans) sRBD: 0,7% (3,5 ans)	13,90%		

Auteurs	Date	Age/sexe	Prévalence instantanée		Prévalence annuelle		Prévalence vie entière	
			sDep	EDM	sDep	EDM	sDep	EDM
<i>Ford et al.</i>	2003	13-15ans	0,66% (0,15)	1,87% (0,28)				
<i>Fergusson et al.</i>	2005	17-18 ans			7,30%	18,40%		
<i>Gonzalez-Tejera et al.</i>	2005	11-17 ans						
		Adolescent			2,80% (0,60)	1,63% (0,58)		
		Parent			3,10% (0,10)	2,57% (0,84)		
		Combiné ado+parent			5,30% (0,80)	4,42% (1,01)		
		Filles (ado)			4,16% (1,19)	4,65% (1,67)		
		Filles (parent)			2,38% (0,80)	2,00% (0,99)		
		Filles (combiné)			5,95% (1,37)	7,23% (1,93)		
		Garçons (ado)			1,42% (0,58)	0,51% (0,31)		
		Garçons (parent)			3,79% (1,13)	1,26% (0,62)		
		Garçons (combiné)			4,57% (1,21)	1,73% (0,70)		
<i>Ybarra et al.</i>	2005	10-17ans	14,00%	5,10%				
<i>Santinello et Vieno</i>	2006	11-15 ans	9,30%					
<i>Sihvola et al.</i> †	2007	14 ans					12,0% [10,5-13,5]	2,3% [1,6-3,1]
		Filles					15,8% [13,5-18,2]	3,9% [2,6-5,1]
		Garçons					8,3% [6,5-10,0]	0,9% [0,3-1,4]
<i>Cuijpers et al.</i>	2008	11-17 ans	2,20%	4,20%			11,80%	9,50%
<i>Keenan et al.</i> †	2008	9 ans	6,00%	6,00%				
		10 ans	6,00%	2,20%				
		11 ans	4,30%	3,00%				
<i>Johnson et al.</i>	2009	14 ans			8,20%			
<i>Klein et al.</i>	2009	14-18 ans					13,20%	

Auteurs	Date	Age/sexe	Prévalence instantanée		Prévalence annuelle		Prévalence vie entière	
			sDep	EDM	sDep	EDM	sDep	EDM
<i>Rohde et al.</i>	2009	12 ans			1,00%	0,80%	1,00%	0,20%
		13 ans			3,60%	2,20%	4,60%	1,60%
		14 ans			5,10%	3,70%	9,60%	4,40%
		15 ans			3,20%	3,50%	12,80%	6,80%
		16 ans			3,60%	5,30%	16,40%	10,60%
		17 ans			3,00%	4,50%	19,40%	13,20%
		20 ans			2,60%	3,50%	22,20%	17,60%
<i>Gallerani et al.</i> <sup>†</sup>	2010	11-12 ans	11,70%	29,20%				
		Haut-risque	14,10%	36,80%				
		Bas-risque	3,60%	3,60%				
		Filles	13,10%	33,10%				
		Garçons	10,00%	24,50%				
<i>Yang et al.</i>	2010	14-18 ans					22,90%	
<i>Allgaier et al.</i> <sup>††</sup>	2012	13-16ans	4,90%	6,80%				
<i>Gledhill et Garralda</i> <sup>††</sup>	2012	13-18 ans	26,17%	10,16%				
<i>Balazs et al.</i>	2013	14-16ans	29,20%	10,50%				
		Filles	32,88%	14,53%				
		Garçons	25,03%	5,66%				
<i>Van Voorhees et al.</i> <sup>††</sup>	2013	14-21	21,00%	4%				

**Abréviations:** sDep : Dépression sub-syndromique ; EDM : Episode dépressif majeur ; <sup>†</sup> : population « à risque » ou échantillon « à risque » inclus ; <sup>††</sup> : population clinique ; SD : « subthreshold depression » (dépression sous le seuil ; RBD : trouble dépressifs bref récurrent ; sRBD : trouble dépressif bref récurrent sub-syndromique ; les chiffres entre parenthèses correspondent aux écart-types.

**Annexe 5:** Comorbidités psychiatriques chez des adolescents sub-déprimés (sDep)

comparativement à des adolescents déprimés (EDM) et non déprimés.

	sDep versus non-dep		EDM versus non-dep		EDM versus sDep	
	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]
<b>Toutes comorbidités confondues</b>						
<i>Kessler et Walter 1998</i>						
Période vie-entière	*	<b>1.9 [1.3-2.9]</b>	*	<b>4.3 [2.9; 6.3]</b>	ns	
Depuis moins d'un an	*	<b>2.4 [1.5-3.8]</b>	*	<b>3.9 [2.6; 5,9]</b>	ns	
<i>Gonzalez-Tejera 2005</i>						
Toutes comorbidités	*	<b>6.2 [3.2; 12.0]</b>	*	<b>9.0 [3.0; 27.0]</b>	ns	
<i>Sihvola et al. 2007</i>						
Toutes comorbidités		ND		ND		*
<i>Shankman 2009</i>						
Comorbidités syndromiques		**		ND		ND
Comorbidités sub-syndromiques		**		ND		ND
<b>Troubles anxieux</b>						
<i>Kessler et Walters 1998</i>						
Tous troubles anxieux	*	<b>2.2 [1.5 ; 3.3]</b>	*	<b>3,4 [2,8; 4,2]</b>		ND
Phobie simple	*	<b>1.7 [1.1; 2.6]</b>	*	<b>3,1 [2,4; 4,0]</b>		ND
Phobie sociale	*	<b>2.1 [1.4 ; 3.0]</b>	*	<b>2,9 [2,2; 3,7]</b>		ND
Agoraphobie	*	<b>2.4 [1.4 ; 4.0]</b>	*	<b>2,7 [1,7; 4,2]</b>		ND
Trouble panique	ns	1.4 [0.5 ; 4.5]	*	<b>3,3 [1,7; 6,3]</b>		ND
TAG	ns	1.7 [0.5 ; 5.2]	*	<b>5,1 [2,8; 9,3]</b>		ND
<i>Gonzalez-Tejera 2005</i>						
Tous troubles anxieux	*	<b>4.9 [2.6 ; 9.3]</b>	*	<b>7,8 [2,9; 20,5]</b>	ns	
<i>Sihvola et al. 2007</i>						
TAG	**	<b>3,4 [1,9; 5,9]</b>	**	<b>7,6 [2,9; 19,8]</b>	ns	
<i>Shankman 2009</i>						
Tb anxieux sub-syndromique	*	<b>1.9 [1.4; 2.6]</b>	*	<b>1.8 [1.3; 2.5]</b>		ND
Trouble anxieux syndromique		ns	*	<b>4,4 [3,0; 6,4]</b>		ND
<i>Jonsson 2011</i>						
Anxiété trait		**	**	<b>4,8 [2,2; 10,9]</b>	ns	
Tous troubles anxieux		ns	**	<b>3,5 [1,9; 6,3]</b>	**	<b>3,6 [1,6; 8,6]</b>
<i>Balazs 2013</i>						
TAG		**		**		**
TAG sub-syndromique		**		**		**

	sDep versus non-dep		EDM versus non-dep		EDM versus sDep	
	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]
<b>Troubles des conduites/TDAH</b>						
<i>McClure 1997</i>						
Troubles externalisés <sup>1</sup>		*		ND		ND
<i>Kessler et Walters 1998</i>						
Troubles des conduites	*	<b>1,7 [1,1; 2,6]</b>	*	<b>2,4 [1,8; 3,2]</b>		ND
<i>Gonzalez-Tejera 2005</i>						
Troubles des conduites	*	<b>3,3 [1,5; 7,1]</b>	*	<b>9,7 [3,6; 26,6]</b>		ND
<i>Sihvola et al. 2007</i>						
Troubles des conduites	**	<b>3,1 [2,1; 4,5]</b>	**	<b>4,8 [2,2; 10,6]</b>		ns
TOP		ns		<b>7,0 [1,3; 38,2]</b>		**
TDAH		ns		ns		ns
<i>Shankman 2009</i>						
Troubles des conduites		ns	*	<b>3,3 [1,9; 6,3]</b>		ND
TDAH		ns		ns		ND
<i>Jonsson 2011</i>						
Troubles des conduites		**		**		ns
<b>Addictions</b>						
<i>Kessler et Walters 1998</i>						
Toutes addictions	*	<b>1,7 [1,1; 2,5]</b>	*	<b>2,0 [1,4; 2,7]</b>		ND
Dépendance à l'alcool		ns	*	<b>2,5 [1,6; 3,9]</b>		ND
<i>Gonzalez-Tejera 2005</i>						
Dépendance tabagique		ns		ns		ns
<i>Sihvola et al. 2007</i>						
Abus d'alcool		ns		ns		ns
Consommation de drogue		ns		ns		ns
Tabagisme quotidien	**	<b>1,7 [1,1; 2,6]</b>	**	<b>3,1 [1,7; 5,9]</b>		ns
<i>Shankman 2009</i>						
Troubles liés à l'alcool		ns	*	<b>4,0 [2,5; 6,5]</b>		ND
Troubles liés à d'autres substances		ns	*	<b>2,6 [1,9; 3,6]</b>		ND
<b>TCA</b>						
<i>Sihvola et al. 2007</i>						
		ns		ns		ns

**Abréviations:** non-dep: adolescents non déprimés; sDep: dépression sub-syndromique; EDM: Episode Dépressif Majeur; OR=Odds Ratio; [IC 95%] : intervalle de confiance à 95% de l'Odds Ratio; ns: valeur de p non significative (p>0.05); \*: p<0.05 ; \*\*:p<0.001 ; ND: donnée non disponible ; TAG: Trouble anxieux généralisé; TDAH: trouble déficit de l'attention/hyperactivité; <sup>1</sup>:comportements agressifs et délinquance; TOP: trouble oppositionnel avec provocation ; TCA: trouble des conduites alimentaires.

**Annexe 6:** DAWBA : version pour l'adolescent. Questions relatives à la dépression

**Ceci est un questionnaire destiné aux adolescents entre 11 et 17 ans. Les informations que tu nous fournis sont strictement confidentielles et ne seront communiquées qu'à la personne ou à l'organisation mentionnée au bas de ce formulaire.**

**Dépression:** Cette partie du questionnaire concerne ton humeur.

**Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où tu étais très triste, malheureux, où tu avais envie de pleurer?**

- Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu une période où tu étais très malheureux presque tous les jours?

- Oui/Non

Pendant la période où tu as été malheureux, étais-tu très malheureux, pendant la plupart de la journée? (c'est-à-dire que dans une journée, tu étais plus souvent malheureux que pas malheureux)

- Oui/Non

Lorsque tu étais malheureux, était-il possible de te remonter le moral?

- Facilement
- Difficilement ou pendant une courte période
- Pas du tout

Au cours des 4 dernières semaines, la période pendant laquelle tu as été très malheureux a duré:

- Moins de 2 semaines / 2 semaines ou plus

**Au cours des 4 dernières semaines, [nom de l'enfant] as-tu été grincheux ou irritable, à certains moments, contrairement à ton habitude?**

- Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu une période où tu étais très grincheux presque tous les jours?

- Oui/Non

Pendant la période où tu as été grincheux ou irritable, l'étais-tu la plupart de la journée? (c'est-à-dire que dans une journée, tu étais plus souvent grincheux ou irritable que de bonne humeur)

- Oui/Non

Ton irritabilité a-t-elle été diminuée par des activités particulières, par la visite d'un(e) copain (copine) ou par autre chose?

- Facilement
- Difficilement ou pendant une courte période
- Pas du tout

Au cours des 4 dernières semaines, la période pendant laquelle tu as été très irritable a duré:

- Moins de 2 semaines / 2 semaines ou plus

**Au cours des 4 dernières semaines, est-il arrivé que tu perdes tout intérêt pour toutes les choses ou pour la plupart des choses que tu apprécies d'habitude?**

- Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu une période où ce manque d'intérêt s'est manifesté presque tous les jours?

- Oui/Non

Pendant les journées où tu as perdu tout intérêt pour les choses, étais-tu ainsi pendant la plupart de la journée? (c'est-à-dire qu'au cours d'une journée, il y avait plus de moments où tu n'avais d'intérêt pour rien, que de moments où tu avais de l'intérêt pour les choses)

- Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, cette perte d'intérêt a duré:

- Moins de 2 semaines / 2 semaines ou plus

Cette perte d'intérêt s'est-elle manifestée pendant la période où tu étais très malheureux ou grincheux?

- Oui/Non

**Pendant la période où tu étais triste, grincheux ou avais perdu tout intérêt pour les choses...**

- Manquais-tu d'énergie ou te sentais-tu fatigué tout le temps? Oui/Non
- Mangeais-tu beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude? Oui/Non
- As-tu perdu ou pris beaucoup de poids? Oui/Non
- Avais-tu du mal à t'endormir ou à rester endormi? Oui/Non
- Dormais-tu trop? Oui/Non
- Étais-tu agité presque tout le temps? Oui/Non
- Avais-tu, pour la plupart du temps, l'impression que tu ne valais rien ou un sentiment de culpabilité à tort? Oui/Non
- Avais-tu du mal à te concentrer ou à réfléchir, par rapport à d'habitude? Oui/Non
- Pensais-tu souvent à la mort? Oui/Non
- Parlais-tu de te faire du mal ou de te tuer? Oui/Non
- As-tu essayé de te faire du mal ou de te tuer? Oui/Non

As-tu déjà essayé dans ta vie, de te faire du mal ou de te tuer?

- Oui/Non

À quel point as-tu été contrarié ou embêté par ta tristesse, ton irritabilité ou ta perte d'intérêt?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

Ta tristesse, ton irritabilité ou ton manque d'intérêt ont-ils affecté ta vie quotidienne pour les choses suivantes ...

comment tu t'entends avec le reste de la famille?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

ta capacité à te faire des ami(e)s et à les garder?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

ton aptitude à apprendre ou à faire ton travail à l'école?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

tes passe-temps, les sports que tu pratiques ou toute autre activité de loisir?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

Ta tristesse, ton irritabilité ou ta perte d'intérêt ont-ils fait peser un poids sur les personnes qui t'entourent (ta famille, tes ami(e)s, tes professeurs, etc.)?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

**Merci de décrire de la façon la plus complète possible et en utilisant tes mots, ton humeur et ton degré d'intérêt pour les choses. Dis le nous avec tes propres mots**

Tes réponses suggèrent que ton humeur ou ta perte d'intérêt peuvent être un problème. Mais un questionnaire ne donne pas toujours une idée précise d'une personne : il peut présenter les choses de façon bien pire ou bien meilleure qu'elles ne le sont en réalité. Pour nous permettre d'avoir une idée plus précise, **merci de décrire de façon aussi complète que possible avec tes propres mots ton humeur et ton intérêt face aux choses de la vie.**

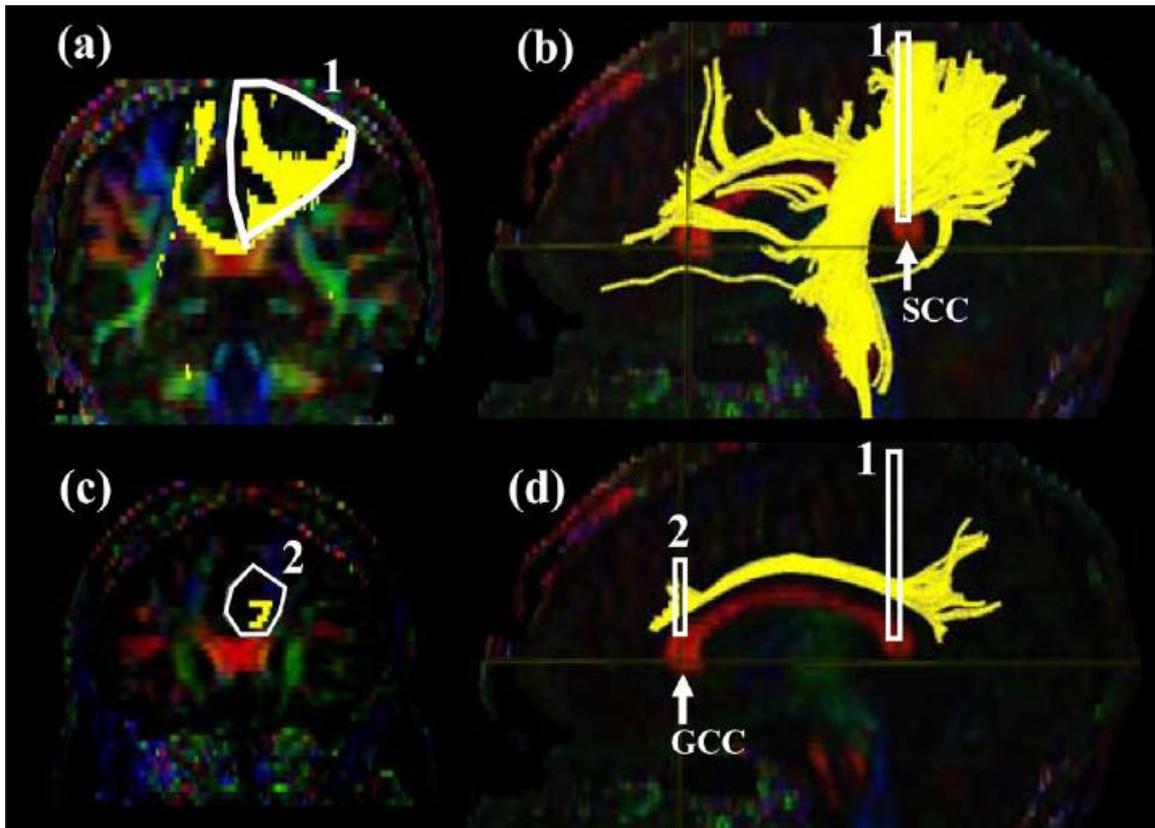
Souviens-toi:

- **Le style n'est pas important.** Ne te soucie pas de la façon dont tu écris. L'orthographe et la grammaire ne nous intéressent pas. Ecris comme si tu envoyais un email à un ami.
- **Prends autant d'espace que tu le souhaites pour t'exprimer :** une fois que les trois lignes visibles dans la case ont été utilisées, l'ordinateur fera automatiquement de la place pour toi.
- **Une fois suffit.** Il nous arrive parfois de te demander des explications que tu as déjà fournies antérieurement. Inutile de te répéter : dis-nous simplement à quelle section se référer (par exemple : "voir partie peurs sociales").
- **Nous aimons les détails.** Par exemple, "plus rien ne m'intéresse" ne nous aide pas autant que : "J'étais toujours occupé/occupée à faire quelque chose, mais mon attitude a changé depuis ces derniers mois : je ne vois plus mes amis, je ne veux plus leur parler lorsqu'ils téléphonent ; j'ai abandonné toute activité extra-scolaire, comme la natation ou le club des jeunes ; je ne regarde presque même plus la télé et j'écoute rarement de la musique - je passe la plupart de mon temps dans ma chambre à regarder le plafond".

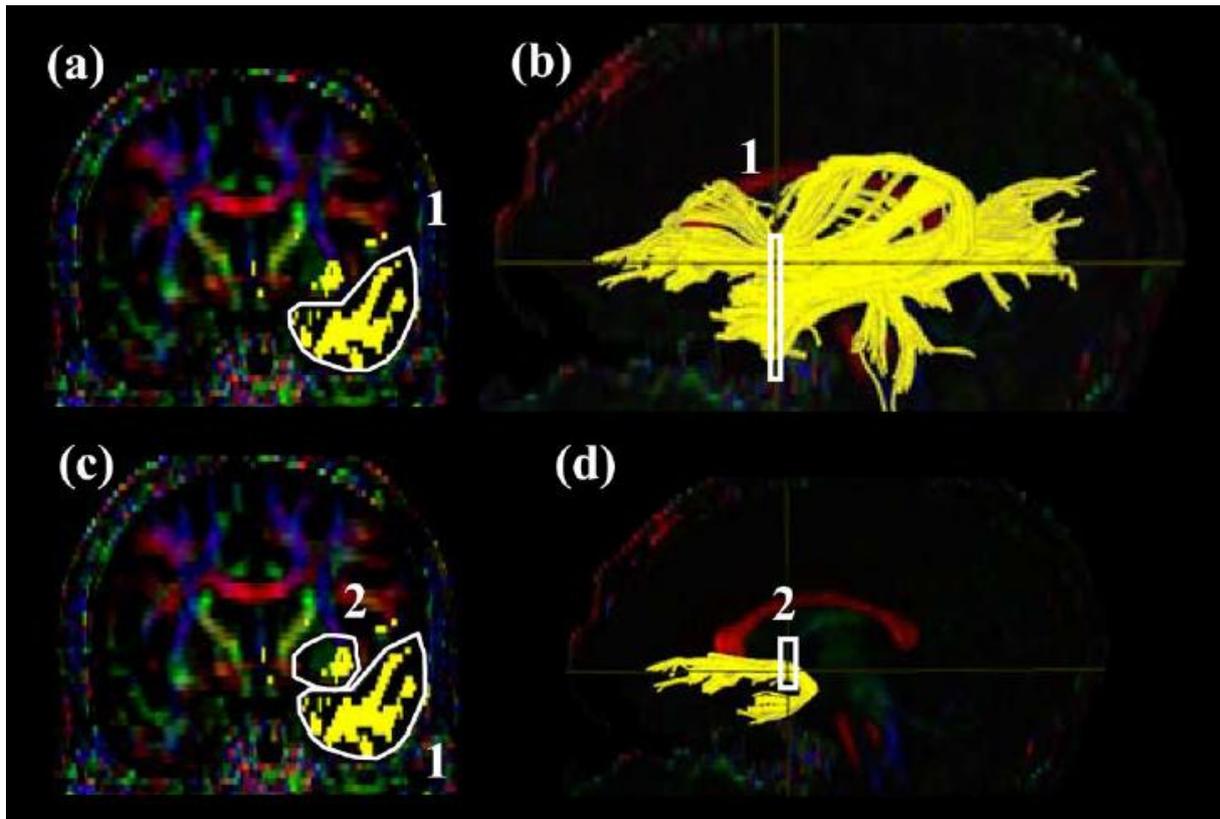
- **Regarde d'abord, écris ensuite.** Avant de commencer à répondre, regarde les 10 questions sur la page. Cela t'aidera à décider où placer certains éléments de réponse.

- 1) Pourrais-tu me décrire ton humeur (tristesse, irritabilité) et ton degré d'intérêt pour les choses?
- 2) Qu'est-ce qui a changé en même temps que ton humeur et que ton intérêt pour les choses? Si cela a un lien, peux-tu nous parler de ton énergie, de ton appétit, de ton sommeil, de ta confiance en toi, de ta culpabilité, de ton manque d'espoir face à l'avenir, de tes pensées de mort, de ta volonté de te faire du mal, etc.?
- 3) Au cours des 4 dernières semaines, pour combien de temps as-tu été ainsi?
- 4) Au cours des 4 dernières semaines, jusqu'où ont été tes problèmes?
- 5) Quand est-ce que cet épisode de mauvaise humeur, d'irritabilité ou de perte d'intérêt a commencé?
- 6) Qu'est-ce qui, d'après toi, a déclenché cet épisode?
- 7) As-tu eu des épisodes similaires dans le passé? Si oui, pourrais-tu les décrire?
- 8) As-tu eu des épisodes dans le passé où tu étais plutôt "surexcité" que "déprimé"? Si oui, pourrais-tu les décrire?
- 9) Est-ce que ton humeur ou ta perte d'intérêt te gênent dans ta qualité de vie? Si oui, comment?
- 10) As-tu essayé de faire quelque chose pour changer ton humeur ou pour retrouver un intérêt aux choses? Si oui, pourrais-tu me raconter ce que tu as essayé de faire, les aides que tu as pu avoir et me dire si cela a changé quelque chose?

**Annexe 7:** Localisation des régions d'intérêt permettant la reconstruction du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007)



**Annexe 8:** Localisation des régions d'intérêt permettant la reconstruction du faisceau unciné sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007)



**Annexe 9 : Symptômes principaux du DSM chez les 2131 adolescents IMAGEN**

<b>Symptômes</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Aucun</b>	<b>718</b>	<b>33.69</b>
<b>Un, dont:</b>	<b>780</b>	<b>36.60</b>
<i>Irritabilité</i>	386	18.11
<i>Tristesse</i>	338	15.86
<i>Anhédonie</i>	56	2.63
<b>Deux, dont:</b>	<b>481</b>	<b>22.57</b>
<i>Tristesse+irritabilité</i>	338	15.86
<i>Tristesse+anhédonie</i>	84	3.94
<i>Anhédonie+Irritabilité</i>	59	2.77
<b>Trois</b>	<b>152</b>	<b>7.13</b>

**Annexe 10: Répartition des symptômes dépressifs chez les 2131 adolescents**

	<b>N</b>	<b>%</b>
Aucun symptôme	718	33.69
Tristesse	912	42.80
Anhédonie	351	16.47
Irritabilité	935	43.88
<b>Chez les adolescents ayant au moins un symptôme (N=1413):</b>		
Fatigue	180	12.74
Problème d'appétit/poids	156	11.04
Problème de sommeil	187	13.23
Agitation	133	9.41
Culpabilité	149	10.54
Concentration	159	11.25
Idées suicidaires	179	12.46
Geste auto-agressif récent	63	4.46
Geste auto-agressif vie entière	235	16.63

**Annexe 11:** Distribution par centre des adolescents présentant une dépression sub-syndromique (sDep) et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie macro-structurale.

	<b>sDep</b>		<b>Témoins</b>		<b>Test</b>	<b>p</b>
	N=119		N=461			
	N	%	N	%	$\chi^2(7, N=580)$	
<b>Centres</b>					57.40	<0.001
Londres	26	21.85	17	3.69		
Nottingham	20	16.81	58	12.58		
Dublin	4	3.36	58	12.58		
Berlin	11	9.24	63	13.67		
Hambourg	20	16.81	77	16.70		
Mannheim	6	5.04	51	11.06		
Paris	14	11.77	76	16.49		
Dresde	18	15.13	61	13.23		

**Annexe 12:** Distribution par centre des adolescents présentant une dépression sub-syndromique (sDep) et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie micro-structurale.

	<b>sDep</b>		<b>Témoins</b>		<b>Test</b>	<b>p</b>
	N=96		N=336			
	N	%	N	%	$\chi^2(7, N=432)$	
<b>Centres</b>					43.24	<0.001
Londres	23	23.96	13	3.87		
Nottingham	10	10.42	47	13.99		
Dublin	4	4.17	32	9.52		
Berlin	5	5.21	27	8.04		
Hambourg	17	17.71	67	19.94		
Mannheim	5	5.21	34	10.12		
Paris	14	14.58	61	18.15		
Dresde	18	18.75	55	16.37		

**Subthreshold-Depression and Regional Brain Volumes in Young Community Adolescents**

Running title: Brain structure in sub-depressed youths

Hélène Vulser M.D., Hervé Lemaitre Ph.D., Eric Artiges M.D., Ph.D., Ruben Miranda M.Psych., Jani Penttilä M.D., Ph.D., Maren Struve Ph.D., Tahmine Fadai M.D., Viola Kappel Ph.D., Yvonne Grimmer M.D., Robert Goodman Ph.D. FRC. Psych., Argyris Stringaris M.D., Ph.D., MRC. Psych., Luise Poustka M.D., Patricia Conrod Ph.D., Vincent Frouin Ph.D., Tobias Banaschewski M.D., Ph.D., Gareth J. Barker Ph.D., Arun L.W. Bokde Ph.D., Uli Bromberg M.D., Christian Büchel M.D., Herta Flor Ph.D., Juergen Gallinat M.D., Hugh Garavan Ph.D., Penny Gowland Ph.D., Andreas Heinz M.D., Bernd Ittermann Ph.D., Claire Lawrence Ph.D., Eva Loth Ph.D., Karl Mann M.D., Frauke Nees Ph.D., Tomas Paus M.D., Ph.D., Zdenka Pausova M.D., Marcella Rietschel M.D., Trevor W. Robbins Ph.D., Michael N. Smolka M.D., Gunter Schumann M.D., Jean-Luc Martinot M.D., Ph.D., and Marie-Laure Paillère-Martinot M.D., Ph.D., and the IMAGEN Consortium ([www.imagen-europe.com](http://www.imagen-europe.com))+

Drs Vulser, Lemaitre, Martinot, Artiges, Paillère-Martinot, and Mr Miranda are with INSERM, UMR 1000, Research unit “Neuroimaging and Psychiatry”, Orsay, with University Paris-Sud, Orsay, and with University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France. Dr Paillère-Martinot is also with AP-HP, Department of Adolescent Psychopathology and Medicine, Maison de Solenn, Cochin Hospital, Paris, France. Dr Artiges is also with the Psychiatry Department 91G16, Orsay Hospital, France. Dr Frouin is with Neurospin, Commissariat à l’Energie Atomique et aux Energies Alternatives, Paris, France. Drs Goodman, Stringaris, Conrod, Barker, Loth and Schumann are with King’s College London Institute of Psychiatry, United Kingdom. Dr Penttilä is with the Department of Social and Health Care, Psychosocial Services Adolescent Outpatient Clinic Kauppakatu 14, Lahti, Finland. Dr Conrod is also with the Department of Psychiatry, Université de

Montréal, CHU Ste Justine Hospital, QC, Canada. Drs Struve, Rietschel, Grimmer, Flor, and Mann are with the Department of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim/Heidelberg University, Germany. Drs Fadai, Bromberg and Büchel are with the Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Germany. Dr. Kappel is with the Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany. Drs Poustka, Banaschewski and Nees are with the Department of Child and Adolescent Psychiatry, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany. Dr Bokde and Garavan are with the Institute of Neuroscience, Trinity College Dublin, Ireland. Dr Schumann is also with MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry (SGDP) Centre, London, United Kingdom. Dr Penny Gowland is with the School of Physics and Astronomy, University of Nottingham, United Kingdom. Drs Heinz and Gallinat are with the Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus CharitéMitte, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany. Dr Garavan also is with the Departments of Psychiatry and Psychology, University of Vermont, USA. Dr Ittermann is with the Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig und Berlin, Germany. Dr Claire Lawrence is with the School of Psychology, University of Nottingham, United Kingdom. Dr Paus is with the Rotman Research Institute, University of Toronto, Canada. Dr Pausova is with the Department of Physiology and Nutritional Sciences, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada. Dr Robbins is with the Behavioural and Clinical Neurosciences Institute, Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, United Kingdom. Dr Smolka is with the Department of Psychiatry and Neuroimaging Center, Technische Universität Dresden, Germany.

Authors 15-35 are listed in alphabetical order.

Corresponding author: Dr Marie-Laure Paillère-Martinot, Maison de Solenn, Hôpital Cochin, 97 Boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France ; ml.paillere@cch.aphp.fr (e-mail); Tel: +33158412426; Fax: +33158412808.

## **Funding**

This work received support from the European Union-funded FP6 Integrated Project IMAGEN (LSHMCT-2007-037286), the FP7 project IMAGEMEND and the Innovative Medicine Initiative Project EUAIMS (115300-2), a Medical Research Council Programme Grant (93558), the Swedish funding agency FORMAS, the Wellcome Trust (University of Cambridge), the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, the Department of Health UK, the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF grants 01GS08152; 01EV0711; eMED SysAlc01ZX1311A; Forschungsnetz AERIAL), the French funding agency ANR (ANR-12-SAMA-0004), an Eranet – Neuron grant (project AF12-NEUR0008-01 - WM2NA), the Assistance-Publique-Hôpitaux-de-Paris and INSERM (interface grant), Paris-Descartes-University (collaborative-project-2010), Paris-Sud-University (IDEX-2012), the Fondation de France, and the Mission Interministérielle de Lutte-contre-la-Drogue-et-la-Toxicomanie (MILDT).

## **Acknowledgements**

### **+Other Imagen Consortium collaborators:**

J Dalley, N Subramaniam, D Theobald from Cambridge University;

C Bach, M Fauth-Bühler, S Millenet, R Spanagel, from Central Institute of Mental Health, Mannheim;

L Albrecht, N Ivanov, M Rapp, J Reuter, N Strache, A Ströhle, from Charité hospital, Berlin;

C Lalanne, JB Poline, Y Schwartz, B Thyreau, from Commissariat à l'Energie Atomique, Paris;

M Lathrop from Centre National de Génotypage, Evry;

J Ireland, J Rogers, from Delosis;

N Bordas, Z Bricaud, I Filippi, A Galinowski, F Gollier-Briant, J Massicotte; from INSERM;

C Andrew, A Cattrell, S Desrivieres, D Hall, S Havatzias, T Jia, C Mallik, C Nymberg, L Reed, B Ruggeri, L Smith, K Stueber, L Topper, H Werts, from the Institute of Psychiatry, London;

R Brühl R, A Ihlenfeld, B Walaszek, from Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Berlin;

T Hübner, K Müller, S Ripke, S Rodehacke, E Mennigen, D Schmidt, N Vetter, V Ziesch, from University of Dresden;

D Carter, C Connolly, S Nugent, from Trinity College Dublin; J Jones, R Whelan, from University College Dublin;

J Yacubian, S Schneider, from University of Hamburg;

K Head, N Heym, C Newman, from University of Nottingham;

A Tahmasebi from University of Toronto;

D Stephens from University of Sussex.

### **Financial Disclosures**

Dr. Goodman is the owner of Youthinmind, Ltd., which provides no-cost and low-cost software and websites related to the Development and Well-Being Assessment and the Strengths-and-Difficulties-Questionnaire.

Dr. Stringaris has received grant or research support from the Wellcome Trust, the National Institute for Health Research (NIHR), and the Department of Health UK. He has received royalties from Cambridge University Press for his book *The Maudsley Reader in Phenomenological Psychiatry*.

Dr. Barker has received honoraria for teaching from General Electric, acted as consultant of IXICO, and was granted US patent 2015-0123662A1.

Dr. Robbins has received compensation as a consultant for Cambridge Cognition.

Dr. Paillère-Martinot has received compensation from Janssen-Cilag for CME activities.

Drs. Vulser, Lemaitre, Artiges, Penttilä, Struve, Fadai, Kappel, Grimmer, Poustka, Conrod, Frouin, Banaschewski, Bokde, Bromberg, Büchel, Flor, Gallinat, Garavan, Gowland, Heinz, Ittermann, Lawrence, Loth, Mann, Nees, Paus, Pausova, Rietschel, Smolka, Schumann, Martinot, and Mr. Miranda report no biomedical financial interests or potential conflict of interest.

## **Abstract**

**Objective:** Neuroimaging findings have been reported in emotional regions in both adults and adolescents with depression, but few studies have investigated whether such brain alterations can be detected in adolescents with subthreshold-depression, a condition at risk for Major Depressive Disorder. Thus, we searched for differences in brain structure at age 14 in adolescents with subthreshold-depression, and their relation to depression at age 16.

**Method:** High-resolution structural magnetic resonance imaging was used to assess adolescents with self-reported subthreshold-depression (n=119) and healthy control adolescents (n=461), all recruited from a community-based sample. Regional gray and white matter volumes were compared across groups using whole-brain voxel-based morphometry. The relationship between subthreshold-depression at baseline and depression outcome was explored using causal mediation analyses to search for mediating effects of regional brain volumes.

**Results:** Subthreshold-depression adolescents had smaller gray matter volume in the ventromedial prefrontal, rostral anterior cingulate cortices, and caudates, and smaller white matter volumes in the anterior limb of internal capsules, left forceps minor and right cingulum. In girls, but not in boys, the relation between subthreshold-depression at baseline and high depression score at follow-up was mediated by medial-prefrontal gray matter volume.

**Conclusions:** Subthreshold-depression in early adolescence might be associated with smaller gray and white matter volumes in regions of the frontal-striatal-limbic affective circuit, and the occurrence of depression in girls with subthreshold-depression might be influenced by medial-prefrontal gray matter volume. These findings should, however, be taken with caution due to the limitations of the clinical assessment methods.

## Introduction

Subclinical depressive symptoms are frequent in adolescence,<sup>1</sup> a critical period for the onset of depressive disorders.<sup>2</sup> Adolescents with subclinical *-subthreshold-* depressive symptoms may have clinically relevant depressive symptoms, and experience substantial distress or impairment, though not meeting criteria for a diagnosis of Major Depressive Disorder (MDD).<sup>3</sup> Despite the different definitions of subthreshold-depression used in the literature, based on the number, duration and impact on functioning of symptoms,<sup>3</sup> there is consistent evidence that subthreshold-depression strongly predicts MDD in adulthood,<sup>1,4,5</sup> with an estimated risk for escalation to full-syndrome disorder of 67%.<sup>5</sup> Furthermore, while depressive symptoms rates are similar in prepubescent boys and girls, a strong female preponderance in the prevalence of subthreshold and clinical depression emerges after puberty<sup>6,7</sup> suggesting that there might be sex differences in the neural circuitry underlying depression.

Despite the frequency of subthreshold-depression in adolescents, with a lifetime prevalence reported as high as 26%,<sup>4</sup> only one neuroimaging report<sup>8</sup> restricted to the rostral anterior cingulate cortex (rACC), showed that boys with subthreshold depressive symptoms, but not girls, had smaller rACC volume than those with no depressive symptom. The differences are more widespread in adolescents with MDD, since reduced gray matter volumes have been reported in frontal, limbic and striatal regions such as prefrontal cortex (PFC),<sup>9,10</sup> ACC,<sup>11</sup> amygdala,<sup>12</sup> hippocampus,<sup>13</sup> and caudates.<sup>9,14</sup> A sex effect was reported in one study demonstrating smaller nucleus accumbens in girls with depression only, and *increased* growth of the amygdala during adolescence associated with depression in girls and *decreased* growth in boys.<sup>15</sup>

A further step requires investigating the morphometry on the whole brain and assessing the clinical outcome of adolescents with subthreshold-depression, in order to shed light on the early brain structure variations involved in such emotional dysregulation and vulnerability to depressive disorders, including vulnerability related to sex. Therefore, we hypothesized that adolescents with subthreshold-depression, especially girls, would exhibit structural variations in these frontal, striatal and limbic regions implicated in mood disorders, and that the structural variations would indicate vulnerability to depression outcome. We searched for differences in regional volumetry of gray (GM) and white matter (WM) in 14 year-old adolescents with subthreshold-depression using T1-

weighted magnetic resonance imaging (MRI) and whole brain voxel-based morphometry (VBM). Based on the previous assumptions, we investigated whether these regional differences would mediate the relation between subthreshold-depression at age 14 and depression at age 16.

## **Method**

### ***Participants***

The study was approved by the ethics committees in all participating institutions. Written informed assent and consent were obtained, respectively, from all adolescents and their parents after complete description of the study.

Neuroimaging and clinical data were obtained from the Imagen database established across eight European sites in France, United Kingdom, Ireland, and Germany, which includes 2,223 adolescents recruited in schools around age 14 (standard deviation=0.41; age range: 12.9-15.7). A detailed description of recruitment and assessment procedures, and exclusion and inclusion criteria, has been published elsewhere.<sup>16</sup> Notably, bipolar disorder, treatment for schizophrenia, and major neuro-developmental disorders constituted non-inclusion criteria.

Participants were also followed up two years later except for neuroimaging assessment.

### ***Baseline assessment***

Adolescent psychiatric symptoms were assessed with the Development and Well-Being Assessment (DAWBA, [www.dawba.com](http://www.dawba.com)), a self-administered diagnostic questionnaire consisting of open and closed questions.<sup>17</sup> The DAWBA generates probabilities of having DSM-IV diagnoses that are subsequently validated by experienced clinicians. It is designed to maintain consistency across multiple cultural and language groups, as diagnoses are made by clinical raters who share a common training and participate in regular cross-language training and consensus meetings. All of the raters are able to read at least two of the relevant languages.

Psytools software (Delosis Ltd, London, UK) was used to conduct the following assessments via its internet-based platform. The assessment battery was self-administered both in

participants' homes and at the neuroimaging facilities. Substance use was reported using the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)<sup>18</sup> and the European School Survey Project on Alcohol and Drugs ([www.espad.org](http://www.espad.org)). The Substance Use Risk Profile Scale (SURPS), that assesses personality risk for pathology along 4 dimensions (Sensation-Seeking, Impulsivity, Anxiety-Sensitivity, Hopelessness) was also used.<sup>19</sup> Hopelessness and Anxiety-Sensitivity dimensions have been reported to be risk factors for depressive and anxiety disorders, respectively.<sup>20</sup> Other assessments included the Neo-FFI,<sup>21</sup> the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)<sup>22</sup>, handedness, pubertal status using the Pubertal Development Scale (PDS) questionnaire,<sup>23</sup> parental history of depression, using a modified version of the Family Interview for Genetics Studies, the GEN (Genetic Screening and Family History of Psychiatric Disorders Interview),<sup>16</sup> and life-events using the Life-Events Questionnaire (LEQ).<sup>24</sup>

The participant selection is described in Figure S1. Participants with any validated diagnosis (e.g. MDD, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder...), any history of lifetime drug taking, or any symptoms of alcohol abuse or dependence (AUDIT score>4) were excluded from this study, as those disorders have neural correlates that would have biased our neuroimaging investigation.

The subthreshold-depression group included 119 adolescents. Adolescents were included in the subthreshold-depression group if they self-reported having experienced, in the last 4 weeks, at least 3 depressive symptoms including at least one core symptom (abnormally depressed, irritable mood, or loss of interest) and 2 or more other DSM-IV depressive symptoms, without fulfilling criteria for MDD in terms of duration, symptom number, or significant impact on functioning, assessed using the DAWBA.

The control group matched for sex with the subthreshold-depression group included 461 adolescents with less than 3 symptoms of depression and a probability of having an MDD diagnosis of less than 0.1% according to the DAWBA. Most participants in the database actually had less than 3 symptoms, with a 85.1% prevalence (Figure S2).

No participant or their parent reported being prescribed antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics, antipsychotics or hypnotics.

### *Follow-up assessment*

Participants were re-assessed using web-based self-reports 2 years after completion of the baseline study. The assessment was similar to baseline assessment with the addition of the Adolescent Depression Rating Scale (ADRS), a validated 10-item self-rated scale that was introduced to specifically assess adolescent depression<sup>25</sup> among the whole cohort. A score of 6 or more has been considered as corresponding to a diagnosis of depression.<sup>26</sup> This cut-off provides maximum sensitivity and specificity in screening for MDD according to DSM-IV, with clinically relevant intensity.<sup>25</sup>

Subthreshold-depression at follow-up was defined using the same criteria as for baseline.

Follow-up of the initial subthreshold-depression and control groups (Figure S1) retrieved 63.9% (n=76) and 59.7% (n=275) of the participants, respectively ( $\chi^2(1, N=580)=0.54, p=0.46$ ).

### ***Magnetic Resonance Imaging (MRI) data***

MRI at age 14 was performed on 3 Tesla scanners (General Electric, Siemens and Philips) from the eight European sites. High-resolution anatomical MR images were obtained using a standardized 3D T1-weighted magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) sequence based on the ADNI protocol (<http://adni.loni.usc.edu/methods/mri-analysis/mri-acquisition/>). Acquisition parameters were similar across sites (e.g. sagittal slice plane, repetition time=2,300 ms: echo time=2.8 ms, flip angle=8°; 256x256x170 matrix, 1.1x1.1x1.1 mm voxel size).<sup>16</sup> Image preprocessing was performed with Statistical Parametric Mapping 8 software (SPM8) using Voxel-Based Morphometry.<sup>27</sup> A detailed description of the MRI data acquisition and preprocessing is provided in Supplemental Material. Briefly, T1-weighted images were segmented and normalized using customized Tissue Probability Maps. Then, the normalized, segmented and modulated GM and WM images were smoothed using a 10-mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel. Global GM, WM, and cerebro-spinal fluid (CSF) volumes were computed for each participant. Total Intracranial Volume (TIV) was defined as the sum of GM, WM, and CSF volumes. Head size was measured by the Volume Scaling Factor (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/eTIV>), computed as the determinant of the affine transform performed during the spatial normalization.

## ***Statistical Analyses***

### *Voxel-based analyses*

Whole brain voxel-wise comparisons were carried out within the general linear model (GLM) framework using SPM8. We first incorporated group (subthreshold-depression/control) and sex as main factors and group-by-sex interaction in the model to explore a potential sex effect. Head size, type of scanner (to account for inter-manufacturer variance, Table S1) and age were entered as confounding variables. If the interaction term was not statistically significant, only group as main factor was considered and sex added as confounding factor. At the voxel-level, statistical significance was set to  $p < 0.05$  FWE (Family Wise Error) corrected for multiple comparisons. Cluster size was at least 50 voxels. Brain locations were reported as x, y, and z coordinates in Montreal Neurologic Institute (MNI) space.

### *Other analyses*

Group comparisons for socio-demographic and clinical data, and global brain volumes were performed within the framework of the GLM using R software (<http://cran.r-project.org>). As in voxel-based analyses, group-by-sex interactions were tested before considering group as main factor and sex as confounding factor. Age, TIV, and type of scanner were entered as confounding variables to compare global GM, WM and CSF volumes.

Causal mediation analyses were conducted to determine whether the GM and WM clusters previously identified in SPM between-group analyses could mediate the relation between subthreshold-depression at age 14 and depression at age 16. They were performed with a validated algorithm using a set of GLM to derive the mediation and direct effects from the total effect.<sup>28</sup> Cut-off ADRS score  $\geq 6$  at age 16 was entered as dependent factor, and group (subthreshold-depression/control) as independent factor within a logistic regression model. For each SPM cluster, raw volume was extracted from the smoothed, normalized, and modulated images and entered as mediator variable. To explore potential sex effect on the mediation model, we added interaction terms for sex in the models to perform a so-called moderated mediation analysis. Type of scanner, TIV and age were entered as confounding variables. This mediation model was performed using 5000 Monte Carlo draws for nonparametric bootstrap. In causal

mediation analysis, a significant mediating effect is defined as a 95% confidence interval that does not include zero. All statistics were corrected for multiple comparisons.

## Results

### *Participant Characteristics*

As expected at *baseline*, subthreshold-depression adolescents had significantly higher scores on the SURPS dimensions of Hopelessness, Anxiety-Sensitivity and Impulsivity, and on the NEO-FFI dimension of Neuroticism, along with lower scores on Extraversion, Agreeableness and Conscientiousness (Table 1). They also had higher impact scores in the SDQ and lower LEQ total score, corresponding to a higher level of negative life-events. No difference was found between groups regarding age, pubertal status, handedness, or parental history of depression, but adolescents with subthreshold-depression were more likely to have at least one non-Caucasian parent. No sex-by-group interaction was found for any clinical characteristics.

At *follow-up*, subthreshold-depression adolescents similarly differed from the controls except for ethnicity (Table 1). Additionally, they reported significantly more self-harm since baseline and were more likely to have subthreshold-depression and clinical scores indicating ongoing depression ( $ADRS \geq 6/10$ ).

Due to the longitudinal design of the IMAGEN study, very few follow-up DAWBA diagnoses were validated at the time of analysis. Therefore, it was not possible to retrieve the final diagnoses for each participant. Thus, in order to assess their clinical depression outcome, we used the ADRS cut-off score as a proxy for depression, and considered adolescents having an ADRS score  $\geq 6/10$  as adolescents with "depression".

There was a significant sex-by-group interaction effect regarding depression outcome ( $F=8.17$ ;  $p=0.005$ ). Although there was no difference between boys and girls with subthreshold-depression ( $p=0.14$ ;  $OR=2.42$  [0.74; 8.00]), control girls were more likely to have an ADRS score  $\geq 6/10$  than control boys ( $p=0.02$ ;  $OR=5.30$  [1.23; 125.27]).

There was also a significant sex-by-group interaction effect regarding pubertal status at age 16 ( $F=5.30$ ;  $p=0.02$ ). In both groups, girls had higher PDS scores than boys, but this difference was more pronounced in controls ( $\beta=0.46$ ;  $p<0.001$  in controls;  $\beta=0.28$ ;  $p<0.001$  in subthreshold-depression adolescents).

Lost-to-follow-up participants did not differ from those followed-up in any characteristic but they were more likely to be boys (93 boys/136 girls versus 106 boys/245 girls respectively,  $\chi^2(1, N=580)=6.21$ ;  $p=0.01$ ).

### ***Global Brain Tissue Volumes***

At *baseline*, WM volume was significantly smaller, and CSF volume significantly higher, in subthreshold-depression (versus controls) adolescents (Table 1). In addition, there was a trend for smaller GM volume in subthreshold-depression adolescents. No between-group difference was found in TIV measure. No sex-by-group interaction was found regarding global brain tissue volumes.

### ***Voxel-Based Morphometry***

Compared with controls, subthreshold-depression adolescents had significantly smaller GM volume in the medial PFC (mPFC), in a cluster encompassing the left ventromedial prefrontal (vmPFC) and the right rACC cortices, and in the caudate head bilaterally (Figure 1, Table 2). Similarly, subthreshold-depression adolescents had significantly smaller WM volumes in the anterior limb of internal capsule (ALIC) bilaterally, left forceps minor and right cingulum (Figure 1, Table 2).

No region with larger GM or WM volume was found in subthreshold-depression adolescents.

No sex-by-group interaction was found in any of the whole brain analyses.

### ***Causal mediation analyses***

Moderated causal mediation analyses showed that smaller mPFC volume accounted for 32.42% ( $p=0.02$ ) of the total effect in girls (Figure 2; Table S2) but did not mediate the association in boys ( $p>0.99$ ). No mediation effect was found with caudates, or WM cluster volumes.

### **Discussion**

GM and WM volume differences were identified for the first time on the whole brain in 14-year-old adolescents with subthreshold-depression. Smaller GM volumes were detected in the mPFC including the left vmPFC and right rACC, and in the caudate heads, while smaller WM volumes were found in nearby regions, including left forceps minor, right cingulum, and bilateral ALIC. Higher scores on several emotional and personality dimensions both at baseline and follow-up indicated persistent risk for psychopathology in this group. At follow-up, subthreshold-depression adolescents were more likely to have above-the-cut-off depression scores, indicating ongoing depression. Causal mediation analysis showed that mPFC GM volume at age 14 explained a significant fraction of the relation between subthreshold-depression at age 14 and depression at age 16 in girls but not in boys.

The present findings confirm and extend the only previous report in adolescents with subthreshold depressive symptoms showing smaller GM volume in rACC,<sup>8</sup> and highlight a cluster of regions central to the recent models of affective processes.<sup>29</sup> The mPFC, spanning from the ACC toward the frontal pole, is conceived as an integrative center for affective appraisal. It is unique among cortical regions as it projects directly to nuclei involved in affect and peripheral regulation, and is essential to integrate functions leading to «affective meaning» through its subcortical connections.<sup>30</sup> Here, the subthreshold-depression adolescents had a smaller volume of perigenual mPFC, a subdivision associated with impaired positive valence.<sup>31</sup> Thinner cortical thickness of the vmPFC has been associated with a decreased capacity to appropriately assign affective meaning to sensory and internal cues which may bias towards negative information, particularly in early adolescence.<sup>32</sup> Consistently, the Hopelessness and Neuroticism dimensions

were higher in our subthreshold-depression group. The vmPFC, together with the caudates, is part of the brain reward network that mediates behaviors usually driven by positive valence, such as pleasure and motivation.<sup>33</sup> The rACC, conceived as a 'transition zone' with connectivity to both regions, would play a role in translating between affective meaning and action.<sup>30</sup>

Besides GM variations, we found that subthreshold-depression adolescents had smaller WM volumes in nearby tracts that mature through adolescence.<sup>34,35</sup> The forceps minor, a bundle constituted by thinner axons in the genu of the corpus callosum, connects the medial surfaces of the frontal lobes, and the cingulum bundle originates in the cingulate cortex, and projects rostrally to the ACC and the PFC.<sup>36</sup> The ALIC spans between the PFC and the striatum.

Thus, our findings point to both GM and WM variations in regions involved in emotion appraisal and reward systems. The GM regions detected here in juveniles with subthreshold-depression have been implicated in the pathophysiology of depression, in adults and adolescents,<sup>9-11,14,29</sup> and altered WM microstructure within tracts connecting these regions has been reported in adolescents with MDD.<sup>37</sup> Also, functional impairments within the reward system have been hypothesized to contribute to the onset of depressive disorders in adolescence.<sup>38</sup> Adolescence is critical for the maturation of these regions, with subcortical structures such as the caudates, maturing before cortical prefrontal regions.<sup>39</sup> The resulting enhanced bottom-up emotional processing in subcortical regions relative to less effective top-down modulation of affective information in prefrontal regions has been hypothesized to account for greater emotional reactivity and sensitivity during adolescence, which might underlie vulnerability to affective disorder onset.<sup>40</sup> Peak cortical thickness is attained in the mPFC between 10 and 13 years, followed by cortical thinning through adolescence,<sup>41</sup> while the caudate volume decreases when the pubertal stage reaches a Tanner score of 2 to 3, corresponding to 10-12 years.<sup>42</sup> Herein, both adolescent groups had similar mean PDS score. Thus, our findings would suggest an accelerated GM thinning both at the cortical (mPFC) and subcortical (caudates) levels in the adolescents with subthreshold-depression, which might account for emotional dysregulation, and lead to enhanced vulnerability to affective disorder onset.<sup>40</sup>

Furthermore, consistently with the literature, we observed that control girls at age 14 were at higher risk for depression at age 16 than control boys.<sup>7</sup> Conversely, there was no difference between boys and girls with subthreshold-depression regarding depression outcome, in agreement with previous studies.<sup>4,5</sup> However, our results further suggest that smaller GM volumes in the mPFC region mediated a substantial part of the relation between subthreshold-depression at age 14 and high depression scores (indicating pathology) at age 16 in girls only. Thus, the risk of developing depression might be enhanced in girls who have a reduced mPFC volume. This sex difference might be related to the observed sex-by-group interaction effect of pubertal status at age 16. However, including PDS score at age 16 as a confounding covariate in the mediation analyses did not change the result (29.65% ( $p=0.02$ ) in girls;  $p>0.99$  in boys). Thus, a distinct developmental pattern in that core emotion regulation region may play an important role in the transition to full-depression disorder during female adolescence.

Thus, overall, our findings suggest that the development of a depressive syndrome in adolescence, particularly in girls, is influenced by early pre-existing mPFC volume changes that may be associated to other structural changes in the striatum.

Of note, the psychometric characteristics of the present subthreshold-depression group were comparable to those reported in the literature on this condition.<sup>7</sup> Along with a number of depression symptoms, the subthreshold-depression adolescents had marked indices of negative or unstable emotional valence denoted by high Neuroticism, Hopelessness, Anxiety-Sensitivity and Impulsivity scores. These characteristics were constant over time with the follow-up two years later, denoting the consistency and stability of the definition criteria used herein. Particularly, the follow-up findings confirm that subthreshold-depression adolescents are more likely to convert to depression later on,<sup>5</sup> and have an increased risk of self-harm.<sup>7</sup>

These findings should be seen in the light of the following limitations. First, due to inclusion/exclusion criteria and cultural differences, the proportions of subthreshold-depression and control adolescents differed between sites (Table S3). For instance, fewer adolescents were eligible as controls in London. However, including site instead of scanner as confounding covariate in the analyses did not change the results, neither at voxel level nor at cluster level. Also, even

though we controlled for scanner type in the analyses, the between-scanner variability on our measurements (Table S1) may have underpowered the detection of the effects of interest and needs to be considered as a limitation of our study.

Second, the symptom rating was self-administered, and it cannot be precluded that some participants might have misunderstood some questions, which could have biased the diagnostic ratings. Moreover, the closed questions in the DAWBA only provide information about the past 4 weeks rather than lifetime depression. Thus, although the DAWBA interview includes open comments from the participant, which allows trained clinicians to check for consistency between ratings and comments, and to check for any report of affective episode history, it cannot be precluded that some adolescents might have experienced a past major depressive episode. If this were the case, the findings would point to early alterations associated with a depressive disorder, and not to vulnerability features in at-risk adolescents.

Third, the use of the DAWBA at age 14 to assess general adolescent psychiatric symptoms allowed to select adolescents with subthreshold-depression and to exclude those with validated psychiatric diagnoses. At follow-up, the validation of diagnoses was not effective yet, and the ADRS score was used as a proxy for depression. Thus, using different methods of assessing depressive symptoms at baseline and follow-up might have biased the causal mediation analysis. However, the ADRS cut-off score has been shown to discriminate between adolescents defined as having depression or not according to the DSM-IV. Thus, it is likely that the adolescents having a high ADRS score would have been given the diagnosis, had the rating been available. Another limitation is that the ADRS was only available at age 16 and that it was not possible to assess changes from baseline to follow-up regarding depression scores.

Fourth, the high lost-to-follow-up rate could have biased the assessment of depression outcomes. However, this rate did not differ between subthreshold-depression and control groups.

Fifth, previous studies of adolescents at familial risk for depression<sup>43,44</sup> have reported smaller hippocampal volumes. In contrast, the present subthreshold-depression and control adolescents had no difference in family history of depression and no between-group difference in hippocampal volumes. This result is in line with other neuroimaging studies in adolescents with MDD that did not report smaller hippocampal volumes either.<sup>9,12</sup> Rather, hippocampal volume reductions in

adolescents have been attributed to illness duration.<sup>45</sup> Similarly, although studies of pediatric depression have reported reduced amygdala volumes<sup>12</sup> or a decreased volume related to comorbid anxiety disorders,<sup>13</sup> we did not observe smaller amygdala volumes in subthreshold-depression adolescents. Thus, these negative findings are consistent with studies relating amygdala-hippocampal volume alterations to disease progression, comorbidities, or family load.<sup>13, 43-45</sup> Finally, the study was not designed to include scanning of the participants at age 16, and thus, it was not possible to assess the neuroimaging longitudinal correlates of the progressing clinical changes.

Overall, smaller gray and white matter volumes, located in core regions of emotion regulation, were detected in 14-year-old community adolescents with subthreshold-depression. Medial-prefrontal volume differences might denote high risk for depression in juveniles, notably in girls.

### **Clinical Guidance**

- In 14 year-old adolescents with self-reported subthreshold-depression with no other comorbidity, we observed smaller gray and white matter volumes in frontal-striatal-limbic regions compared to control participants. Those regions are involved in affective regulation and have consistently been reported as altered in MDD.
- Consistently with the literature, we observed that subthreshold-depression is a condition at risk for later MDD, notably in girls. Furthermore, in girls with subthreshold-depression, transition to MDD at age 16 might be influenced by smaller medial-prefrontal gray matter volume at age 14. A distinct developmental pattern in that core emotion regulation region may play a role in the transition to full-depression disorder during female adolescence.
- As adolescents with subthreshold-depression are at risk of developing depression, all the more since they have significant changes in emotion regulation brain networks, we suggest that more attention should be paid to subthreshold-depression in adolescence, and that intervention strategies should be developed.

## References

- 1) Pine DS, Cohen E, Cohen P, Brook J. Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? *Am J Psychiatry*. 1999; **156**(1):133-135.
- 2) Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007; **6**(3):168-176.
- 3) Bertha EA, Balázs J. Subthreshold depression in adolescence: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013; **22**(10):589-603.
- 4) Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM, Beautrais AL. Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; **62**(1):66-72.
- 5) Klein DN, Shankman SA, Lewinsohn PM, Seeley JR. Subthreshold depressive disorder in adolescents: predictors of escalation to full-syndrome depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; **48**(7):703-710.
- 6) Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev*. 2008; **115**(2):291-313.
- 7) Balázs J, Miklósi M, Keresztény A, et al. Adolescent subthreshold-depression and anxiety: psychopathology, functional impairment and increased suicide risk. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013; **54**(6):670-677.
- 8) Boes AD, McCormick LM, Coryell WH, Nopoulos P. Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biol Psychiatry*. 2008; **63**(4):391-397.
- 9) Shad MU, Muddasani S, Rao U. Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012; **22**(3):190-197.
- 10) Nolan CL, Moore GJ, Madden R, et al. Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; **59**(2):173-179.
- 11) Pannekoek JN, van der Werff SJ, van den Bulk BG, et al. Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *Neuroimage Clin*. 2014; **4**:336-42.
- 12) Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry*. 2005; **57**(1):21-26.

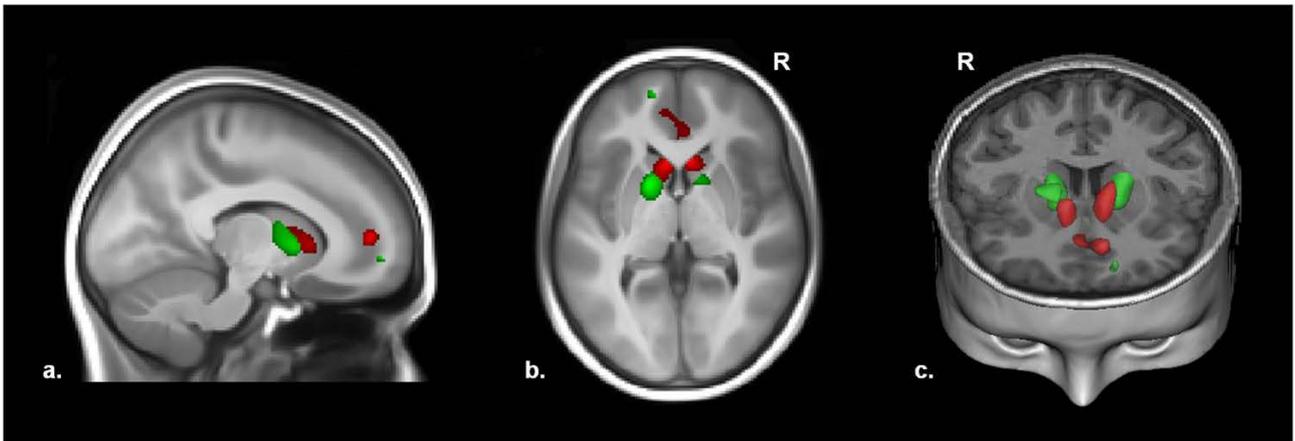
- 13) Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, et al. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett*. 2007; **427**(3):142-147.
- 14) Matsuo K, Rosenberg DR, Easter PC, et al. Striatal volume abnormalities in treatment-naïve patients diagnosed with pediatric major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; **18**(2):121-131.
- 15) Whittle S, Lichter R, Dennison M, et al. Structural Brain Development and Depression Onset During Adolescence: A Prospective Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2014; **171**(5):564-71
- 16) Schumann G, Loth E, Banaschewski T, et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2010; **15**(12):1128-1139.
- 17) Goodman R, Ford T, Richards H, Gatward R, Meltzer H. The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000; **41**(5):645-655.
- 18) Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993; **88**(6):791-804.
- 19) Woicik PA, Stewart SH, Pihl RO, Conrod PJ. The Substance Use Risk Profile Scale: a scale measuring traits linked to reinforcement-specific substance use profiles. *Addict Behav*. 2009; **34**(12):1042-1055.
- 20) Castellanos-Ryan N, O'Leary-Barrett M, Sully L, Conrod P. Sensitivity and specificity of a brief personality screening instrument in predicting future substance use, emotional, and behavioral problems: 18-month predictive validity of the Substance Use Risk Profile Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013; **37** Suppl 1:E281-90.
- 21) Costa PT, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1992.
- 22) Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997; **38**(5):581-586.
- 23) Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A. A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolesc*. 1988; **17**(2):117-133.
- 24) Newcomb MD, Huba GJ, Bentler PM. A Multidimensional Assessment of Stressful Life Events among Adolescents: Derivation and Correlates. *J Health Soc Behav*. 1981; **22**(4):400-415.

- 25) Revah-Levy A, Birmaher B, Gasquet I, Falissard B. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): A Validation Study. *BMC Psychiatry*. 2007; **7**:2.
- 26) Revah-Levy A, Speranza M, Barry C, et al. Association between Body Mass Index and depression: the “fat and jolly” hypothesis for adolescents girls. *BMC Public Health*. 2011; **11**:649.
- 27) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000; **11**(6 Pt 1):805-821.
- 28) Imai K, Keele L, Tingley D. A general approach to causal mediation analysis. *Psychol Methods*. 2010; **15**(4):309-334.
- 29) Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008; **213**(1-2):93-118.
- 30) Roy M, Shohamy D, Wager TD. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends Cogn Sci*. 2012; **16**(3):147-56.
- 31) Myers-Schulz B, Koenigs M. Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2012; **17**(2):132-41.
- 32) Ducharme S, Albaugh MD, Hudziak JJ, et al. For the Brain Development Cooperative Group. Anxious/Depressed Symptoms are Linked to Right Ventromedial Prefrontal Cortical Thickness Maturation in Healthy Children and Young Adults. *Cereb Cortex*. 2014; **24**(11):2941-50.
- 33) Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; **62**(11):1228-1236.
- 34) Schmithorst VJ, Yuan W. White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain Cogn*. 2010; **72**(1):16-25.
- 35) Giorgio A, Watkins, KE, Chadwick M, et al. Longitudinal changes in gray and white matter during adolescence. *Neuroimage*. 2010; **49**(1):94-103.
- 36) Schmahmann JD, Pandya DN. *Fiber Pathways of the Brain*. Oxford University Press: New York, USA. 2006.
- 37) Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, et al. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; **49**(2):173-183.
- 38) Forbes EE, Dahl RE. Research Review: altered reward function in adolescent depression: what, when and how? *J Child Psychol Psychiatry*. 2012; **53**(1):3-15.

- 39) Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci.* 1999; **2**:859-61.
- 40) Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. *Dev. Rev.* 2008; **28**:62-77.
- 41) Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci.* 2008; **28**(14):3586-3594.
- 42) Goddings AL, Mills KL, Clasen LS, Giedd JN, Viner RM, Blakemore SJ. The influence of puberty on subcortical brain development. *Neuroimage.* 2014; **88**:242-51.
- 43) Rao U, Chen L-A, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL: Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry.* 2010; **67**(4):357-364.
- 44) Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH: Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; **67**(3):270-276.
- 45) MacMaster FP, Kusumakar V: Hippocampal volume in early onset depression. *BMC.* 2004; **2**:2.

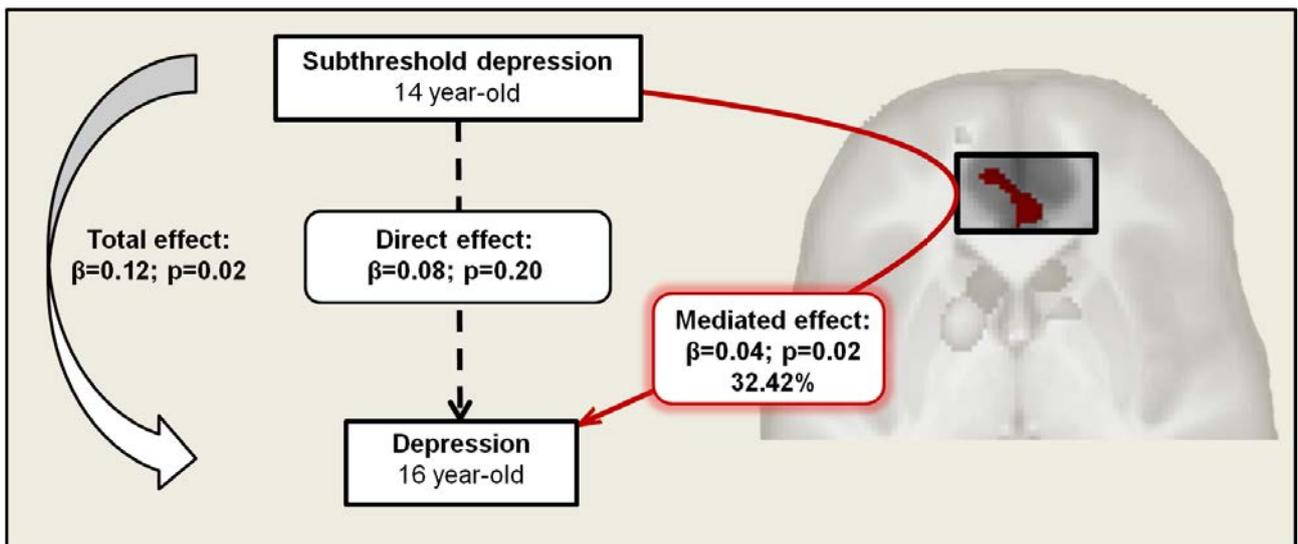
## FIGURE TITLES AND LEGENDS

**Figure 1:** Regions with smaller gray matter volume (red) and white matter volume (green) in 119 adolescents with subthreshold-depression versus 461 controls. Voxel-level was set at  $p < 0.05$  (FWE corrected for the whole brain). Results are superimposed on a T1-weighted MRI scan of an adolescent brain from the IMAGEN database. a. Sagittal slice; b. Transversal slice; c. 3-Dimensional representation (coronal and transversal slices); R, Right.



**Figure 2:** Mediation of the gray matter medial prefrontal cortex on the relationship between subthreshold-depression at age 14 and depression at age 16 in girls, using causal mediation analysis

OR, odds-ratio.



**Table 1:** Clinical characteristics in adolescents with subthreshold-depression compared with controls at baseline and follow-up

Characteristics	Baseline						Follow-up					
	sDep		Controls		Test	p-value	sDep		Controls		Test	p-value
	n=119		n=461				n=76		n=275			
n	%	n	%	$\chi^2(1, N=580)$		n	%	n	%	$\chi^2(1, N=351)$		
Sex (females)	78	65.55	303	65.73	0.00	1	53	69.74	192	69.82	0.00	1
Handedness (right-handed)	99	83.19	406	88.07	1.77	0.18	62	81.58	244	88.73	2.12	0.15
Parental history of depression	8	6.72	30	6.51	0.00	1	4	5.26	17	6.18	0.00	0.98
Non-Caucasian ethnicity	23	13.33	41	8.89	9.45	0.002**	6	7.89	21	7.64	0.00	1
Subthreshold-depression at age 16	–	–	–	–	–	–	19	25.00	26	9.45	11.52	<0.001***
Depression (ADRS $\geq$ 6)	–	–	–	–	–	–	18	23.68	12	4.36	26.02	<0.001***
Self-harm since 14 year-old	–	–	–	–	–	–	23	30.26	27	9.82	18.09	<0.001***
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>F(1,570)</b>		<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>F(1,341)</b>	
Age (years)	14.45	0.36	14.40	0.41	2.40	0.12	16.49	0.54	16.45	1.14	0.04	0.85
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>F(1,569)</b>		<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>F(1,340)</b>	
Pubertal status (PDS score)	3.01	0.51	2.95	0.51	0.93	0.34	3.46	0.34	3.44	0.40	0.02	0.88
SDQ impact score	1.24	1.83	0.13	0.59	99.18	<0.001***	1.09	1.73	0.34	0.95	22.37	<0.001***
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>U</b>		<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>U</b>	

NEO-FFI												
Neuroticism	28.97	7.67	21.03	6.73	12219	<0.001***	27.38	7.17	20.96	7.50	9736	<0.001***
Extraversion	28.05	6.63	30.92	5.39	34209	<0.001***	27.66	6.21	30.37	5.81	22248	0.007**
Openness	26.29	6.61	26.41	5.62	28002	0.73	27.88	6.29	27.47	5.87	17351	0.46
Agreeableness	26.66	5.43	30.79	4.94	39419	<0.001***	27.51	4.91	31.43	5.25	25043	<0.001***
Conscientiousness	26.64	7.26	28.86	6.69	32500	0.002**	26.80	7.88	29.72	6.96	21941	0.002**
SURPS												
Hopelessness	14.80	3.82	12.45	2.63	17555	<0.001***	14.21	4.11	12.52	2.91	13428	<0.001***
Anxiety-Sensitivity	11.87	2.52	11.08	2.28	22921	0.005**	11.57	2.77	10.95	2.38	15944	0.06
Impulsivity	13.08	2.31	11.52	2.01	17035	<0.001***	12.03	2.03	10.87	2.04	12466	<0.001***
Sensation-seeking	16.09	2.99	15.60	3.06	25225	0.17	13.86	2.63	13.72	2.73	17836	0.80
LEQ total score	-2.09	4.68	-0.54	4.30	32504	0.002**	-1.80	4.93	-0.27	4.46	19630	0.13
Brain tissue	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>F(1,574)</b>							
Gray matter (cm <sup>3</sup> )	743.62	55.81	749.21	61.49	3.41	0.065	–	–	–	–	–	–
White matter (cm <sup>3</sup> )	467.42	38.60	474.44	41.21	11.51	<0.001***	–	–	–	–	–	–
Cerebro-spinal fluid (cm <sup>3</sup> )	367.95	36.57	364.24	40.10	13.00	<0.001***	–	–	–	–	–	–
Total intracranial volume (cm <sup>3</sup> )	1,579	111	1,588	126	0.21	0.64	–	–	–	–	–	–

sDep, adolescents with subthreshold-depression; SD, standard deviation; PDS, Pubertal Development Scale; LEQ, Life-Events Questionnaire; SDQ : Strengths and Difficulties Questionnaire ; SURPS : Substance Use Risk Profile Scale;  $\chi^2$ , chi-square value; F, ANOVA's F-value; U: Mann–Whitney–Wilcoxon U value; \*p-value  $\leq 0.05$ ; \*\*p-value  $\leq 0.01$ ; \*\*\*p-value  $\leq 0.001$ .

**Table 2:** Regions of smaller gray and white matter volume in 119 adolescents with subthreshold-depression compared with 461 controls

Brain region	Cluster-level			Voxel-level			p <sup>a</sup>	T
	BA	k	p	MNI Coordinates				
				x	y	z		
<b>Gray matter</b>								
Left caudate head	-	400	0.001**	-6	18	3	0.001**	5.37
Right caudate head	-	234	0.004**	6	20	3	0.001**	5.35
Left ventromedial PFC	10	369	0.002**	-12	50	6	0.001**	5.24
Right anterior cingulate	24/32			3	36	0	0.018*	4.63
<b>White matter</b>								
Left forceps minor	-	69	0.019*	-14	57	-2	0.001**	5.09
Left ALIC	-	1288	≤0.001***	-16	6	3	0.001**	5.06
Right ALIC	-	462	0.002**	12	10	-2	0.006**	4.69
Right cingulum	-	191	0.008**	12	32	25	0.007**	4.68

a. Statistics at voxel-level set to  $p < 0.05$ , Family Wise Error corrected for the whole brain, height threshold  $T = 4.36$  (Gray matter),  $T = 4.16$  (White matter); extent threshold  $k = 50$  voxels;

BA, Brodmann Area; k, cluster size in number of voxels (voxel size =  $3.375 \text{ mm}^3$ ); MNI, Montreal Neurologic Institute coordinates in millimeters; PFC, Prefrontal Cortex; ALIC, Anterior Limb of Internal Capsule; \*p-value  $\leq 0.05$ ; \*\*p-value  $\leq 0.01$ ; \*\*\*p-value  $\leq 0.001$ .

Empty cell indicates that region is included in the same cluster as the region immediately above.

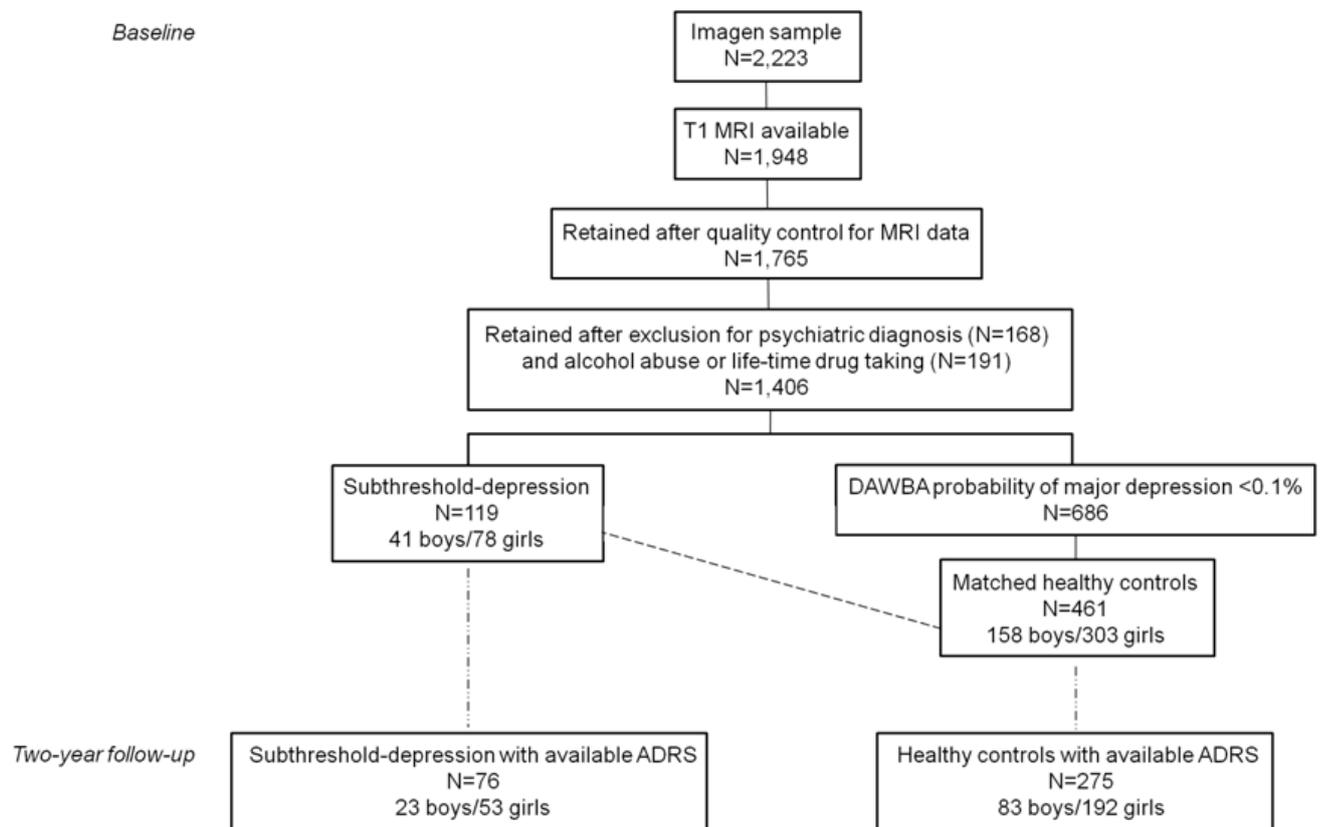
# Subthreshold-depression and regional brain volumes in young community adolescents

## Supplemental material

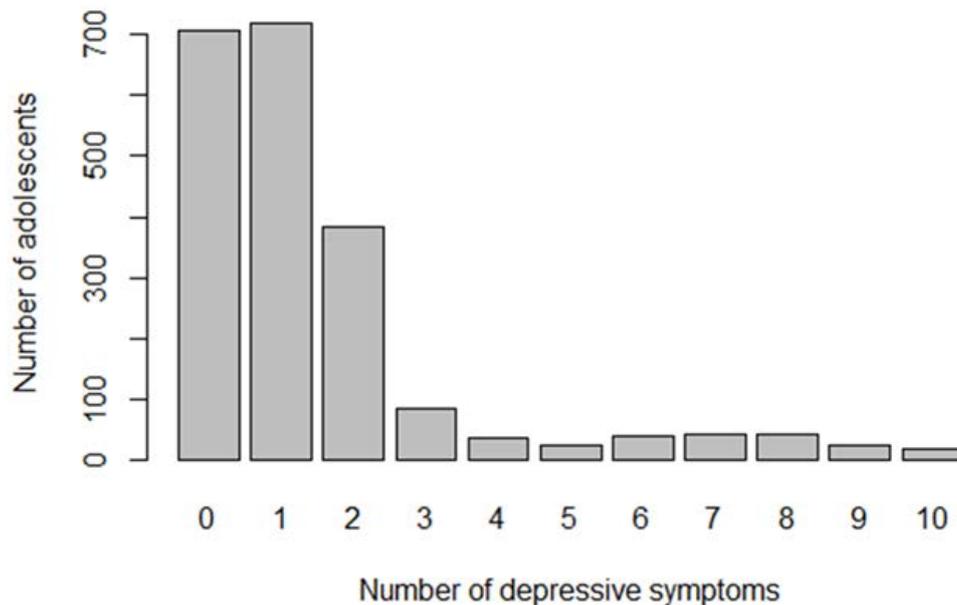
### Method

### Participants

Figure S1: Consort diagram of group selection



**Figure S2: Frequency of depressive symptoms in adolescents of the Imagen database**



***MRI data Acquisition (additional information)***

MRI at age 14 was performed on 3 Tesla scanners (General Electric, Siemens and Philips) from the eight European sites. High-resolution anatomical MR images were obtained using a standardized 3D T1-weighted magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) sequence based on the ADNI protocol (<http://adni.loni.usc.edu/methods/mri-analysis/mri-acquisition/>). Acquisition parameters were similar across sites (e.g. sagittal slice plane, repetition time=2,300 ms: echo time=2.8 ms, flip angle=8°; 256x256x170 matrix, 1.1x1.1x1.1 mm voxel size).<sup>1</sup> All control and subthreshold-depression adolescent anatomical images passed a visual quality-control carried out by two independent raters in order to identify and discard images with major artifacts.

***MRI Data Preprocessing (additional information)***

Image preprocessing was performed with Statistical Parametric Mapping 8 software (SPM8; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) using Voxel-Based Morphometry.<sup>2</sup> An adolescent brain template was first created from a randomly

selected subsample of 240 adolescents from the Imagen database to take into account the age of the participants. First, the T1-weighted-images of this subsample were spatially normalized and segmented into tissue classes using the new segment toolbox and the Tissue Probability Maps (TPM) provided in SPM8. The unified segmentation enables spatial normalization, tissue segmentation and bias correction within the same generative model.<sup>3</sup> Images of each tissue class were then averaged to obtain study-specific priors used as new TPM for further steps. In a second iteration, T1-weighted images of the subthreshold-depression and control adolescents were then segmented and normalized using our customized TPM. Segmented images were modulated to preserve subject's original tissue quantity after spatial normalization, and resliced to 1.5x1.5x1.5 mm. Finally, the normalized, segmented and modulated GM and WM images were smoothed using a Gaussian kernel of 10-mm full-width at half-maximum (FWHM). All subjects passed a post-preprocessing quality control performed using the check-sample-homogeneity toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/check-sample-homogeneity/>).

### ***Statistical Analyses***

#### *Voxel-based analyses (additional information)*

Whole brain voxel-wise comparisons were carried out within the general linear model (GLM) framework using SPM8. Analyses were performed on the smoothed, normalized and modulated GM and WM images with a threshold masking set to an absolute value of 0.2.

Brain locations were reported as x, y, and z coordinates in Montreal Neurologic Institute (MNI) space and Wake Forest University (WFU) PickAtlas<sup>4</sup> was used to identify brain regions and Brodmann areas.

**Table S1:** Brain tissue volumes per scanner type in 14 year-old participants at baseline

	General Electric n = 117		Philips n = 140		Siemens n = 323		ANOVA		Levene's test	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F(1,574)	p-value	F(2,577)	p-value
Gray matter (cm <sup>3</sup> )	747.0	62.8	760.7	65.9	743.0	56.2	4.44	0.012*	1.53	0.22
White matter (cm <sup>3</sup> )	471.6	40.0	482.8	43.3	469.3	39.3	5.96	0.0027**	1.19	0.31
Cerebro-spinal fluid (cm <sup>3</sup> )	344.9	38.5	347.4	36.0	379.9	34.5	71.34	< 0.001***	0.38	0.69
Total intracranial volume (cm <sup>3</sup> )	1563.5	128.9	1590.9	134.6	1592.1	114.7	3.70	0.025*	1.47	0.23

SD, standard deviation; ANOVA, analysis of variance; Levene's test for homogeneity of variance; \*p-value  $\leq 0.05$ ; \*\*p-value  $\leq 0.01$ ; \*\*\*p-value  $\leq 0.001$

## Results

**Table S2.** Moderated causal mediation analysis on the relationship between subthreshold-depression at age 14 and depression at age 16 (ADRS cut-off score  $\geq 6$  corresponding to depression) with vmPFC/rACC volume as mediator.

### Girls

Effect type	Point estimate	95% CI	p-value
<b>mediator variable: vmPFC/rACC volume</b>			
<b>Mediation effect</b> (sDep at 14 – cluster – depression at 16 )	0.041	[0.008; 0.087]	0.02*
<b>Direct effect</b> (sDep at 14 – depression at 16)	0.084	[-0.016; 0.182]	0.20
<b>Total effect</b>	0.125	[0.025; 0.232]	0.02*
<b>Proportion of total effect via mediation</b>	0.324	[0.069; 1.477]	0.02*

### Boys

Effect type	Point estimate	95% CI	p-value
<b>mediator variable: vmPFC/rACC volume</b>			
<b>Mediation effect</b> (sDep at 14 – cluster – depression at 16 )	<0.001	[-0.017; 0.019]	>0.99
<b>Direct effect</b> (sDep at 14 – depression at 16)	0.271	[0.129; 0.456]	<0.001***
<b>Total effect</b>	0.271	[0.129; 0.459]	<0.001***
<b>Proportion of total effect via mediation</b>	<0.001	[-0.095; 0.082]	>0.99

sDep, adolescents with subthreshold-depression; ADRS, Adolescent Depression Rating Scale; vmPFC/rACC, ventromedial prefrontal / rostral anterior cingulate cortices; Point estimate, estimate of the size of the effect; 95% CI, 95% confidence interval of the point estimate; \*p-value  $\leq 0.05$ ; \*\*p-value  $\leq 0.01$ ; \*\*\*p-value  $\leq 0.001$ ; p-values are corrected for multiple comparisons.

## Discussion

**Table S3:** Center distribution in adolescents with subthreshold-depression compared with controls

	sDep N=119		Controls N=461		Test	p-value
	N	%	N	%	$\chi^2(7, N=580)$	
<b>Centers</b>					57.40	<0.001***
London	26	21.85	17	3.69		
Nottingham	20	16.81	58	12.58		
Dublin	4	3.36	58	12.58		
Berlin	11	9.24	63	13.67		
Hamburg	20	16.81	77	16.7		
Mannheim	6	5.04	51	11.06		
Paris	14	11.77	76	16.49		
Dresden	18	15.13	61	13.23		

sDep, adolescents with subthreshold-depression;  $\chi^2$ , chi-square value; \*\*\*p-value  $\leq 0.001$

## References

- 46) Schumann G, Loth E, Banaschewski T, Barbot A, Barker G, Büchel C, et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2010; **15**(12):1128-1139.
- 47) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000; **11**(6 Pt 1):805-821.
- 48) Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005; **26**(3):839-851.
- 49) Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003; **19**(3):1233-1239.

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Progression vers un EDM en fonction de l'âge (A) et du nombre de facteurs de risque (B) chez des adolescents sub-déprimés sans antécédent d'EDM (Klein et al. 2009)	<b>20</b>
<b>Figure 2:</b> Moment magnétique, ou spin, d'un noyau d'hydrogène .....	<b>23</b>
<b>Figure 3:</b> Spins des protons en l'absence de champ magnétique extérieur (A) puis en présence de B0 (B) .....	<b>24</b>
<b>Figure 4:</b> Représentation du vecteur $\vec{M}$ et de ses composantes $M_z$ et $M_{xy}$ (Sayette 2008)	<b>25</b>
<b>Figure 5:</b> Courbe exponentielle de repousse de l'aimantation longitudinale (Sayette 2008)	<b>26</b>
<b>Figure 6:</b> Contrastes obtenus en T1 entre un tissu à T1 court (A) et un tissu à T1 long (B) en fonction du TR.....	<b>27</b>
<b>Figure 7:</b> Images T1 et T2 du cerveau d'un adolescent de notre étude .....	<b>28</b>
<b>Figure 8:</b> Coupe longitudinale d'un axone.....	<b>29</b>
<b>Figure 9:</b> Représentation de l'isotropie/anisotropie et de l'intensité de diffusion.....	<b>29</b>
<b>Figure 10:</b> Images pondérées en diffusion d'un adolescent de notre étude .....	<b>30</b>
<b>Figure 11:</b> Représentation ellipsoïdique du tenseur de diffusion .....	<b>31</b>
<b>Figure 12:</b> Images de FA, MD, AD et RD d'un adolescent de notre étude .....	<b>32</b>
<b>Figure 13:</b> Moyenne et intervalle de confiance à 95% du volume de substance grise et de substance blanche (en cm <sup>3</sup> ) en fonction de l'âge (en années) chez les garçons (bleu) et les filles (rouge) (Lenroot et al. 2007) .....	<b>34</b>
<b>Figure 14:</b> « Modèle de dépression » proposé par Mayberg (Mayberg et al. 1997) .....	<b>39</b>
<b>Figure 15:</b> Réduction de volume de substance grise dans le cortex cingulaire antérieur rostral chez le sujet adulte présentant un trouble dépressif majeur comparativement au sujet sain (méta-analyse de Bora et al. 2012) .....	<b>40</b>

<b>Figure 16:</b> Baisse de FA dans le genou du corps calleux chez le sujet adulte déprimé comparativement au sujet sain. Représentation bidimensionnelle (A) et tridimensionnelle (B) (méta-analyse de Wise et al. 2015).....	<b>42</b>
<b>Figure 17:</b> Réduction de volume de substance grise chez des adolescents déprimés comparativement à des adolescents témoins sains dans le cortex préfrontal (A) ( $p < 0.05$ corrigé) (Shad et al. 2012) et le cortex cingulaire antérieur (B) ( $p < 0.05$ corrigé) (Pannekoek et al. 2014).....	<b>43</b>
<b>Figure 18:</b> Faisceaux présentant une diminution de FA chez des adolescents déprimés comparativement à des adolescents témoins sains ( $p < 0.05$ corrigé)(LeWinn et al. 2014) ...	<b>45</b>
<b>Figure 19:</b> Faisceaux présentant une diminution de FA chez des adolescents ayant un antécédent parental de dépression comparativement à des adolescents témoins sans antécédents familiaux de dépression ( $p < 0.001$ non corrigé) (Huang et al. 2011) .....	<b>47</b>
<b>Figure 20:</b> Corrélation négative entre volume cortical préfrontal et événements de vie négatifs ( $p < 0.005$ non corrigé) (Hanson et al. 2012) .....	<b>48</b>
<b>Figure 21:</b> Réduction de volume de substance grise chez des femmes sub-déprimées comparativement à des témoins sains dans le cortex cingulaire antérieur ( $p < 0.001$ non corrigé) (Hayakawa et al. 2013) .....	<b>50</b>
<b>Figure 22:</b> Corrélation entre l'épaisseur corticale du vmPFC et l'âge chez des enfants et adolescents ayant des scores d'anxiété/dépression faibles (Groupe 1) et élevés (Groupe 2) (Ducharme et al. 2014).....	<b>51</b>
<b>Figure 23:</b> Corrélation entre le volume du cortex cingulaire antérieur et l'âge chez des adolescents de 12 à 17 ans déprimés et non déprimés (Hagan et al. 2015).....	<b>51</b>
<b>Figure 24:</b> Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion des participants du projet IMAGEN.....	<b>56</b>
<b>Figure 25:</b> Exemples d'images exclues de l'analyse .....	<b>62</b>
<b>Figure 26:</b> Cartes de probabilités tissulaires adolescent (IMAGEN) et adulte (SPM), vue axiale.....	<b>63</b>
<b>Figure 27:</b> Sélection des participants pour l'étude en imagerie macro-structurale.....	<b>66</b>

<b>Figure 28:</b> TBSS, les différentes étapes .....	<b>71</b>
<b>Figure 29:</b> Exemple de feuillet et de tube (Smith et al. 2006) .....	<b>72</b>
<b>Figure 30:</b> Représentation de la projection des valeurs des paramètres de diffusion.....	<b>72</b>
<b>Figure 31:</b> Sélection des participants pour l'étude en imagerie micro-structurale.....	<b>75</b>
<b>Figure 32.</b> Fréquence des symptômes dépressifs des adolescents de la base de données IMAGEN ( N=2131) .....	<b>79</b>
<b>Figure 33:</b> Comparaisons régionales (témoins > sDep) de substance grise (rouge) et de substance blanche (vert) chez 119 adolescents sDep versus 461 adolescents témoins .....	<b>94</b>
<b>Figure 34:</b> Représentation graphique de l'interaction de groupe x sous-score «accident» sur le volume relatif des clusters des têtes des noyaux caudés.....	<b>95</b>
<b>Figure 35:</b> Médiation de la relation positive entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression (i.e. score ADRS ≥6) à T2 chez les filles par le volume du cluster CPFm.....	<b>96</b>
<b>Figure 36:</b> Comparaisons des valeurs de FA (témoins > sDep) et de MD (sDep > témoins) chez 96 adolescents sDep versus 336 adolescents témoins .....	<b>103</b>
<b>Figure 37:</b> Représentation graphique de l'interaction de groupe x sous-score «accident» sur valeurs de MD dans les faisceaux allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur....	<b>109</b>
<b>Figure 38:</b> Médiation de la relation positive entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression à T2 par les valeurs de FA dans les faisceaux connectant le corps calleux au cortex cingulaire antérieur .....	<b>112</b>
<b>Figure 39.</b> Diminution du signal BOLD (blood-oxygen-level dependent) en IRM fonctionnelle lors de la réponse à la récompense chez des adolescents déprimés (A) et sub-déprimés (B) de la cohorte IMAGEN comparativement à des adolescents témoins (Stringaris et al. 2015) .....	<b>123</b>
<b>Figure 40:</b> Trajectoire développementale du volume des caudés en fonction du stade de Tanner chez les garçons (bleu) et les filles (rouge) (Goddings et al. 2014) .....	<b>130</b>

## Liste des tables

<b>Table 1:</b> Valeurs indicatives en millisecondes du T1 et du T2 de tissus cérébraux dans un champ de 1 Tesla.....	<b>26</b>
<b>Table 2:</b> Répartition par centre des adolescents recrutés pour l'étude IMAGEN .....	<b>78</b>
<b>Table 3:</b> Caractéristiques socio-démographiques des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1 (N=2131) .....	<b>80</b>
<b>Table 4:</b> Caractéristiques cliniques des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1 (N=2131) .....	<b>82</b>
<b>Table 5:</b> Caractéristiques socio-démographiques à T2 des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1 (N=1674) .....	<b>85</b>
<b>Table 6:</b> Caractéristiques cliniques à T2 des adolescents non déprimés, sDep et EDM à T1 (N=1674) .....	<b>86</b>
<b>Table 7:</b> Caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 et T2 des adolescents sDep et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie macro-structurale .....	<b>90</b>
<b>Table 8:</b> Volumes globaux des adolescents sDep et témoins (N=580) .....	<b>92</b>
<b>Table 9:</b> Comparaisons régionales de substance grise et de substance blanche chez 119 adolescents présentant une dépression sub-syndromique (sDep) versus 461 témoins (sens sDep <témoins) .....	<b>93</b>
<b>Table 10.</b> Analyse de médiation causale modérée dans laquelle le volume du cluster CPFm est médiateur de la relation entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression (i.e. score ADRS $\geq 6$ ) à T2.....	<b>97</b>
<b>Table 11:</b> Caractéristiques socio-démographiques et cliniques à T1 et T2 des adolescents sDep et témoins inclus dans l'étude de neuro-imagerie micro-structurale .....	<b>99</b>
<b>Table 12:</b> Mesures globales des paramètres de diffusion des adolescents sDep et témoins	<b>101</b>
<b>Table 13:</b> Différences de fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne entre adolescents sDep et témoins issues de l'analyse TBSS voxel-à-voxel.....	<b>104</b>

<b>Table 14:</b> Résultats des analyses de tractographie probabiliste chez les adolescents sDep comparés aux témoins .....	<b>107</b>
<b>Table 15:</b> Analyse de médiation causale modérée dans laquelle les valeurs de FA/MD obtenues dans les analyses TBSS et de tractographie précédentes sont médiateurs de la relation entre dépression sub-syndromique à T1 et dépression clinique à T2.....	<b>110</b>

## **Etude en Imagerie par Résonance Magnétique des substrats neuro-anatomiques de la dépression sub-syndromique chez l'adolescent**

Des anomalies macro et micro-structurales des réseaux cérébraux impliqués dans la régulation émotionnelle ont été observées chez des adolescents et des adultes présentant un trouble dépressif majeur. Cependant, on ignore si ces anomalies se développent au fur et à mesure de la maladie dépressive ou si elles sont présentes avant. La dépression sub-syndromique de l'adolescent étant associée à un risque élevé, mais non systématique, de développer ultérieurement un trouble dépressif majeur, l'étude des corrélats neuro-anatomiques qui lui sont associée pourrait apporter des informations sur la physiopathologie de la dépression. Nous avons utilisé les données cliniques et d'Imagerie par Résonance Magnétique pondérée en T1 et en diffusion de l'étude européenne IMAGEN portant sur 2131 adolescents recrutés en population générale à 14 ans, puis réévalués cliniquement à 16 ans, afin de comparer les données d'adolescents présentant une dépression sub-syndromique à celles d'adolescents non déprimés. Nous avons ainsi mis en évidence des changements macro et micro-structuraux chez des adolescents présentant une dépression sub-syndromique dans des régions impliquées dans les troubles dépressifs majeurs. La relation entre dépression sub-syndromique à 14 ans et dépression clinique à 16 ans était en partie expliquée par un plus petit volume de cortex préfrontal médian chez les filles et par de plus faibles valeurs de fraction d'anisotropie dans les faisceaux connectant le corps calleux au cortex cingulaire antérieur chez les deux sexes. Ainsi, à l'adolescence, des changements cérébraux dans des régions impliquées dans la régulation émotionnelle semblent être associés à un risque accru de transition vers des formes syndromiques de dépression.

**Mots clés:** Adolescence, dépression sub-syndromique, Imagerie par Résonance Magnétique, volume de substance grise, volume de substance blanche, tenseur de diffusion.

## **Magnetic Resonance Imaging brain correlates of subthreshold depression in adolescents**

Neuroimaging findings have been reported in emotional regions in both adults and adolescents with depression but it still remains unknown whether such brain alterations can be detected before depression onset or reflect disease progression. Although subthreshold-depression in adolescence is a condition at risk for Major Depressive Disorder, not all youths with subthreshold depression will develop full-syndrome depression. Thus, studying brain correlates of subthreshold-depression in adolescence may inform on the pathophysiology of depression. We used clinical and, T1 weighted and diffusion magnetic resonance imaging data from the IMAGEN study, an European and population-based cohort of 2131 adolescents recruited from secondary schools at age 14 and followed-up at age 16. Regional gray and white matter morphometry and white matter microstructure were compared between adolescents with subthreshold-depression and healthy control adolescents. Macro and micro structural brain changes were found in adolescents with subthreshold-depression in regions involved in Major Depressive Disorder. The relation between subthreshold-depression at baseline and clinical depression at follow-up was mediated by lower medial-prefrontal gray matter volume in girls and by lower fractional anisotropy in tracts projecting from the corpus callosum to the anterior cingulate cortex in both sexes. The findings suggest that subthreshold-depression in early adolescence is associated with structural volumetric and connectivity changes in emotion-regulation circuits, and that some of these changes might denote high risk for later clinical depression.

**Keywords:** Adolescence, subthreshold-depression, magnetic resonance imaging, gray matter volume, white matter volume, diffusion tensor.